

R. 3.947

T.O.
A/6



EXPLORACION DE LA FUNCION
HIPOPISARIA
EN RELACION CON EL CRECIMIENTO.

Tesis presentada para optar al grado
de Doctor en Medicina y cirugía
por la Licenciada
ANA MARIA ALVAREZ SILVAN

Sevilla septiembre 1968.

R. 3.947



D. Manuel Suárez Perdigüero Catedrático de Pediatría y Puericultura de la Facultad de Medicina de Sevilla.

CERTIFICA: que Dña Ana María Alvarez Silván licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección, en esta facultad de Medicina, el presente trabajo sobre: "Exploración funcional de la hipófisis en relación con el crecimiento", con el que aspira al grado de doctor.

Sevilla, septiembre 1968.

A MIS PADRES.



El trabajo presentado como tesis para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizado en la Clínica Universitaria de Pediatría, de esta Facultad de Medicina, y es una realidad gracias a la dirección y supervisión del Profesor D. Manuel Suárez Perdiguero.

Desde estas líneas quiero expresarle mi agradecimiento por la ayuda que ha prestado a la consecución de este trabajo, y a mi propia formación humana y pediátrica.

Asimismo, deseo manifestar mi gratitud al Prof. Osorio de Granada, por la extracción y purificación de la hormona (método Raben) Quiero resaltar también, la colaboración de los doctores: Serrera, Blanco, Domingo y Cubiles, así como la ayuda técnica prestada por la señorita Gloria, y demás personal de laboratorio.

INDICE

Página

Introducción.	7
Antecedentes.	
a) Generales.	11
b) Explorac. Hipótesis.	47
Material y Métodos.	68
Protocolos.	84
Resumen.	190
Comentarios.	194
Conclusiones.	222
Bibliografía.	225

INTRODUCCION.



El diagnóstico causal de los niños con talla baja constituye una preocupación constante de la pediatría. Numerosas causas pueden conducir a la disminución del crecimiento en talla. Entre ellas las endocrinopatías, junto con la genética, forman los dos grupos etiológicos de mayor interés. Resulta relativamente fácil ascribir un niño de talla baja a una deficiencia tiroidea, a una alteración suprarrenal o gonadal primaria, pero es difícil determinar la etiología hipofisaria de una deficiencia de crecimiento si se excluyen las observaciones de tumores, traumatismos, o alteraciones diencefalo hipofisarias secundarias.

Una de las cuestiones que resulta más difícil para el pediatra, es diferenciar el origen hipofisario de la talla baja, de los casos que responden a una velocidad de crecimiento moderada, o a un retardo en la maduración del adolescente. El problema se agrava, cuando sabemos que la lentificación del crecimiento, que es la base de este último grupo, es mucho más frecuente que la insuficiencia hipofisaria funcional, y muchos casos de nanismo hipofisario, etiquetados en la clínica, no son más que verdaderas endocrinopatías; terminología de acuerdo con Marañón.

Otras veces , la disminución de la velocidad de crecimiento es transitoria, y pasada la causa que interfiere el proceso normal de crecimiento, se produce una aceleración compensadora. Es el fenómeno de catch-up, también estudiado por Prader, por Tanner y otros.

Hasta hace poco tiempo el diagnóstico exacto, no suponía una necesidad ineludible, ya que se carecía en la insuficiencia hipofisaria, de un tratamiento hormonal de sustitución, y en la cronopatía la abstención medicamentosa es la regla.

El aislamiento por Raben de la hormona, y su utilización en la terapéutica del nanismo hipofisario (año 1960), con resultados positivos, obliga ahora a un diagnóstico de seguridad, sobretudo, porque la hormona de crecimiento humana es ineficaz en los casos en que no se encuentra deficiencia hormonal, y por otra parte la producción de hormona es limitada mientras que tenga que obtenerse de hipófisis humanas. Bien es verdad que la investigación trata de purificar las hormonas extraídas de hipófisis bovinas y de antropoides, pero habrá que esperar que el descubrimiento re-

ciente de la fórmula química secuencial, permita su obtención por síntesis.

En esta situación, los clínicos, se han planteado el problema, de encontrar los métodos de valoración mas al alcance de los medios actuales de investigación.

La literatura presenta numerosos métodos para valorar la función hipofisaria, en sus diferentes fracciones, con metódicas mas o menos complicadas y algunas como la de la insulina intravenosa, no exentas de riesgos.

En honor a la verdad hemos de estar de acuerdo con Tanner, que la simple observación de la curva de crecimiento, y la valoración de la edad ósea, son datos que pueden ser decisivos, si recordamos que la hormona humana de crecimiento tiene escasa influencia en la velocidad de crecimiento, durante el primero y hasta el segundo año de la vida, por lo que las deficiencias hipofisarias, no repercuten en el crecimiento en talla, desde luego el primer año.

Teniendo en cuenta que la insuficiencia

a valorar afecta sobretodo a la hormona somatotrópa, a la tirotrópa y a la adrenocorticotropa, nos proponemos estudiar algunos métodos de valoración de estas funciones, realizados en la Clínica Universitaria de Pediatría.

En el transcurso de este trabajo, hemos llegado a modificar algunas técnicas, en un intento de simplificación y mejor adaptación al estudio de los niños.

ANTECEDENTES

a) Generales.

La glándula hipofisaria en el hombre, es un órgano relativamente pequeño a cuya influencia no se escapa ninguna región del organismo. Se relaciona con una multiplicidad de procesos vitales, y ha sido aislada de ella, por lo menos nueve hormonas protídicas o polipepticas. Las hormonas trópicas de la pars distalis, estimulan glándulas endocrinas específicas, pero probablemente no limitan su acción a estos objetivos. Una relación recíproca, existe entre la hipofisis y otras glándulas endocrinas, lo mismo que entre la hipofisis y el sistema nervioso central.

La hipofisis está íntimamente aplicada al piso del cerebro, y queda unida a él por medio de un tallo muy delgado. Esta relación no es fortuita, puesto que la capacidad funcional de toda hipófisis depende de sus conexiones nerviosas y vasculares, con el hipotálamo. Estas conexiones anatómicas, hacen posible que el órgano ajuste su rendimiento de hormonas en respuesta a estímulos que se originan en el exterior, lo mismo que dentro del organismo. La hipófisis es un eslabón esencial del sistema neuroendocrino, pero tiene poca capacidad para funcionar independientemente. Como está supeditada al sistema nervioso y a alguna de las otras glándulas endocrinas, es erróneo referirse a ella, con el nombre de glándula maestra del cuerpo como se la ha denominado anteriormente.

Se ha intentado correlacionar, la secreción de las hormonas de la adenohipofisis, con los distintos tipos de

células que en ellas hay.

Antes las células de la adenohipofisis, se clasificaron según las propiedades tintoriales de sus grandes granulos, en acidófilas, basófilas y cromófogas, Russfield ha mostrado que algunas células, cromófogas, antes consideradas agranulares, contienen finos gránulos, que con pequeños cambios en la técnica se tiñen acidófila é basófilamente, y las ha llamado células anfófilas.

La clasificación de los tipos celulares y su correlación con la función, se ha complicado mucho, porque existen diferencias entre el hombre y algunas otras especies, y porque diversos investigadores, han empleado colorantes distintos, y han aplicado terminologías diferentes.

Dichos investigadores, estudiaron especialmente las células basófilas que se tiñen con PAS, porque sus gránulos contienen glicoproteína. Empleando un colorante del aldehído ficina, dividieron los basófilos en células beta, que se tiñen de azul y células delta, que se tiñen de púrpura. Se cree que las células betas, son tirotropas, porque disminuyen marcadamente con la administración de tirosina y experimentan hiperplasia y vacuolización después de la ti-rectomía, mientras que las células delta, son consideradas como gonadotropas.

Purves y Griesbush estudiaron la respuesta de las células delta a los estrogénos, que disminuyen la FSH, a los andrógenos, que en la hembra adulta, producen un aumento

de la FSH y una disminución de la LH en la hipófisis; y a la castración del macho, que aumenta la LH. Estos autores concluyeron con que se pueden diferenciar gonadotropas-FSH y gonadotropas-LH, tratando tejido hipofisario fresco con ácido tricloroacético al 2,5 %, el cual precipita la glicoproteína en las células LH y la extrae de las células FSH. además las células FSH y LH parecen residir en distintos lugares de la adenohipófisis.

La célula en la cual se produce la corticotropina, no se conoce de forma exacta. Tradicionalmente el síndrome de Cushing, se ha vinculado con la célula basófila. Por otra parte, los tumores productores de ACTH que recientemente se ha comunicado que se desarrollan después del tratamiento del síndrome de Cushing, mediante adrenalectomía, generalmente estaba formado por células sin granulaciones grandes, parecidas a las células cromóforas y anfófilas. El problema se complica por la posibilidad de que la granulación sea debida a una mayor descarga secretora de la célula.

La frecuente, pero no invariable asociación de acromegalia y gigantismo con adenomas acidófilos, sugiere que la célula acidófila, segrega la hormona del crecimiento. La demostración reciente de que anticuerpos antihormona del crecimiento purificada, marcados con fluoresceína, se localizan en las células acidófilas, es un dato más a favor de esta hipótesis.

La asociación clínica de lactación con acromegalia y

y la semejanza de algunas acciones metabólicas de la prolactina y la hormona de crecimiento, han sugerido que la prolactina podría ser también un producto de la célula acidófila.

RELACION DEL HIPOTALAMO CON LA ADENOHIPOFISIS;

La observación clínica de que diversas endocrinopatías tales como el enanismo, la pubertad precoz, el infantilismo sexual y otras a menudo obedecen a lesiones hipotalámicas o del tallo infundibular, en las que no participan la propia glándula hipofisaria, demuestra claramente, que el hipotálamo ejerce una importante función reguladora sobre la adenohipófisis. Es probable, que diversos tumores u otras lesiones localizadas en los ventrículos, la glándula pineal, la protuberancia en otras zonas cerebrales, produzcan efectos endocrinos por invasión del hipotálamo, o por compresión del mismo. Además, se ha visto que la estimulación eléctrica del hipotálamo aumenta la secreción de FSH, ACTH, o LH, según la localización del electrodo.

No hay fibras nerviosas que pasen del hipotálamo a la adenohipófisis. La conexión se establece a través de un sistema venoso portal de la hipófisis, que tiene características especiales.

La mayoría de los autores creen que las células hipotalámicas liberan secreciones neurohumorales que siguiendo principalmente la eminencia media a través de los vasos portales, se distribuye por la pars distalis de la adenohipofisis, para producir la liberación de las hormonas hipo-

fisarias trópicas. Estas secreciones han sido denominadas factores liberadores de tropinas. En estos últimos años se han realizado muchos estudios para determinar los lugares exactos donde se forman y la naturaleza de estas sustancias. Estos estudios consisten principalmente en secciones del tallo hipofisario, estimulación eléctrica, extirpación o aislamiento de áreas localizadas en el hipotálamo y extracción y estudios químicos de las sustancias biológicamente activas procedentes de la región.

Diferentes investigadores, proclamaban haber extraído un factor liberador de corticotropina a partir del tejido hipotalámico; pero según parece las diversas sustancias aisladas, no son idénticas. Probablemente el CRF. es un polipeptido intimamente relacionado con la lisina-vasopresina, aunque no idéntico a la misma. Hay evidencia de que existe un factor responsable de la liberación de tirotropina (TRF) y de otro para la gonadotropina (GRF), pero estos no han sido aislados. Existen también indicios de que el hipotálamo posterior o zona vecina pueda segregar una hormona (adrenoglucomerulotropina) que actuaría directamente sobre la zona glomerular suprarrenal, estimulando la secreción de aldosterona; pero esta acción hormonal no es únicamente aceptada. Sin embargo algunos neurofisiólogos critican los experimentos sobre los cuales se basa la teoría de las secreciones neurohumorales, sugiriendo que el sistema nervioso podría regular la función hipofisaria, modificando el flujo de la sangre a través de los vasos portales a áreas específicas

de la adeno-hipófisis o bien regulando la concentración de hormonas de los órganos efectores de la sangre portal.

Todo lo dicho demuestra que el hipotálamo es capaz de recibir estímulos diferentes somáticos y viscerales, tanto de los centros nerviosos inferiores, como de los centros corticales superiores, puede integrarlos y puede mandar estímulos a la hipofisis, que provocan la liberación de las hormonas necesarias, para satisfacer los variables requerimientos del organismo. El hipotálamo, probablemente, también actúa como centro de la homeostasis hormonal a través del servomecanismo. No se sabe en que medida el servomecanismo hormonal actúa a través del hipotálamo o directamente a través de la adenohipofisis. Parece probable que los trastornos de la homeostasis hormonal, pueden ser responsables de ciertos trastornos endocrinos, tales como la tireotoxicosis y el síndrome de Cushing.

INTERRELACIONES ENTRE LA ADENOHIPOFISIS Y LAS GLANDULAS EFECTORAS/.

La regulación homeostática por la hipofisis, de la actividad de las glándulas efectoras es de la mayor importancia. Cuando se destruye una glándula, o se bloquea su actividad secretora, la hipofisis segrega grandes cantidades de la correspondiente hormona trópica. Así cuando la secreción del tiroides está perturbada a causa de un defecto enzimático congénito de la síntesis, falta de iodo o administración de una droga antitiroidea, se produce un aumento compen-

ador de la secreción de TSH. Esto da lugar a hipertrofia del tiroides y el paciente puede o no hacerse hipotirideo.

La hipófisis puede aumentar de tamaño por hiperplasia o en animales puede producirse una neoplasia de las células que segregan TSH. A la inversa, cuando se administran cantidades fisiológicas o excesivas de hormona tiroidea a un individuo normal, la secreción de TSH es inhibida. De forma similar el empleo prolongado de cortisona inhibe la secreción de ACTH, y puede dar lugar a una atrofia considerable de la suprarrenal, mientras que la adrenalectomía, o un defecto de la síntesis del cortisol, aumenta la secreción de ACTH.

La hormona de una glándula efectora, no solo puede inhibir la producción de su hormona trófica específica, sino que incluso, puede estimularla secreción de otra hormona. Por ejemplo, los estrógenos, inhiben la FSH, pero estimulan la secreción de las hormonas luteinizantes y luteotrópicas, lo que es importante en el ciclo menstrual.

"ESTIMULACION POR REBOSAMIENTOS". Es observado otro interesante fenómeno, que se observa a veces. Algunas muchachas con hipotiroidismo juvenil, desarrollan una precocidad sexual con desarrollo mamario y secreción lactea. El trastorno tiroideo primario, ocasiona un aumento de la TSH, y se cree que la actividad hipofisaria excesiva rebosa en forma de secreción gonadotrópica y prolactinica.

"Homeostasis defectuosa". Hemos indicado que la ho-

homeostasis endocrina, se mantiene gracias a hormonas hipofisarias tróficas, que son reguladas por las concentraciones plasmáticas de las hormonas segregadas por las glándulas efectoras. No se sabe hasta que punto este mecanismo opera directamente sobre la hipófisis o sobre los centros hipotalámicos de control; ambos pueden ser importantes. Normalmente este mecanismo debería evitar el desmandamiento de una glándula endocrina y la hipersecreción, a menos que exista una neoplasia con actividad autónoma. Algunos trastornos endocrinos son debidos a "fallo del regulador homeostático" para reponer a niveles elevados de hormona, o al hecho de que el "homeostato", está puesto a un nivel demasiado alto. Se ha visto que en el síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal bilateral, la ACTH con la consiguiente secreción de corticosteroides no es suprimida por la administración de esteroides análogos al cortisol (como la dexametasona) a dosis que ordinariamente la suprimen, aunque sí que se logra, con dosis mucho más elevadas. De forma parecida, en la enfermedad de Graves, la triiodotironina, no inhibe la secreción de TSH y la producción de tiroxina. El hecho de que algunos pacientes, con diabetes insípida, idiopática sean capaces de concentrar en cierto grado la orina cuando la deshidratación se hace grave, puede indicar que el homeostato osmótico está puesto a un nivel relativamente alto.

"Homeostasis química".- Antes de dejar el tema de la homeostasis hormonal, es necesario señalar, que la secreción hormonal también puede ser influenciada por la concentración

plásmica de sustancias que no son hormonas. Por ejemplo la hiperglicemia aumenta la secreción de insulina, y la hipoglucemia estimula la producción de adrenalina y glucagón. Así mismo recientemente Roth, Glidk, Yalow y Berson, han visto que la hipoglicemia aumenta la secreción de hormona hipofisaria de crecimiento, mientras que la hiperglicemia la inhibe. La secreción de aldosterona, es influida por la concentración de potasio, y la de hormona de la paratiroides, por los niveles de calcio y fósforo

REGULACIÓN HORMONAL.

Las hormonas obran en pequeñísima cantidad y no aportan cantidades apreciables de masa nutritiva o de energía al organismo, pero regulan procesos fundamentales químicos y físicos. Son reguladores endógenos, importantes de todos los procesos metabólicos. No son enzimas, pero pueden activarlas, aumentando su cantidad o su acción o suprimiendo los factores que las inhiben. Pueden por el contrario, disminuir o moderar sus acciones. Por su acción sobre los procesos químicos, ejercen una acción reguladora del o sobre el metabolismo, profunda; rigen la actividad celular e intervienen en el equilibrio iónico.

Regulan funciones específicas, como la circulación, digestión, función renal, sistema respiratorio, absorción inmunobiológica, y también especiales como el metabolismo, calcio, fósforo, actividad sexual, metabolismo hídrico.

Independiente de estas y otras acciones, es importante la interrelación glandular, su regulación por mecanismos de

Feed-Back, de tipo hormonal o metabolismo glandular.

Resulta además, que cada hormona tiene varias funciones y cada función depende de varias hormonas. Si la energía hormonal no es absoluta, ya que unas hormonas pueden tener funciones sinérgicas, y otras funciones antagónicas; si una hormona puede actuar permitiendo la acción de otra "acción permisiva", o como elemento catalítico de una reacción bioquímica, se comprende que al analizar las funciones de cada sistema hormonal en el proceso de crecimiento, la acción hormonal se ejerce en múltiples y de muy diversas direcciones. Por esta y otras razones, la medida de la acción hormonal, lo proporciona muchas veces mejor la clínica que la patología, al expresar patológicamente el resultado de la hipo o hiperfunción de una glándula, teniendo en cuenta que la valoración se hará en función de las correlaciones compensadoras o secundarias (Hussay, Suarez).

En la regulación del crecimiento intervienen fundamentalmente, factores genéticos, metabólicos y neuroendocrinos. Los factores hormonales actúan en forma primaria o secundariamente a la actuación metabólica. Las primarias y también las secundarias pueden ser de origen congénito o adquirido, vemos así que pueden enlazarse estos tres elementos creando una nueva complejidad en la asociación de factores.

La acción sobre el crecimiento puede ser directa o in-

indirecta. Al primer grupo pertenecen; la hormona somatotrópica del lóbulo anterior de la hipófisis, tiroideas y andrógenos. Del segundo son ejemplo; las gonadotropinas, tirocotropina, insulina glucocorticoides.

Unas hormonas actúan sobre el crecimiento global; hipófisis, tiroideas. Otras ejercen su acción sobre sistemas orgánicos especiales, como las de acción gonadal; otras son mixtas (andrógenos).

Un aspecto conceptual a considerar es, la pretendida división de la acción hormonal, en estimulantes e inhibidores del crecimiento. Talbot y Sobel (1947), consideran estimulantes a la hipófisis, tiroideas e insulina, y frenadores los andrógenos y los corticosteroides, que sin embargo estimulan el crecimiento de las glándulas salivares, mamaria y la eritropoyesis.

No podemos admitir la consideración de inhibidores del crecimiento. Los andrógenos son estimulantes. Buen ejemplo lo da el hiperandrógenismo precoz, que se acompaña de aceleración del crecimiento. Lo que sucede es que al mismo tiempo que se estimula la velocidad de crecimiento, se estimula intensamente la maduración ósea, adelantando la fusión epifisaria. Transitoriamente son aceleradoras del crecimiento, con el tiempo lo terminan precozmente y en este sentido lo frenan. Es de gran interés diferenciar la acción hormonal en función de velocidad y maduración. La SHH hipófisaria constituye el tipo de acción dominante sobre la ve-

locidad y los andrógenos sobre la maduración ósea.

Tampoco responde a la realidad, la división en hormonas de acción anabólica y catabólica, en el sentido de que las primeras series estimulantes y las segundas inhibidoras. Ya que existen hormonas, cuya acción anabólica, depende de su cuantía y por otra parte acciones catabólicas son necesarias para mantener la provisión energética o de materiales para la síntesis.

En la acción hormonal sobre el crecimiento, pueden distinguirse tres fases: 1ª., precoz, con escasa intervención hipofisaria; 2ª y 3ª, de dominio gonadal. (Cuadro I)

H I O F I S I S	
T I R O I D E S	
I N S U L I N A	
P A N C R E A T I N O G E N I N A	
C O R T I C O S T E R O I D E S	
<u>Fase I</u>	
<u>PASE II</u>	G O N A D A S
	<u>PASE III</u>

REGULACION DE LA SECRECION.

Como hemos hecho notar anteriormente, la secreción de HCH, depende de múltiples factores, entre los que se encuentran factores hormonales, metabólicos, ambientales y físicos, que vamos a comentar, renunciando a considerar el mecanismo de Feed-Back y la regulación neurohipotalámica.

TIROXINA.— Desde Sewerighaus se sabe que, la deficiencia de tiroxina disminuye los gránulos eosinófilos de la hipófisis anterior. En los hipotiroides disminuiría la secreción hormonal de HCH. Los estrógenos son también causa de depresión funcional hipofisaria, hecho comprobado por Dominguez y Pearson (1962), al reducir la cantidad de HCH circulante en acromegálicos por la administración de estrógenos.

Los corticosteroides inhiben, el crecimiento, pero no frenando la hipófisis, sino por efecto antagónico en la acción periférica del HCH (Russell y Wilheim 1958). El efecto de la insulina como estimulante de la secreción de HCH, se realiza no en forma directa, sino por intermedio de la hipoglucemia;.

Los efectos metabólicos tienen una importancia decisiva en la regulación. La hipoglucemia constituye el principal estimulante, sea inducida por insulina, tolbutamida o por otros métodos.

Así actuaría la 2-desoxy D glucosa, que inhibe la oxi-

dación intracelular de la glucosa (Root/ y Col). Las fluctuaciones espontaneas de los niveles de HCH anteriormente descritas, encontrarían en parte, explicación, en las oscilaciones fisiológicas de la glucemia.

Aquí, con este sistema regulador está el problema de las relaciones del hombre con la HCH, con su aparente efecto antagónico. Desde Russell (1957), se sabe que el hambre, aumenta la secreción de HCH, confirmando posteriormente. Sin embargo los estados de hambre son causa de nanismo o hipocrecimiento (Falbor 1947). Mc Cance (1863), ha planteado el problema, tratando de explicarlo teniendo en cuenta la acumulación de hormonas en los tejidos y la deplección en los periodos de hipero o hipoalimentación,, respectivamente. Recientemente Friedman y Reichlin(1965) observan aumento de HCH en ratas sometidas a hambre.

Creemos que ambos hechos, el aumento de HCH por el hambre, y el hipocrecimiento al que conduce este, pueden interpretarse en la siguiente forma:

En una primera fase la hipoalimentación estimula el HCH a través de la hipoglucemia. En una segunda fase, la hiponutrición aumenta, y da lugar a una carencia proteica tisular, y menor respuesta del efector a la HCH estabilizando el crecimiento. Por último al aumentar la carencia proteica, puede disminuir, por una parte, la síntesis de HCH, y por otra, se hace menor la respuesta tisular.

Ambos factores dan lugar a disminución del crecimiento.

Entre los factores ambientales tienen interés pediátrico la luz. La oscuridad disminuye el estímulo hipofisario por vía neuroóptica, y la luminosidad mantendría el estímulo de la secreción. Efecto similar produce la falta de espacio (Kugeimas y Samuel 1936, Rose 1959-1960).

El ejercicio físico es otro de los factores estimulantes. Se deduce que en el niño abandonado, en habitación oscura, con falta de espacio; limitado el ejercicio, hipoalimentado y con carencia afectiva, se reúnen una serie de factores, que conducen todos a la disminución de HCH y en consecuencia al hipocrecimiento.

PURIFICACIÓN DE LAS HORMONAS. GENERALIDADES.

La purificación ha resultado un trabajo ímprobo, ya que abarca el aislar entidades únicas, de entre una mezcla compleja de sustancias de características semejantes a las de las proteínas. El constituyente deseado, se hallaba presente a veces, en cantidades tan reducidas que se necesitaban métodos altamente selectivos. Además se ha necesitado un cuidado especial, como por ejemplo, trabajar a bajas temperaturas, y evitar los pH extremos.

Ocasionalmente el empleo del ácido clorídrico o de acetona, han procurado mejores resultados, debido a que dejaban inactivas las enzimas destructivas.

Durante los veinte últimos años, se han utilizado muchos procedimientos nuevos y eficaces al objeto de solventar el problema de la purificación, y al mismo tiempo se han desarrollado nuevos tests, más rigurosos y exactos para fijar la pureza.

Un progreso importante en la separación de proteínas y péptidos, lo constituyó la aplicación de derivados de la celulosa (Aswood 1961) y otras formas de sustancias intercambiadoras de iones (Sober 1962), estas han sido empleadas extensamente en la purificación de todas las hormonas pituitarias. Uno de los descubrimientos más recientes ha sido la introducción del gel de Dextrán (Sephadex) por Porath. Por vez primera se dispuso de un método simple de separación de proteínas tomando como base el tamaño molecular. La distribución a contracorriente también ha sido utilizada con éxito en la purificación de proteínas y de hormonas péptídicas.

Nuevas técnicas analíticas, de alto poder de resolución, han permitido separaciones y aislamientos que no habían sido posibles hasta ahora. El gel de almidón en su aplicación para la electroforesis de zona, fué aplicado por primera vez por Ferguson y Wallace. Utilizando una modificación del sistema de solución tampón discontinuo de Paulik, estos autores detectaron una profusión de proteínas y péptidos en extractos pituitarios.

Los polímeros sintéticos de acrilamida en calidad de

soporte durante la electroforesis también proporcionaron alta sensibilidad (Reisfeld 1962). Variando la concentración de almidón o el tamaño de los poros del gel, ha sido posible lograr una mejor separación de ciertas mezclas.

La discriminación que proporciona la electroforesis de gel, depende del tamaño molecular, de la conformación y de la carga neta en proteína, así como del "efecto de tamiz". Los métodos inmuno químicos, que presentan la ventaja de una elevada sensibilidad y especificidad, han sido utilizados para valorar la homogeneidad, pero es probable que las especificidades biológicas e inmunológicas no cursen paralelamente y del lugar a dificultades de interpretación.

Cuando se llega a identificar un componente biológicamente activo, mediante su migración en gel de algodón, es posible seguir su purificación ulterior sin necesidad de bioensayos repetidos. Las diferencias de especie, así como la heterogeneidad y polimorfismo de cierto número de hormonas, se evidencia mediante las diferencias en la movilidad electroforética. Muchas de las proteínas y péptidos visualizados en los extractos pituitarios mediante la electroforesis de zona, representan componentes funcionales o estructurales de la hipófisis. Sin embargo hay una cierta probabilidad de que algunos de estos, puedan ser hormonas hasta ahora no reconocidas.

NATURALEZA Y ACCIONES DE LAS HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS.

ADRENOCORTICOTROPINA.— Se obtuvo primero a partir de los extractos de hipófisis, como una proteína con un p.i. electroforético único y un peso molecular de 20.000 aproximadamente. Mediante digestión peptica Li y otros consiguieron aislar la hipófisis de cerdo, carnero y buey, una cadena recta de polipeptidos, con treinta y nueve aminoácidos, y un peso molecular de 4.520, con una potencia de ACTH, extremadamente elevada.

La secuencia de los veinticuatro primeros aminoácidos es la misma en las hormonas obtenidas en las tres especies, pero existen pequeñas diferencias en el orden y disposición de los aminoácidos terminales.

La adrenocorticotropina, no se almacena en la adenohipófisis en cantidades significantes. Cuando se inyecta en el plasma, desaparece rápidamente; su vida media biológica es cinco a veinte minutos.

La ACTH actúa sobre las suprarrenales, aumentando su tamaño, acelerando la síntesis y liberación de esteroides corticales y variándolas de colesterol y ácido ascórbico. Se cree que la acción primaria de la ACTH consiste en la acumulación de adonisa 3-5 monofosfato en la corteza suprarrenal. Esto aumenta la fosforilasa, haciendo que aumente la glucosa 6 fosfatasa disponible y proporcionando trifósforo piridin nucleótido reducido (TPNH) a través de la de

rivación pentosa deshidrogenada activada. El TPNH sirve como fuente de energía para algunos de los pasos de la fragmentación de la cadena de colesterol y de la síntesis de corticosteroides.

La administración de ACTH a animales adrenalectomizados, o su adición a tejidos aislados in vitro, indica que posee algunos factores estraadrenales. Dichos efectos comprenden la movilización y oxidación aumentada de grasas y algunos cambios en el metabolismo hidrocarbonado y lípídico. También puede inhibir la degradación hepática de corticosteroides suprarrenales activos. La ACTH tiene sobre los melanocitos un efecto similar, pero su actividad es aproximadamente 1/100 menor que la de la hormona estimulante de melanocitos.

T I R O T R O P I N A

La tirotropina, la hormona foliculo estimulante, y la hormona luteinizante, son glicoproteínas. Mediante métodos de recambio iónico, cromatografía y distribución contracorriente, se han obtenido diversos preparados de TSH con potencias de 20 a 60 U. de P.E.U. por mg. Aunque estos preparados son casi homogéneos, probablemente están contaminados con gonadotropinas y otras sustancias. La glicoproteína, probablemente, tiene un peso molecular, entre 26.000 y 30.000 y contiene glucosamina y galactosamina. Su composición en aminoácidos es notable por la gran can-

tividad de cistina presente, y por la ausencia de triptofano.

La fenil-alanina y la treonina están en los extremos de la cadena de aminoácidos, pero se desconocen otros particulares de la secuencia de aminoácidos.

Las acciones de la TSH sobre el tiroides consisten en aumento del tamaño y de la vascularización de la glándula, aumento de la altura del epitelio folicular y deplección de la cantidad de coloide almacenado. Aumenta la liberación de hormonas tiroideas del coloide por acción de un enzima proteolítico, aumenta la tasa de síntesis de la hormona y aumenta la retención de ioduro de la glándula. El punto exacto en el cual el TSH actúa en el cambio de la biosíntesis de la tiroxina y de la triiodotironina, no se conoce todavía.

En extractos hipofisarios, ricos en TSH tienen algunos efectos extratiroideos, produciendo exoftalmos, debido a la acumulación de mucopolisacáridos y edema en los tejidos retrobulbares, y depósitos similares en el edema pretibial. Existe evidencia sugestiva de que la TSH misma quizá no es responsable de estos efectos, y se ha logrado la separación parcial de la TSH de los extractos o más bien factores productores de exoftalmos.

HORMONA SOMATOTROPICA

La hormona del crecimiento humano, pertenece desde hace algunos años a las últimas novedades de la medicina y recientemente se ha considerado su relación con la diabetes mellitus. El interés dedicado a la HCH es debido a diversas razones:

1.- La hormona somatotrófica, ejerce múltiples acciones, pues no solo acelera el crecimiento en la infancia, sino que además promueve a cualquier edad la síntesis proteica y el catabolismo de las grasas, e inhibe a la utilización de la glucosa. Ya que en un crecimiento menoscabado, con frecuencia aparecen una deficiente síntesis proteica, una degradación insuficiente de las grasas e hipoglicemia, se ofrecen realmente muchas situaciones en las que teóricamente cabría esperar el logro de resultados hasta cierto punto satisfactorios, mediante una terapéutica con la HCH

2.- En el estado actual de nuestros conocimientos, la HCH, es la única hormona que no puede ser sustituida por la análoga de origen animal, pues en el ser humano solo son eficaces la HCH y la STH del mono, pero no la STH de otros animales.

3.- Hasta el momento, solo se dispone para la terapéutica con la HCH, de extractos obtenidos a partir de hipofisis humanas, procedentes de material necrótico, que naturalmente es escaso, solo puede beneficiar a un

escaso número de pacientes, y es, en consecuencia, muy valioso. En los niños con nanismo hipofisario, el crecimiento puede ser acelerado por ella, de forma considerable. Sobre su acción en otras indicaciones, aún es poco lo que con certeza se sabe.

4.- Desde hace poco es posible, mediante un método radioinmunológico, determinar la concentración de la SHH, en la sangr. Los resultados obtenidos con este método en los últimos años han resuelto muchos interrogantes sobre la acción y regulación de la SHH, pero sin embargo, planteado muchos más problemas. No en último lugar se ha aclarado la significación de la SHH para el crecimiento normal del feto, del recién nacido, del niño y del adolescente.

QUÍMICA Y ESPECIALIDAD DE ESPECIE

La SHH es un polipeptido producido por las células acidófilas del lóbulo anterior de la hipófisis. La SHH de diversas especies de animales, tienen distintas características físicas, químicas y antigénicas, que permiten suponer diferencias estructurales, y explican la acción biológica específica para cada especie. En el ser humano solo son activas la HCH y la SHH del mono. Por su parte la HCH es activa en diversos animales de laboratorio. La HCH tiene un peso molecular de 21.500 y está constituida, como han demostrado Li y Starman, por una cadena de 187 aminoácidos, la segunda de los aminoácidos, es en parte conocida.

Las SHH animales, tienen un peso molecular más elevado y posiblemente poseen un núcleo biológicamente activo idéntico o similar al de la HCH. A pesar de las numerosas expe-

riencias realizadas, aún no se ha logrado, por degradación parcial de la TSH animal, obtener un preparado igual a la HCH en su actividad biológica en el ser humano.

Es interesante comparar con la HCH a dos hormonas polipépticas bien conocidas, La ACTH y la insulina (cuadro). La estructura de la TSH y de la insulina se han investigado con detenimiento. A pesar de deficiencias específicas en su estructura, ambas hormonas no muestran, al contrario que la TSH, ninguna diferencia en su acción biológica. Por esto, la ACTH, en forma de extractos de hipófisis de animales, y la insulina, en la forma de extractos de páncreas de animales, han podido utilizarse desde hace años, con tanto éxito, mientras que en cambio han fracasado totalmente los extractos animales de la TSH en el ser humano. A partir de una hipófisis pueden extraerse de 3 a 5 mg. de HCH. La HCH así obtenida, no es una sustancia única. Electroforéticamente y cromatográficamente pueden diferenciarse varias fracciones, que no obstante son similares en sus características antigénicas y su acción biológica. Es probable que se trate de productos de desnaturalización o de polimerización, o de otros artificios que se forman por la extracción o liofilización de la TSH. Posiblemente, estos artificios son la causa de la aparición ocasional de anticuerpos en los pacientes tratados y de ciertas dificultades en la determinación radioinmunitaria de la TSH.

ACCION METABOLICA

La TSH no actúa, al contrario que las otras hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, sobre un determinado órgano efector, sino que ejerce una acción directa y



múltiple, sobre el metabolismo electrolítico, proteico de los hidratos de carbono y de las grasas de cada célula. A pesar de su denominación "hormona de crecimiento", esta acción no se limita a la edad de crecimiento, sino que también es ejercida en el adulto.

La SHH promueve la síntesis proteica y tiene, así pues, un efecto anabolizante proteico. Este efecto es determinado por la activación que ocasiona el transporte de los aminoácidos hacia el interior de las células, y de la síntesis proteica. Consecuencia de ello es, entre otras, un aumento de la formación del cartílago y, debido a esto, una expansión de la epífisis cartilaginosa en el niño y un incremento en el crecimiento longitudinal de los huesos largos, en tanto que los cartilagos epifisarios sean visibles radiológicamente. Expresiones químicas directamente determinables de la aumentada síntesis proteica son la disminución de la urea en el plasma, la reducción de la eliminación de hidroxiprolina (como expresión del intensificado metabolismo del colágeno) por la orina.

Paralelamente a la acción anabolizante protéica, determina la retención de agua y electrolitos, que expresión del aumento de la formación de plasma celular. A pesar del balance de calcio, la mayor parte de las veces positivo, en general se observa un aumento en la eliminación de calcio por la orina, cuyo mecanismo aún no está dilucidado. En el plasma, la concentración de electrolitos permanece inalterada, mientras que la concentración de la urea

disminuye y aumenta el fósforo. La STH promueve la movilización de las grasas o lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos libres, mientras que inhibe la lipogénesis. Manifestaciones de esta actividad son el aumento de los ácidos grasos libres en el plasma, el descenso del cociente respiratorio y la tendencia a la cetonuria. La glucoesis es inhibida por la STH y posiblemente el aumento de los ácidos grasos libres, representa una causa importante. La glucemia primero desciende algo y luego alcanza un nivel ligeramente superior al original. Disminuye la tolerancia a la glucosa y es acelerada la reacción hipergluceante consecutiva a la hipogluceia inducida por la insulina. En el diabetico hipofisectomizado, la diabetes es empeorada por la HCH. Revisten particular interés las relaciones temporales. Una hora después de la inyección de STH, la glucemia y la concentración de ácidos grasos libres, son algo inferiores a las inicialmente existentes. Más tarde, después de unas 4 a 6 horas, los ácidos grasos alcanzan una concentración máxima. Después de haber transcurrido 24 horas, se observa un descenso de urea en el plasma, un aumento de calcio, y el descenso del nitrógeno en la orina. Este último efecto dura de dos a tres días. Los órganos efectores endocrinos: tiroides, corteza suprarrenal y gonadas no son estimulados por la STH.

REGULACION E INTEGRACION EN LA TOTALIDAD DEL METABOLISMO.

La acción de las oscilaciones de la glucemia sobre la concentración de la STH en el plasma, puede compren-

derse solo el gran marco de las reacciones metabólicas a la ingestión de alimentos. (Rabinowitz y Zierler) La hiperglucemia postprandial determina un aumento de la secreción de insulina y una reducción de aquella de la STH. La insulina promueve el transporte de la glucosa y su consumo, así como la transformación de ^{la} glucosa en glucógeno y grasas. En los ayunos prolongados disminuyen la concentración de glucosa en sangre y las reservas de glucógeno, de tal modo que el organismo debe recurrir a la movilización de sus reservas de proteínas y grasas. La hiperglucemia ligera, asociada al ayuno reduce la secreción de insulina y aumenta aquella de la STH. La STH promueve, como hemos visto, la oxidación de los ácidos grasos e inhibe la oxidación de ~~la~~ glucosa. En otras palabras, mediante la insulina el organismo obtiene la energía necesaria, tras la ingestión de alimentos, a partir de la glucosa y mediante la STH, en condiciones de ayuno, a partir de las grasas. Esta representación de las reacciones metabólicas bajo condiciones de ingestión de alimentos, y de ayuno es una burda simplificación, de procesos muy complejos, e incompletamente incomprensibles. No obstante, permite comprender, como el organismo, puede conseguir un balance energético, constantemente positivo y mantener inalterada la glucemia, a pesar de la irregular ingestión de alimentos. Las oscilaciones de la glucemia, influyen sobre la secreción de la STH, a través del hipotálamo. Numerosos estudios de animales de experimentación y en seres humanos hablan en favor de la existencia de un factor hipotálamico, que promueve la secreción de STH, por la hipo-

fisis. Seguramente se trata de un polipeptido sin especificidad de especie, de peso molecular considerablemente menor al de la STH. En realidad en el enanismo hipofisario del ser humano, prácticamente nunca se halla una causa verdaderamente hipofisaria, y en cambio con mucha frecuencia, sí una hipotalámica o cerebral (traumas cerebrales durante el parto, tumor supraselar, lesión cerebral perinatal). Por dicho motivo, en rigor no debería hablarse de enanismo "hipofisario", sino de uno "hipotalamohipofisario".

Ciertas hormonas influyen sobre la secreción de la STH. La cortisona inhibe el aumento de la concentración de STH en el plasma, tras la inyección de insulina. Aún es poco lo que se sabe acerca de la tiroxina y de los esteroides sexuales, sobre la secreción de STH. Algunas observaciones hablan en favor de que los esteroides anabolizantes y los estrógenos promueven la secreción de la STH. Es admisible suponer, que la acción inhibidora del crecimiento y catabolizante proteica de los corticosteroides y la acción favorecedora del crecimiento y anabolizante y anabolizante proteica de los esteroides anabolizantes puede explicarse, al menos en parte, por su acción sobre la secreción de la STH.

Quizá se explique también de este modo la a menudo sorprendente escasa acción anabolizante y virilizante de los esteroides anabolizantes en el animal hipofisectomizado y en el niño con enanismo hipotálamo-hipofisario.

PURIFICACION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO, PROLACTINA Y LACTOGENO PLACENTARIO.

Los distintos y continuados intentos por purificar esta sustancia, han sido impulsados por la demostración de su heterogeneidad, mediante el uso de técnicas inmunológicas y electroforéticas. Ferguson y Wallace, y Barrett y Col., comprobaron que las hormonas humanas de crecimiento contenían diversos componentes biológicamente activos, cuando eran sometidos a examen, mediante electroforesis en gel de almidón. Irie y Barrett, demostraron que la preparación de Raben sobre fraccionamiento con "sephadex", se separaban en dos fracciones casi iguales.

La primera de estas era compuesta de material de alto peso molecular, y no poseía actividad promotora de crecimiento, pero seguía reaccionando con suero a la hormona humana del crecimiento. Forath y Col. comprobaron que la composición aminoácida de las fracciones primera y segunda era similar, y sugería que los compuestos macromoleculares de aquella eran derivados desnaturalizados de la HCH, biológicamente activa. Tras la filtración de la HCH mediante gel, Li y Col. informaron de que, de las dos fracciones solamente la retardada promovía el crecimiento, en tanto que ambas estimulaban la lipólisis *in vitro*. Este hallazgo sugiere localizaciones funcionales separadas para los efectos de crecimiento lipolíticos.

El concepto de la especificidad de las especies en

cuanto a la acción hormonal, fué establecido, mediante demostración de que la hormona de crecimiento de los primates, era la única preparación activa en el ser humano (Raben 1959). Esta especificidad del efecto biológico se vió apoyada por el hallazgo inmunológico de que el antisuero frente a la HCH reaccionaba únicamente con HCH procedentes de primates. Los antisueros frente a la STH ovina y bovina presentaban una reacción cruzada con cualquier hormona, pero no así con la HCH (Hayashida y Li 1959).

A diferencia de la STH, procedente de otras especies, todas las preparaciones humanas de este tipo de hormona, poseen una actividad proláctica de un valor de hasta el 10 % de la proláctica ovina (R. Ferguson 1964). Han fracasado los numerosos intentos por preparar fracciones que presenten únicamente uno de estos efectos biológicos. Sin embargo Wilhelmi, al estimar la proporción prolactina-STH en distintas preparaciones, comprobó que la variación excedía de lo previsto para cada sustancia aislada.

La cromatografía utilizando columnas de una celulosa de intercambio aniónico dedujo la distribución diferencial de las dos actividades, y las fracciones mostraron curvas electroforéticas diferentes en gel de acril-amida (Chen y Wilhelmi 1964). Esta observación plantea el problema de si la HCH posee actividad prolactina intrínseca o si las preparaciones de que se dispone, se hallan contaminadas en grado significativo. Otra consideración que aboga en favor de dos entidades, separadas, es el hecho de que

en la mayoría de las especies estudiadas, prolactina y HCH puedan ser separadas por completo. Además, en cultivos de tejidos de células pituitarias humanas, (Pasteel y col. 1963), comprobaron una rápida disminución de la HCH, en el medio, mientras que la prolactina aumentaba progresivamente durante cierto número de días. (Lewis, Vander, Laan, y Fisher 1963), han puesto sobre el tapete la interrogante sugerencia de que, en los ungulados, la HCH, puede ser convertida en prolactina por la acción de enzimas proteolíticas. La interrelación entre prolactina y HCH puede extenderse más allá incluso. Diversos componentes de la HCH y prolactina ovina, comparten la misma movilidad electroforética sobre el gel del almidón, (Ferguson 1963), si bien no poseen la misma reacción cruzada inmunológicamente. Y Beck y col., han informado de que la prolactina ovina a grandes dosis provoca retención de hidrógeno en el hombre y posiblemente un crecimiento acelerado en el nanismo hipopituitario.

LACTOGENO PLACENTARIO.— La purificación de una proteína a partir de la placenta, que posee reacción cruzada con antisuero frente a la HCH promueve el crecimiento del bueche del pelomo y la producción láctea en la conceja pseudogestante, y posiblemente estimule el crecimiento procurando un paralelo a la íntima asociación entre HCH y la prolactina. Varios investigadores japoneses (Ito y Higashi 1964) (Higashi 1961, y Fukushima 1961), habían descrito anteriormente estos efectos biológicos, en los extractos placentarios, pero el interés no aumentó en realidad has-

ta la purificación de la sustancia por Josimovich y MacLaren 1962). En cierto sentido la situación es análoga a la relación entre hormona luteinizante y gonadotropina coriónica, dos proteínas diferentes con propiedades biológicas e inmunológicas superpuestas. Josimovich comprobó que los extractos impuros contenían sustancias tanto con actividad latógena como de crecimiento y que estas se dislocaban sobre fraccionamiento con alcohol. El componente lactogénico en sí carecía de actividad estimulante del crecimiento, pero sinergizaba la HCH para aumentar la dilatación del cartilago de la epífisis de la tibia/ Sciarra y col. en 1963 utilizando la técnica de la inmunofluorescencia informó que esta sustancia se hallaba localizada en el sincitiotrofo- blasto de la placenta. Kaplan y Grumbach en 1964 confirmaron las observaciones originales, y postularon que su preparación relativamente impura poseía una muy baja potencia de la actividad estimulante del crecimiento, como de la lactogénica.

La reacción cruzada inmunológica sobre placas de Ouchterlony indicaba una identidad con la HCH y demostraba que la afinidad de fijación de la proteína placentaria para el antisuero frente a la HCH era muy inferior a la hormona humana del crecimiento (Kaplan 1965). La sustancia puede hallarse en el tejido placentario ya en la novena semana de gestación, así como en la orina y en la sangre periférica. Su concentración en suero puede alcanzar valores de 5.000.000 milimicrogramos por cc. ó más. (Kaplan y E. Wels 1964), su-

ficientemente elevados, como para interferir con inmunoensayos de STH durante el embarazo. Friesen en 1965 describió un método para la purificación de esta proteína procedente de la placenta y observó actividad promotora del crecimiento, solo en muestras de análisis ocasionalmente. Con método ligeramente distinto, Fraisen obtuvo un producto que no provocó un crecimiento significativo en ratas hipofisectomizadas, aunque estimuló la producción lactea en la coneja pseudo-gestante, promovió el crecimiento del buche del palomo y mantuvo la función del cuerpo lúteo en la rata. Una determinación del peso molecular, y un análisis de los de los aminoácidos en la HCH y el lactogeno placentario, dió hallazgos similares. Además tanto la STH como la hormona placentaria, mostraron una actividad análoga a la de la insulina en tejido adiposo in vitro, estimulando la absorción de glucosa, su oxidación en dióxido de carbono y su conversión en grasa.

SECRECIÓN Y TRANSPORTE DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO.

Aunque se creyó en cierto momento que la STH era secretada con una frecuencia relativamente constante, quizás con un ligero incremento durante la pubertad. Roth y col. en 1963 empleando su preciso método informaron del sorprendente hallazgo de que la concentración de la HCH fluctuaba ampliamente y con rapidez, en respuesta a modificaciones metabólicas, siendo la hipoglicemia un estímulo potente. Durante una prueba a la tolerancia de la insulina intravenosa una

leve hipoglicemia causó un incremento del sexto al décuplo de la STH en el espacio de sesenta minutos, incrementándose la concentración desde unos 5 milimicrogramos a 50 o 60 por cc., niveles equivalentes a los observados en presencia de acromegalia. Estas concentraciones regresaron prontamente a los valores normales cuando se administró glucosa. El aumento no fué debido solamente a insulina, ya que no se produjo cuando se previno la hipoglicemia mediante la inyección simultánea de glucosa (Berson, Glick y Roth). La interferencia en la utilización de glucosa por la 2 dextroglucosa también provocó un rápido incremento en la STH.

Frantz y Rabkin en 1964 observaron que la elevación de la hormona en cuestión como respuesta a la hipoglucemia se veía suprimida de un modo significativo si se administraban concurrentemente corticosteroides. Dado que el stilbestrol, no es inhibidor, su efecto beneficioso en la acromegalia, si es que existe, no se halla mediatizado por una reducción de la secreción de STH. El ayuno se acompañaba de un incremento en la concentración, cosa que se veía aumentada adicionalmente por el ejercicio vigoroso (Berson). Sin embargo en algunos individuos obesos, existía solamente una ligera modificación con el ayuno o la hipoglicemia (Beck 1964, en un paciente de este tipo, dicho efecto fué todavía observado después de que el (el) paciente en cuestión había perdido setenta kilos, y había recuperado su peso normal (Waterhouse 1964). se ha comprobado corrientemente

que los niños y adultos presentan la misma concentración en el suero, pero en el niño recién nacido, se ha notado que es significativamente superior.

Berson y col., han observado que el incremento en la concentración de STH, en el test de tolerancia a la insulina, no fue observado, tras la sección del tallo pituitario en el hombre, indicando que el estímulo hipoglicémico es mediatizado a través del hipotálamo. Las lesiones hipotálámicas anteriores, pero no en las posteriores, abolían también la respuesta en los monos.

Se ha observado que los extractos hipotalámicos incrementan la liberación de la STH, a partir de las células pituitarias en el cultivo de tejidos.

Todavía queda mucho que investigar, acerca de la localización de la acción, el transporte y el metabolismo periférico de la STH. El cálculo de la cantidad de STH secretada endogenamente indica que esta abandona muy rápidamente la circulación a razón de un tiempo medio de veintitres minutos (Berson, Glick y Roth). Este valor es similar a los obtenidos anteriormente por Salmon y col. de la STH con indicador de I 131. Los efectos metabólicos de la STH, sin embargo parecen durar muchísimo, dado que puede conseguirse un crecimiento acelerado en pacientes hipofisectomizados, mediante una sola inyección por semana. Una explicación posible de esta discrepancia temporal en la circulación y acción, es que la hormona de crecimiento puede

evocar o inducir factores secundarios, que seleccionan las modificaciones metabólicas que dan como resultado el crecimiento

Se ha sugerido algunos de estos factores, uno de los cuales es el factor de sulfatación (Daughaday 1959) que promueve la incorporación de sulfato con indicador de S en el cartílago costal de la rata, y su presencia en el suero se halla subordinado a la hormona de crecimiento. Después de la hipofisectomía desaparece el suero, y en cambio aparece y alcanza una concentración máxima, 24 horas después de ser administrada STH. Esta hormona adicionada in vitro no ejerce ningún efecto, sobre la incorporación de sulfato, pero induce la formación del factor de sulfatación en el organismo. Daughaday y Mariz (1962) han descrito otro factor que acelera la conversión de prolina e hidroxiprolina y la incorporación de esta última al colágeno. Además Ferguson ha observado, componentes múltiples de prealbumina de peso molecular relativamente bajo, en suero fraccionado de pacientes con acromegalia, que desaparecieron 72 horas después de la hipofisectomía. Dado que el efecto biológico de estos péptidos es incierto se puede especular con la idea, de que alguno de ellos puedan ser inducidos por la STH y servir de mediadores de las acciones de la hormona.

La forma en que es transportada la hormona de crecimiento en el suero no ha sido determinada. Hadden y Prout (1964) informaron, utilizando la inmunoelectroforesis que

que la STH marcada con I 131, se hallaba asociada a alguna ^{ulina} macroglobulina. Sin embargo se ha notado (Priesen y Frantz) que cuando el suero es fraccionado mediante sephadex G 100 en bicarbonato amónico 0,1 M, la mayor parte de la hormona de crecimiento se halla en una fracción retardada conteniendo principalmente, pero ninguna macroglobulina. Este hallazgo sugiere, o bien que la hormona de crecimiento se comporta con indicador de manera diferente que la hormona endógena de esta naturaleza, o bien que la fijación es diferente en bicarbonato amónico 0,1 M.

b) Exploracion de la adenohipófisis.

EXPLORACION RADIOLOGICA DE LA SILLA TURCA. Constituye un dato exploratorio indirecto de gran valor clínico. En la imagen radiológica lateral del cráneo la silla turca presenta diversas formas según sea la forma de este; redondeada, si es braquicélea; ovalada en normo y mesocéfalos; plana y poco profunda en los dolicocefalos. En los lactantes y en los primeros años de la vida, la fosa hipofisaria aparece aplanada y las apófisis clinoides posteriores aún no se han osificado. Por esta razón el espaldar de la silla turca, se muestra poco elevado, ya que no se osifican hasta los 3 ó 4 años. Las anteriores están ya osificadas en los lactantes. La forma, la longitud y el grosor de las apófisis clinoides es muy variable. A veces se establece entre las anteriores y las posteriores un puente de unión ósea "puente de la silla turca". La lámina cuadrilátera presenta frecuentemente osteofitos y finalmente, las dimensiones de la silla turca varían de acuerdo con la edad.

EXPLORACION OPTALMICO-NEUROLOGICA.— Nos proporciona también signos indirectos de engrosamiento hipofisario. El observado con mayor frecuencia es el síndrome del quiasma óptico. La hemianopsia bitemporal sinéstrica, es la expresión neurológica más frecuente de tumor hipofisario aunque no es patognómico. Los métodos de exploración más importantes son la campimetría y el examen de fondo de ojo, ayudados del resto de exploración neurológica.

I. Valoración de la Hormona Somatotropa.

VALORACION FUNCIONAL DE LA SOMATOTROPINA

DOSEIFICACION DE LA HCH.

METODO DE INMUNO-ENSAYO.- Fue Read quien primeramente desarrolló este método, para valorar la HCH en el suero de pacientes. La aplicación de este método, ha tropezado con dificultades considerables, en parte por falta de sensibilidad, y en parte por la presencia en el suero de sustancias no específicas interferentes. Daughaday y col. han mejorado este método, empleando HCH marcada con I 131. Roth, Glick, Yalow y Berson lo han perfeccionado más, determinando la capacidad de la HCH endógena en el plasma, de inhibir competitivamente la unión de la HCH marcada con I 131, con anticuerpos frente a la misma.

Salmon y Daughaday midieron el factor de sulfatación, estudiando la captación de sulfato radiactivo por cartilago de rata hipofisectomizada incubado en suero. Si el suero no tiene HCH, la incorporación del sulfato disminuye.

La adición directa de HCH, al preparado no ejerce ningún efecto; pero si el suero preparado procede de un animal hipofisectomizado o de un individuo hipopituitario, al que recientemente se le haya administrado dicha hormona, la incorporación del sulfato aumenta.

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO.- cada individuo presenta su curva de crecimiento, formada por las tallas sucesivas alcanzadas en cada tiempo. Es una curva regular, sin embargo si tenemos en cuenta el llamado incremento de talla, es decir el H² de cm. logrados en un periodo de tiempo de seis meses o un año, se obtiene una curva muy diferente, pero que expresa la velocidad de crecimiento e informa mejor sobre la actividad de los procesos metabólicos y bioquímicos que se están sucediendo. Es una curva que refleja el crecimiento de huesos y músculos, y de vísceras como: hígado, bazo, pulmón, riñones. Se separan el cerebro, de crecimiento rápido precoz; el sistema timo-linfático, de pronta regresión, y el aparato gonadal. Se configuran así los clásicos tipos de crecimiento de Bosman. Otros tejidos siguen una configuración particular, como por ejemplo, la grasa, cuyo conocimiento interesa tanto en endocrinología.

Como se ve la curva sufre un proceso rápido de deceleración, para permanecer constante hasta los diez o doce años en que se presenta el brote puberal con brusca aceleración para seguidamente llegar a una velocidad prácticamente cero, después de los veinte años.

El cálculo de la velocidad de crecimiento deberá ir siempre acompañado por los niveles de maduración parcial o global, llamados por Monn y colaboradores, "índices de maduración"

DEL CONJUNTO VELOCIDAD Y MADURACIÓN, se obtiene el grado actual de crecimiento y desarrollo, en su doble vertiente morfológica y funcional.

Estos índices se refieren, a la evolución de los componentes de la sangre, composición y distribución de los espacios tisulares, el metabolismo energético; los aparatos circulatorio, respiratorio, renal y neuropsíquico; el desarrollo motor; el gonadal. Desde el ángulo bioquímico, el análisis de las estructuras proteicas durante el desarrollo, así como la distribución hidroelectrolítica y de los sistemas enzimáticos, es muy interesante, (Prader) ya que poseen alta significación como índice de maduración, y su proyección a la clínica es evidente. Puede servir como ejemplo el gran problema de la farmacología neonatal, en íntima relación a la madurez bioquímica, o mejor dicho a la inmadurez bioquímica transitoria, objeto del estudio en el Congreso Internacional de Pediatría de Tokió (1965).

Entre los índices de maduración, merece especial atención el que se refiere a MADURACIÓN ÓSEA, que unido a la velocidad de crecimiento, permiten valorar el crecimiento en talla e incluso valorar la talla final. Determinar el grado de crecimiento óseo está en relación a la talla, pero también es índice de la diferenciación de un tejido específico y el testimonio genético de la historia pre y post-natal.

EDAD ÓSEA. EXAMEN RADIOLOGICO. El óculo de la edad ósea se realiza habitualmente, valorando el crecimiento de la epífisis de los huesos largos y desarrollo de los cortes del pié y de la mano, estableciendo el patrón correspondiente a cada edad. Se toma en consideración el comienzo de la osificación en su forma y desarrollo así como la fusión hápáfisaria. Se trata de una verdadera maduración, pues resulta de la transformación del tejido fibroso y cartilago en hueso, sin nuevos tejidos.

Desde Todd se utiliza el método de los atlas, modificado y puesto al día por Greulich y Pyle. Este método que realiza el cálculo únicamente por la RQ de la mano, no es exacto; a) Se refiere a niños y niñas de un determinado patrón de crecimiento. b) El desarrollo de los huesos es anacrónico, es decir, la maduración ósea no es paralela, existiendo grandes diferencias entre el núcleo más avanzado y más retrasado, lo que condujo a Pyle a presentar su método de representación. c) La maduración del esqueleto no marcha a velocidad constante. d) La maduración ósea no puede valorarse con la misma escala que la edad cronológica. e) La mano no es útil en los niños menores de un año. Hasta entonces, la valoración ósea se hace por RQ de pié y de rodilla. (De seis a diez años se introduce la RQ de cadera y pelvis, y posteriormente otra vez la mano y codo

Para estudios de investigación es mejor utilizar el método de Tanner-Witthause, que indica la maduración ósea independientemente de la edad del niño.

TEST DE PRADER

Lápssett y Daughaday, como también Parker sugirieron en 1961 y en 1963, respectivamente, que la HCH causaba mayor retención de nitrógeno en individuos con déficit pituitario, que en los individuos con una producción normal de hormona.

Tomando como base estos hallazgos Prader en 1964 somete a sus pacientes a un test inyectándoles hormona humana de crecimiento. Antes y después del test se determinan urea y otros componentes del plasma, ejecutando a la vez, un test de tolerancia a la insulina, con 4 U/ m² de superficie.

En los niños estudiados son muy interesantes los resultados de la excreción de nitrógeno ya que el decrecimiento urinario de nitrógeno es virtualmente idéntico al incremento de retención porque el N. fecal está escasamente afectado.

La retención de N. expresada en mg /Kg o como porcentaje de la excreción de N. basal es mucho mas alta en el grupo con nanismo hipofisario, que en el grupo de control normal.

Entre los efectos estudiados de la HCH la retención de N es aparentemente el único, que es claramente dependiente de la secreción endógena de

hormona humana de crecimiento.

En contraste con la marcada diferencia de la excreción de nitrógeno en los grupos estudiados, no encontró Prader, una diferencia significativa, en la excreción de creatinina, calcio y nitrógeno alfa-amínico entre los dos grupos .

Comprobamos también que este test es de una ayuda apreciable en el diagnóstico de deficiencia de hormona somatotropa. Desde que el crecimiento está basado en la retención de nitrógeno, deberá proporcionar un pronóstico, en aquellos pacientes que demostraron una buena respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento a dosis fisiológicas.

Este test ha sido valorado por la escuela de Tanner.

En el transcurso del test de Prader se ha podido valorar simultáneamente algún aspecto del metabolismo de la hormona humana de crecimiento. Se comprueba en sangre después de la inyección de STH, una mayor concentración de nitrógeno, y una disminución de la urea, que es más pronunciada en los nanismos hipofisarios. El N. amínico que usualmente decrece, se incrementa en los N. hipof.

PRUEBA DE LA ARGININA

Floyd y col. en 1965 descubren que la infusión intravenosa de 30 gr. de arginina produce una elevación en el plasma de insulina, y posiblemente también de HCH.

Para adultos, se disuelven 30 gr de arginina en 750 c.c. de agua destilada. Esta solución es esterilizada a través de un filtro: Seitz L-3 antes de la administración intravenosa.

El día de la prueba por la mañana, se pone un cateter blando en la vena antecubital, que se mantiene con una solución salina. Se hace una determinación de control de la sangre. A continuación y en la vena del otro antebrazo, se inyecta en jeringa heparinizada, la insulina durante un tiempo de 30 minutos. Se toman muestras de sangre, a intervalos de 20 minutos, durante 150 minutos, y se analizan, la glucosa, el potasio, insulina, acidos grasos libres y HCH. Estas últimos, medidas por técnicas inmunológicas standard.

Se observan los siguientes resultados, al terminar la administración de la arginina hay un aumento notable en la sangre de la glucosa, de la insulina, y sobre todo de la hormona humana de crecimiento. Los acidos grasos tambien aumentan alcanzando un nivel máximo a los 120 minutos.

TEST DE LA HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR LA
INSULINA Y SU RELACION CON LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La hipoglucemia inducida por la insulina es un test muy comun en el laboratorio, para el diagnóstico del hipopituitarismo.

Las dosis utilizadas de insulina, han sido de 0,1 U/ kg de peso por via intravenosa. El nivel de glucosa en sangre no llega a descender al 50% del valor en ayunas. Se hacen determinaciones de glucosa de HCH a los 10, 20, 30, 45, 60 y 120 minutos despues de la inyección.

Existe normalmente una respuesta de hormona humana de crecimiento que es mayor de 5ng²/ml, que puede alcanzar estos valores en cualquier momento durante la estimulación.

Tiene el inconveniente de graves riesgos consecutivos a la hipoglucemia. No obstante Prader lo ha utilizado con frecuencia, sobretodo antes y despues de realizar su test de STH. y ha observado que en los niños con talla normal, no cambia con la administración de hormona somatotropa, indicando así que el metabolismo de los hidratos de carbono es normal, y no es influenciada por las dosis de HCH. utilizadas.

INDICES HUMORALES.- En relación con la maduración ósea, se dispone de dos índices humorales: a) fósforo inorgánico en sangre, y b) fosfatasa alcalina.

a). **POSFORO INORGÁNICO EN EL SUERO**, cuyos valores varían de 6-8 mg. % en las primeras semanas de vida, hasta los 4 ó 3,5 posteriormente. Los valores más altos coinciden con el período de crecimiento más rápido, por lo que se ha querido ver en el fósforo inorgánico, una expresión de la actividad hipofisaria. No se ha podido demostrar esta relación y creemos que la elevación del P inorgánico es la consecuencia de la intensa actividad metabólica.

b).- **LA POSFATASENIA ALCALINA**, varía con la edad cronológica, y sus valores como los del P inorgánico son más altos en el primero y segundo años de vida, permaneciendo casi constantes, para elevarse nuevamente, con el brote del crecimiento puberal. Tabot, en 1941, considera la fosfatasa como la prueba diagnóstica de ¹²⁻insuficiencia hormonal. La relación de la fosfatasa con la edad ósea era evidente, y lo demuestran las cifras en los niños con raquitismo florido, que son altas. Suarez, con Sans y Peña, emite la hipótesis de que la fosfatasa podía considerarse como un índice de la velocidad de crecimiento: Por una parte la fosfatasa es paralela a los incrementos de la talla; por otra parte, en los casos de edad ósea acelerada la fosfatasa alcanza valores más altos que en los casos de edad ósea retrasada, con incremento de talla menor.

II. Valoración de la Hormona Tireotropa.

VALORACION FUNCIONAL DE LA HORMONA TIREOTROPA

TEST DE RESPUESTA A LA TIREOTROPINA. -La capacidad tiroidea de responder a la estimulación con TSH es útil para distinguir el hipotiroidismo secundario o fallo hipofisario, del hipotiroidismo primario.

En primer lugar, se hace una medición de la captación de I 131. Se administran después 10 U.I. de titeotropina por vía intramuscular al día, durante tres días; 24 horas después se da una segunda dosis de I 131, y se mide de nuevo la captación.

El efecto de la hormona tirotrepa sobre el PBI, puede determinarse al mismo tiempo, pero en general sufre poco cambio en el intervalo de tres días. Aunque la falta de respuesta a la TSH hace pensar más en una enfermedad tiroidea primaria, que en una insuficiencia hipofisaria; Es necesario recordar que un hipopituitarismo de larga duración puede llegar a producir una atrofia permanente en la glándula tiroidea.

Como se ha mencionado antes, este test es también útil para distinguir entre individuos eutiroideos y los hipotiroideos, que están sometidos a tratamiento con tiroideas.

TEST DE SUPRESION CON TRIIODOTIRONINA: La ineficacia de la triiodotironina de suprimir la captación de I 131 es útil para el diagnóstico de los casos dudosos de tirototoxicosis o de aquellos en los cuales se produce un exoftalmos antes de que aparezcan síntomas de hipertiroideos. Después de determinar la captación de I 131 se administra diariamente 8 días, 74 a 125 Mga. de T-3. El séptimo día, se repite la captación de I 131.

Normalmente la captación disminuye en un 60 % o menos, de la cantidad inicial. Se cree que la falta de supresión con T-3, es debida al hecho de que en la enfermedad de Graves existe un defecto del mecanismo homeostático, o que el tiroides es independiente automáticamente de la FSH.

La no disminución del FBI durante la administración de T-3 no tiene valor diagnóstico, ya que en individuos normales la tiroxina ya presenta en la glándula o en la circulación, puede persistir durante varias semanas. Se creía que la supresión, o el retorno a una supresión normal, indicaría que se podía suprimir el tratamiento antitiroideo en la enfermedad de Graves, sin peligro de recidiva. En nuestra experiencia no ha sido siempre así.

TEST DE STUDER.- Para valorar la reserva hipofisaria de hormona tireotropa, Studer ha utilizado un antitiroideo de síntesis; el carbinazol, que actúa inhibiendo la producción de hormona tiroidea, al bloquear la reacción de la peroxidasa, necesaria para la iodación de la tirosina y / o interfiriendo la combinación de moléculas de diiodotirosina.

Como expendremos detalladamente, el test se efectúa haciendo una primera captación de Iodo basal, administrando carbinazol, durante siete días, y haciendo una 2ª captación de Iodo, 36 horas después de la supresión del medicamento. Los resultados obtenidos en los sujetos en los sujetos normales, ponen de manifiesto un incremento notable en la concentración tiroidea de I 131, que es debido a la mayor liberación de hormona tireotropa, ya que al ser bloqueada la formación de tirosina, la cantidad de hormona tiroidea circulante, es inadecuada para las necesidades del organismo, respondiendo entonces, la hipófisis con un aumento en la secreción de tirotropina.

El espacio de 36 horas, entre la última toma del producto, y el control tiroideo, es necesaria para que la destrucción del carbinazol sea completa. Un espacio más corto, sobre todo en las enfermedades, en que el metabolismo basal es bajo, dejaría activa una parte de la dosis de antitiroideos que impediría la fiel interpretación de los resultados.

iodo ligado a proteínas: P.B.I. .- Las hormonas tiroideas "activas" en el plasma, son la tiroxina y la triiodotiroxina, cuya concentración es tan pequeña que no puede determinarse químicamente. Normalmente la determinación del P.B.I. y del B.E.I. constituye el índice mejor y de más confianza de la actividad tiroidea. Sin embargo es importante recordar que estos valores pueden estar alterados por anomalías en la capacidad de ligar tiroxina de las proteínas plasmáticas; neirosis, celiaquía, hipoproteïnemia etc. Sin embargo la causa más frecuente de valores elevados falsos del P.B.I., se deben a la administración de medicamentos iodados.

Este método determina todo el iodo que queda en la proteína, que comprende no solo la tiroxina y la T₃ sino también las iodotirosinas, tiroglobulina, y el iodo ligado a proteínas no específicas, y algunos colorantes o medicamentos que contienen iodo.

Para la mayoría de las finalidades diagnósticas el PBI es tan satisfactorio como el BEI, que es mucho más costoso. Como sea que ordinariamente solo la tiroxina está presente en cantidades apreciables, en general el PBI es solo 1,0 Mg/ ml. más elevado que el BEI, sin embargo puede haber diferencias apreciables cuando se han administrado compuesto de iodo, cuando existen varios tipos de homeógenesia anormal o cuando se ha liberado tiroglobulina o polipéptidos.

Los valores normales del PBI en adultos y niños después del periodo neonatal es de 4-8 Mg/ ml.

III. Valoración de la H. adrenocorticotropa.

VALORACION FUNCIONAL DE LA A.C.F.H.

Prueba de la tolerancia a la insulina.— El estudio del metabolismo de los glúcidos es relativamente inespecífico, para la exploración de la función suprarrenal, ya que este metabolismo puede ser alterado por trastornos hipofisarios, pancreáticos y hepáticos, y por otros factores. En algunos pacientes con insuficiencia adrenal se observa una disminución del azúcar sanguíneo después del ayuno nocturno. La prueba de la tolerancia insulínica es peligrosa, y no hay que utilizarla cuando existen sospechas de una secreción suprarrenal insuficiente. La prueba de la glucosa intravenosa puede originar en los casos de insuficiencia suprarrenal, una reacción hipoglucémica, con hipertermia prolongada, que se conoce con el nombre de "fiebre de la glucosa". Es posible prevenirla o hacerla desaparecer, si ya se ha presentado, mediante cortisona o hidrocortisona. En el hiperadrenocorticismo de Cushing se encuentra a menudo, pero no siempre una curva "diabética" de tolerancia a la glucosa oral. El test combinado, de la glucosa y la insulina, puede revelar una resistencia a esta última. El mismo tipo de respuesta puede observarse, en la acromegalia, diabetes insulino-resistente, y enfermedad glucogénica.

EL TEST DE METOPIRONA, sirve para investigar si se halla intacto el mecanismo hipotalámico hipofisario, responsable de la secreción y liberación de ACTH. La metopirona (2 metil- 1-2 bis (3 piridil) 1 propanona), es una sustancia que bloquea específicamente el enzima 11 hidroxilasa, necesario para la síntesis del cortisol. En ausencia de este enzima se forma compuesto S, pero este ya no puede convertirse en cortisol. En estas circunstancias se origina un descenso de cortisol circulante, disminuye la inhibición hipofisaria normal, y posiblemente la secreción de grandes cantidades de ACTH. Esta hormona a su vez, estimula las suprarrenales a producir más compuesto S., el cual tiene escaso efecto frenador, sobre la secreción de ACTH. El compuesto S, se detecta en la orina, como cromógeno de Porter Silber (Test de los 17 OHCS). Si existe una alteración hipofisaria o hipotalámica que impida la secreción de ACTH no puede tener lugar la esperada elevación de los 17 OHCS urinarios.

El día siguiente a la administración de la metopirona, los 17 OHCS se elevan normalmente de dos veces y media a seis veces las cifras basales, aunque a veces este aumento tiene lugar el día segundo de la administración de la metopirona, o incluso en el 1º o 2º día de descanso.

La cifra de 17 OHCS hay que referirla siempre a 24 horas, considerando normales las cifras 3,1 (más menos) 1,1/ mg. m2 / 24 horas.

TEST DE LA VASOPRESINA.

El test de la Vasopresina, ha sido introducido recientemente por Decourt y colaboradores (1964, basándose en el hecho conocido de que la hipófisis está regulada por un factor hipotalámico el C.R.P., en realidad difícil de separar de la vasopresina misma. En efecto, se ha visto, que la inyección endovenosa de cinco unidades de extracto de port-hipofisario en 500 c.c. de suero glucosalino, durante ocho horas, produce una elevación en la eliminación urinaria, de 17 Hidrocorticosteroides, que llega a cifras dobles de las basales, siempre que la hipófisis sea funcional.

Mediante esta prueba, Gilbert Dreyfus (1963), ha descrito insuficiencias funcionales hipofisarias (no funcionales con Metopirona) con integridad de hipófisis (respuesta a la vasopresina), suponiendo, por tanto, que en estos casos la lesión primitiva se debería encontrar en el hipotálamo.

PRUEBA DEL PIREXAL DE ENGEL.- Se sabe que cualquier stress ocasiona un aumento del nivel plasmático de corticosteroides, debido a que es registrado por los centros hipotalámicos, los cuales segregan el CRF de Guillemin destinado a estimular la secreción de ACTH. Una mayor cantidad de ACTH producida así es la causa de que aumenten los 17 OHCS plasmáticos.

La intensidad de la respuesta cortical depende de tres factores: a) Del tipo e intensidad del stress; b) Del estado funcional de los tres compartimentos que intervienen en su producción; hipotálamo, adenohipófisis y corteza suprarrenal. Si stress tiene características constantes, y además nos es posible asegurar la integridad de la corteza suprarrenal, obtendremos así un método de exploración del bloque diencefalo hipofisario, sobre todo en lo que se refiere a la reserva funcional de ACTH.

El stress empleado es pirexal, que es un antígeno bacteriano muy purificado, de naturaleza lipopolisacárida. Inyectando por via i.v. 0,2 Y de pirexal, se ocasiona un cuadro pseudogripal benigno, que dura unas horas, caracterizado por cefálea, miálgias, escalofríos, astenia y fiebre. Los 17 OHCS plasmáticos, aumentan de manera progresiva, y alcanzan su máximo a las tres horas.

La prueba del pirexal, resulta negativa en los hipopituitarismos. Cuando la insuficiencia hipofisaria es de larga duración, la negatividad de dicha prueba puede depender también de un estado de atrofia corticosuprarrenal secundaria al déficit de ACTH.

TEST DE SOBRECARGA ACUOSA.— El estudio de la diuresis acuosa, constituye una prueba mejor para el cortisol que para la aldosterona, y después de la capacidad de aquel para impedir la fijación intracelular del agua, logrando así el mantenimiento del volumen líquido extracelular y una adecuada filtraciónlomerular. El paciente no toma agua durante la cena que precede a la prueba y hace ayuno total durante la noche y el curso del test. Por la mañana bebe 20 ml. de agua por Kg de peso en un tiempo de 15 a 30 minutos. Se recoge la orina cada hora, durante las cuatro siguientes, y se va midiendo su volumen. El paciente permanece en decubito total y solo se levanta para orinar. El calor excesivo altera los resultados debido al exceso de sudoración. Normalmente el auge de la diuresis se alcanza en dos horas, y el 65 % o más del agua ingerida se elimina en las cuatro horas de prueba. Si la diuresis está perturbada hay que repetir la prueba al día siguiente administrando 50 mg. de cortisona "per os" una o dos horas antes de la ingestión del agua. En los pacientes con enfermedad de Addison la cortisona provoca un acercamiento a las cifras normales de excreción, mientras que no lo hace ni la aldosterona, ni la desoxicorticosterona. Cuando el trastorno de la excreción acuosa es producida por insuficiencia renal cardíaca, la cortisona no suele mejorar esta excreción, no obstante, como estas reglas no son absolutamente exactas hay que estudiar los 17 OHCS cuando se detecta una dificultad a la excreción acuosa.

ELIMINACION DE 17 HIDROXICORTICOIDES.- Es de gran valor diagnóstico, en caso de insuficiencia suprarrenal. Se usa generalmente como índice de las cantidades de cortisol o de sus metabolitos en el plasma o en la orina.

Los metabolitos urinarios de los corticosteroides suprarrenales, son fácilmente destruidos por la hidrólisis ácida que se realiza con beta glucuronidasa. Después, los extractos deben ser purificados, mediante uno de los métodos de fraccionamiento. La determinación de los 17 OHCS se basa en la producción de un color con el reactivo fenilhidracina, (Porter Silber), que es específico para el cortisol, la cortisona y el 11 desoxicortisol (Compuesto S), y de sus derivados tetrahidro, pero no de la corticosterona (Compuesto B), la progesterona o la 17 OH progesterona. El hecho de que la reacción de Porter Silber determina el 11 desoxicortisol (compuesto S), permite su empleo en el test de la acetopirona.

Como más adelante demostraremos, los métodos utilizados actualmente son, el de Glenn y Nelson, para la determinación de OHCS en orina, y el método de Nelson y Samuel, que valora la cifra de 17 OHCS en el plasma.

Normalmente la concentración plasmática de 17 OHCS experimenta marcadas variaciones diurnas, y los diversos estados de Stress influyen sobre ella. Por tanto las determinaciones deben hacerse, siempre, a las mismas hora, preferentemente a las 8 ó 9 de la mañana. A esta hora los valores normales son de unos 15 - 20 Mg/100 ml.

VALORACIÓN DE GONADOTROPINA.

ELIMINACION DE 17 CETOSTEROIDES URINARIOS.-

En el hipopituitarismo se encuentran usualmente descendidos tanto los 17 cetosteroides urinarios, de origen suprarrenal, como los de origen testicular. Sin embargo esta determinación solo tiene valor después de la pubertad. La ausencia total de vello sexual en las hembras con enanismo hipofisario, contrasta con su existencia en los casos de síndrome de aplasia gonadal y talla corta.

La alteración de la función gonadotrópica no constituye un criterio de hipopituitarismo hasta que ha pasado la pubertad. De hecho antes de los 17 años, a menudo es imposible distinguir entre el tipo constitucional de crecimiento y desarrollo retrasados y la deficiencia hipofisaria verdadera.

Los 17 Cetosteroides que se encuentran en la orina derivan, principalmente de las hormonas testiculares: delta androstendiona y testosterona y de diversos 11 oxisteroides de 19 carbonos, formados en las suprarrenales. Los metabolitos finales de estos esteroides que se excretan por la orina, son principalmente conjugados de la androterona, etiocolanona y derivados 11 hidroxil y 11 cetonos de estos, junto con cantidades variables de su precursor la dehidroplandrosterona. Pequeñas cantidades de corticosteroides suprarrenales de 21 carbonos: cortisol y precursores pueden convertirse en 17 KCS.

MATERIAL Y MÉTODOS

RELACION DE LOS NIÑOS QUE HAN SIDO OBJETO DE
NUESTRA INVESTIGACION. PARCIAL O TOTAL

- Núm. 1.- Francisco Aguilar Reina
 " 2.- M^a. Isabel ^Aparicio Bernal
 " 3.- José Leandro Ayllón
 " 4.- José Antonio Boorques
 " 5.- M^a. Josefa Cruz González
 " 6.- Bernardo Díaz Muñoz
 " 7.- Francisca Gavira Guerra
 " 8.- Luis Herrador González
 " 9.- Encarnación Pérez Palomo
 " 10.- M^a. Sol Pérez Sañtelaya
 " 11.- Manuel Reina Prieto
 " 12.- José Santos Cárdenas
 " 13.- Francisco José Taillefer
 " 14.- Miguel Velarde Mafía
 " 15.- M^a. Zapico Alvarez Cascos
 " 16.- Antonia Lopez Borrero
 " 17.- Francisca Belbis Medina
 " 18.- Maria Dolores Dominguez
 " 19.- Mariana Garcia
 " 20.- Antonia Esteves
 " 21.- Rosario Suarez
 " 22.- Eugenia Torres Rios
 " 23.- Carmen Blanco
 " 24.- M. Angeles Barrueco
 " 25.- Rafael Lurán
 " 26.- M^a. Paz Galván
 " 27.- Manuel Garcia
 " 28.- Vicente Garcia Colorado
 " 29.- Encarnación González

- Núm. 30.- Francisco Ortega Durán
 " 31.- Eduardo Peñalosa
 " 32.- José Reguera Reyes
 " 33.- Francisco Sanchez Vasquez
 " 34.- Manuel Vaz R.
 " 35.- José Torres Rios
 " 36.- José Carreras Dominguez
 " 37.- Francisco Ortega
 " 38.- Salvador Piñero Piña
 " 39.- Angel Rodríguez González
 " 40.- José Torres Rios
 " 41.- Fernando gutierres
 " 42.- Alfonso Sanchez
 " 43.- José Barreras
 " 44.- Concepción Fernández
 " 45.- Carlos Garcia
 " 46.- Encarnación González
 " 47.- José A. González
 " 48.- Francisco Morales
 " 49.- José M. Montero
 " 50.- Alfonso Moreno
 " 51.- José M. Moreno
 " 52.- José A. Perez
 " 53.- Manuela Rodriguez
 " 54.- Antonio Rubiano
 " 55.- Javier Sanchez
 " 56.- Juan J. Suarez
 " 57.- Antonio Tenorio
 " 58.- José L. Valenzuela
 " 59.- Dolores Pallal
 " 60.- Antonia Lopez
 " 61.- Manuel Evarro

- Núm. 62. Casilda Ruiz
" 63.-Carmen Blanco
" 64.-Alfredo Sanchez
" 65.- Fernando Gutierrez

HAN SIDO objeto de nuestro estudio 65 niños, a muchos de los cuales, se les han practicado diversas pruebas de exploración funcional hipofisaria.

Estos niños los hemos estudiado en dos grupos, cada uno de los cuales se divide en dos subgrupos:

A). NIÑOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO

- a). Con nanismo hipofisario.
- b). Con encefalopatía de causa desconocida.

B). NIÑOS CON CRECIMIENTO NORMAL.

- 1- Determinación de reserva de TSH.
- 2- Metabolismo de la STH.

A) Hemos hecho estudio clínico y radiológico a 17 niños con retraso de crecimiento. A 15 de estos, pequeños, hemos practicado el test de Prader o test de la reserva en hormona tiroidea; a 10 el test de Studer, y a 8, el test de la metopirona.

En siete niños hemos practicado el test de Studer, el de Prader y el de la metopirona.

B) Igualmente hemos investigado la reserva de hormona tireotropa, en 24 niños normales; a 14 de los cuales se ha estudiado el test de Studer, y a 21 el test del P.B.I. En once de estos niños, se ha estudiado simultáneamente

veintiuno el test del P.B.I. En once de estos mismos niños se ha estudiado simultaneamente el test de Studer y del P.B.I.

En otras veinte niños hemos hecho investigación, además, sobre el metabolismo de la EPH., determinando en sangre en condiciones basales: N. Ureico, N. algaínico, NEFA, glucosa, calcio, fósforo, fosfatasa y creatinina. la 1/2 h., 1 h., 2 h. y 4 h. después de la inyección intramuscular de 2 mg / m² superficie de hormona de crecimiento. Esta misma prueba la hemos administrado también en seis niños más, poniéndoles simultaneamente HCH, a la misma dosis que a los anteriores; y sobrecarga de glucosa a dosis de 1,75 gr / Kg de peso.

La HORMONA DE CRECIMIENTO, que hemos utilizado, ha sido extraída, pulverizada y purificada por el profesor Osorio de Granada, (Técnica de Raben), procedente de hipofisis humanas.

El antitiroideo de síntesis, con el que hemos practicado la prueba de Studer, ha sido el NEOMBECAZOL.

Así mismo para el test de la metopirona, hemos empleado: CORTROFINA Z y metopirón (Ciba)

TEST DE PRADER.

I.

- a) Administración de dieta calculada en nitrógeno igual todos los días.
- b) Ingestión total de líquidos en la misma cantidad, durante todos los días que dura la prueba.
- c) Recogida de la orina total, eliminada en 24 horas, que no debe ser mantenida en frigorífico, hasta el momento de ser analizada.

II.

Días 1, 2, 3, 4, y 5. Determinación de control de nitrógeno total y de urea en orina.

Días 6, 7, 8, 9, y 10 : Inyección de ECH por la mañana por vía intramuscular diariamente. Determinación del N. total y de la urea en orina.

Días 11, 12, 13, 14, 15 : Nuevo control diario de la eliminación del N. total y de la urea en orina.

III.

Dosis de STR: 2mg / m² superficie.

IV. Media de elim. de N. los días: 1, 2, 3, 4, 5 = A
 " " " " : 6, 7, 8, 9 y 10 = B

V. COEFICIENTE DE RETENCION N. = $\frac{A - B}{A}$ por los

TEST DE PRADER MODIFICADO.

I.-

a) Administración de dieta calculada en nitrógeno, igual todos los niños.

b) Ingestión total de líquidos en la misma cantidad, durante todos los días que dura la prueba.

c) Recogida de la orina total, eliminada en 24 horas, que debe ser mantenida en frigorífico, hasta el momento de ser analizada.

II.-

Los días 1-2-3. Determinación de control de urea y de nitrógeno total en orina.

Días 4-5-6. Inyección de HCH, por la mañana por vía intramuscular diariamente. Medir N.Total y urea en orina.

III.- Dosis de SHs "2 mgs./m2. superficie"

IV.- Media de elim. de N. en los días 1-2-3. = A

" " " " " 4-5-6. = B

COEFICIENTE RETENCION N. $\frac{A - B}{A}$ por 100.

METODO DE DILUCION DE LA H. DE CRECIMIENTO.

Una vez que se dispone de la hormona lio- (1)
y purificada, se realiza la suspensión con ma-
nitol al 3% , de forma que un miligramo de hor-
mona esté contenido en 1/2 c.c de dilución.

A continuación se efectúa la esterili-
zación por filtración, a través de una membrana
de plástico, blanco, lisa, de Millipore, tipo
HAW 0,25 cc, siendo el tamaño del poro de
0,45 micras.

Nos ayudamos para la filtración de una
bomba de vacío que a su vez está conectada con
un matraz de kitasato.

La acidez es neutralizada con sosa de
tipo de 0,1 normal.

Para su conservación añadimos pequeñas
cantidades de penicilina, y cloranfenicol, a la
concentración de 10 U.I y de 2 Y respectiva-
mente.

(1) liofilizada

TECNICA DE LA VALORACION DEL NITROGENO TOTAL URINARIO

a) Se ponen 5 cc. de orina en un matras de cuello largo. Se añaden 4 gramos de SO_4H_2 puro. El matras se coloca en una vitrina. Al principio se reduce la llama y cuando empiezan a desprenderse vapores blancos se coloca un embudo pequeño a la boca del matras, se aumenta la llama y se deja hervir, hasta que el líquido tome una coloración verde transparente. Se deja enfriar completamente y se procede a la 2ª parte, el destilado.

b) Destilado.- Se pone suficiente agua en el matras kjeldall, el líquido procedente de la primera fase, se coloca en un matras aferado de 100 cc. y se afora con agua destilada. Se mezclan bien y se toma 10 cc. que se ponen en el embudo de la parte derecha del kjeldall. Seguidamente se toman unos 25 cc. de SO_4H_2 N/20. Se colocan en un matras y se añaden 3 gotas de indicador shiro-tachiro, disponiendo bajo el refrigerante, de modo que el extremo de este quede sumergido en el ácido. A continuación se añade por el embudo 20 cc. de NaOH al 40 %. Se cierran todas las llaves y se enciende el kjeldall. Se espera que el agua comience a hervir y a partir de entonces se prolonga la destilación 30". Se retira el matras erlenmeyer antes de interrumpir la destilación y el contenido se titula con NaOH 20/N. hasta viraje verde.

TEST DE BUTUDER

I.

Para realizar este test con exactitud, es necesario no haber tomado ningún compuesto de iodo, durante un periodo mínimo de un mes.

Para administrar el iodo a los niños pequeños, es conveniente mantenerlos en ayunas, para evitar el vómito, y dárselo por medio de sonda naso-gástrica.

II.

Día 0. Administración de 5 a 25 M.C. de I 131, según tablas.

Día 1. Captación de I. Se comienza a dar neomercazol, por boca, en tres dosis.

Día 2-3-4-5-6-7. Dar, igualmente, neomercazol.

Día 8, Descanso.

Día 9. Nueva dosis de I 131.

Día 10. Captación de Iodo.

III.

Dosis de neomercazol; 45 mgs/ 1,75 m2. de superficie.

TECNICA DE LA CAPTACION DE IODO 131 .

- a) El niño debe haber estado si ingerir compuesto alguno iodado al menos desde un mes antes.
- b) El isótopo empleado por nosotros es el I^{131} cuyo periodo de semidesintegración es de 8 días.
- c) La dosis en que se administra el I^{131} oscila entre 2,5 y 20 microcuries, dependiendo de la superficie corporal del niño.
- e) La vía que utilizamos es la oral. En los lactantes, niños pequeños, procuramos que estén en ayunas y ponemos sonda gástrica, para evitar un posible vómito y de esta forma, evitar también, la contaminación de la piel.
- f) El contador se mantiene a nivel del tiroides a una distancia determinada, midiendo así la cantidad de radioactividad.
- g) La captación se puede medir a las 2, 4, 6 y 24 horas después de la administración del iodo. Nosotros consideramos suficiente con medirla, únicamente a las 24 horas.
- h) En los individuos normales la captación tiroidea aumenta gradualmente durante las 4-6 h., generalmente en un 15-40 % de la dosis administrada. Se retiene a las 24 h. Eliminiéndose lentamente semanas después.

T E S T D E L F . B . I .

I.

Para realizar este test con exactitud, es necesario, no haber tomado ningún compuesto iodado, durante un periodo mínimo de un mes. Si en el niño que se intenta estudiar, se han hecho exploraciones radiográficas, con colorantes orgánicos iodados, es necesario esperar tres meses o más para hacer esta prueba.

Por otra parte, el laboratorio debe reunir las condiciones necesarias para hacer con precisión esta determinación.

II.

Día 0 : Determinación del F.B.I.

Días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7: Admin. Neomercazol.

Día 7 : Determinación del F.B.I.

* 8 :	(12 h. desp. de supres. Neom.)	P.B.I
* 9 :	(36 h. " " ")	P.B.I.
* 10 :	(60 h. " " ")	P.B.I.

III.

Dosis de neomercazol : 45 mg / 1,75 m² de superficie corporal.

METODO DE DETERMINACION DEL P.B.I.

12.- En un tubo de cultivo con tapon de rosca de 16 por 125 mm., se pone lo siguiente:

6 c.c. de agua destilada, libre de iodo.

2 c.c. de suero a analizar.

1 c.c. del reactivo núm. 1.

1 c.c. del reactivo núm. 2.

22.- Se tapa y agita bien. Se centrifuga a alta velocidad, durante tres minutos, o hasta la firmeza del precipitado.

32.- Se descarta el líquido sobrenadante, añadiendo 8 c.c. de agua libre de iodo. Se agita bien, hasta la suspensión del precipitado uniformemente y se vuelve a centrifugar hasta la firmeza del precipitado.

42.- Se descarta el líquido sobrenadante y se añaden 8 cc. del reactivo núm. 3. Se tapa herméticamente, se agita bien.

52.- Se pone al baño M^o. próximo al punto de ebullición (8 minutos), con el tapón hermético.

62.- Enfriarlo en agua, hasta la temp. ambiente.

72.- Se agita y centrifuga a alta velocidad.

82.- Se decanta el líquido sobrenadante en un tubo de centrifugar y se centrifuga a gran velocidad hasta que quede el líquido claro.

9.- Preparar la solución para la curva de calibración, como sigue: 5cc. del reactivo 5 en 100 cc. de agua libre de iodo

Tubo	1	2	3	4	5
I /100 cc.	0,0mcg	5 mcg.	10 mcg	15mcg	20mcg
React. 1.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.
Standard	0, "	1 "	2 "	3 "	4 "
agua libre de iodo	4 "	3 "	2 "	1 "	0 "

10.- Dentro de un tubo de ensayo poner por cada descomposición:

- 1 cc. del reactivo nº 1.
- 1 " de agua libre de iodo.
- 3 " del líquido sobrenadante del pdo. 8.

11.- Con cada uno de los tubos, acomodados en orden cuando un reloj de detención a intervalos exactos de 30 sg. añadir 1 cc. del reactivo núm. 4, se mezcla bien el contenido de cada tubo, por agitación.

12.- Las lecturas se hacen después de 20 minutos exactos, en el mismo orden, dejando 30 sg. entre la lectura de cada uno:

Reactivo 1:	Arsenious Acid.	Reagent.
"	2: Tungstate Precipitate	"
"	3: Acid. Digestión	"
"	4: Caric. Ammonium	"
"	5: Standard. Iodine	"

T E S T D E L A M E T O P I R O N A

Días 1-2. Determinación de control de los 17 OHCS
urinaricos, eliminados en 24 horas. (Método
de Porter Silber)

Días 3-4. Administración de metopirona. Valoración
de OHCS orina / 24 horas.

Día 4-5. Descanso. Medición de lo OHCS urinaricos
en 24 horas.

Días 7-8. Test del ACTH i.m. Valoración, igualmente
de OHCS orina / 24 h.

D O S I S D E M E T O P I R O N A / .

Niños con peso mayor de 15 Kg:	500 gr.	cada	4 h.	o bien
	750	"	"	6 "
Niños con peso menor de 15 Kg:	250	"	"	4 "
	375	"	"	6 "

D O S I S D E A C T H D E P O T ;

Niños con peso mayor de 15 Kg: 240 E - 25 U

Niños con peso menor de 15 Kg: 120 E.

OTROS METODOS EMPLEADOS PARA LA REALIZACION
DE ESTE TRABAJO

N.E.P.A. :

Método de Dole.

NITROGENO UREICO:

Micrométodo con ureasa.

GLUCOSA:

Método de la glucosa-oxidasa.

17 HIDROXICORTICOIDES:

Método de Glenn y Nelson.

17 CETOSTEROIDES:

Método de Jensen.

PROTOCOLS



HISTORIA CLINICA.

Nº. 1.

Edad cronológica: 11 años Edad estatural: 9 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES: Sarampión. Tosferina. Otitis, y catarrros frecuentes. Anorexia y delgadez desde los primeros años de vida.

ENFERMEDAD ACTUAL: Ultimamente se ha acentuado la anorexia y el adelgazamiento, que son resistentes al tratamiento con polivitamínicos y anabolizantes.

EXPLORACION: Niño pálido, delgado, con retraso somático. Craneo dolicocefalo, con abombamiento occipital y parietal. Comisuras palpebrales con el ángulo externo muy cerrado. Protusión de los globos oculares. Hipertrofia de la bola de Bichat. Nariz pequeña puntiaguda. Prognatismo.

Aparato circulatorio, Respiratorio, sistema nervioso y abdomen, normales. Ap. genito-urinario: Hipoplasia de pene. Bolsas escrotales pequeñas. Testículo Dcho. hipotrofico, el Izq. no ha descendido. Tejido adiposo en pubis, con escaso vello de disposición femenino.

Radiografía lateral de craneo: Silla turca discretamente ensanchada en base.

S O M A T O M E T R I A

N. 1.

Edad	11 años
Peso	23,5Kg.
Talla	136 cm.
Envergadura	124,5 "
Altura sentado	73,5 "
Pubis-vertex	68 "
" planta pié	68,5 "
Axila punta dedos	51 "
Longitud mano	13 "
" pié	18,5 "
Diámetro biparietal	16 "
" fronto-occipital	18,5 "
" bicrestal	23 "
" biescapular	24 "
Perímetro torácico	63,5 "
" cefálico	54,3 "
" abdominal	64 "
Separación Ext. ojos	8,5 "
" interna	2,7 "

EDAD ESTATURAL: 9 años.

Sevilla - mayo - 1967.

P R U E B A D E L A S T. H

Nº. 1.

(Lote 3º Hormona de Crecimiento)

O R I N A .

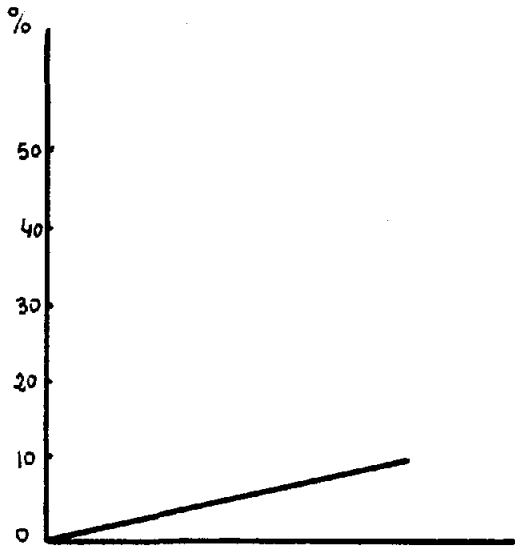
<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>Urea (mg.%)</u>	<u>N.Tot. (mg.)</u>	<u>Elim. Tot. (Cent.o.)</u>
12-V	1º Basal	565	3198	370
13-V	2º "	---	1842	435
14-V	3º "	770	1778	520
15-V	4º "	453	1724	453
16-V	1º STH	776	1240	520
17-V	2º "	583	1449	600
18-V	3º "	492	1317	600
19-V	4º "	334	1208	530

S A N G R E

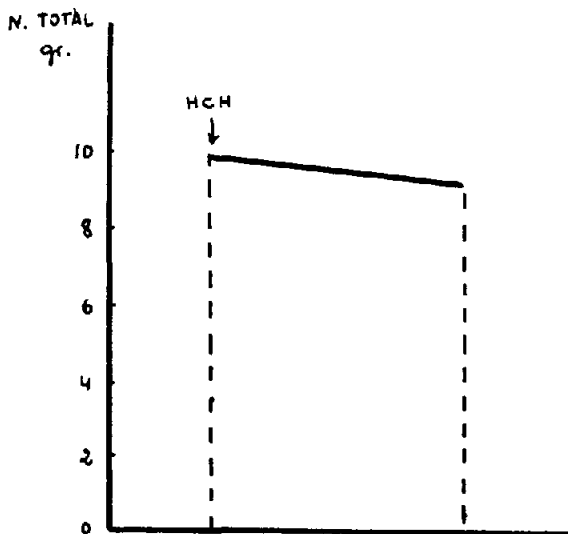
<u>Pruebas.</u>	<u>Basal (mg.%)</u>	<u>4h. Sp.H. (mg.%)</u>	<u>Día 3º (mg.%)</u>	<u>Día 4º (mg.%)</u>
N. Ureico	40,0	22,0	16,0	28,7
Proteinas	6,4	6,6	7,4	7,4
Glucemia	119,0	111,0	90,0	111,0
N E F A	33,0	20,0	55,0	28,0
Fosfatasas	3,2 U-Ba.	4,7 U-Ba.	3,9 U-Bessey	--

Sevilla - mayo - 1967

Nº. 1.



Coefficiente de retención de Nitrógeno: 8%



Eliminación de nitrógeno total en orina.

CONCLUSION: Retención de nitrógeno en orina que evidencia la disminución de hormona de crecimiento.

P R U E B A D E E S T U D I O

N.º 1.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt.I.</u> (%)	<u>Elim.I.</u> (%)	<u>V.F.Orina</u> (c.c.)
29-IV	1ª Iodo	32	60	1000
1-V	1ª Carbin.			
2-V	2ª "			
3-V	3ª "			
4-V	4ª "			
5-V	5ª "			
6-V	6ª "			
7-V	7ª "			
8-V	descanso			
9-V	2ª Iodo			
10-V		33	55	450

CONCLUSION: La captación de Iodo, no se modifica, tras la administración de un antitiroideo de síntesis. Esta respuesta pone de evidencia una falta de TSH. de reserva hipofisaria, o bien una alteración tiroidea.

Sevilla - mayo e 1967.

PRUEBA DE LA METOPIRONA

Nº. 1.

Dosis	17 Cetost.	17 Hidroxio.
1ª Basal	3,3mg/24h.	4,0mg/24h.
2ª "	3,6 "	3,2 "
1ª Metopirona	4,9 "	2,7 "
2ª "	6,5 "	16,2 "
1ª Despues	6,3 "	14,3 "
2ª "	5,4 "	7,6 "
1ª ACTH	8,5 "	13,6 "
2ª "	7,5 "	10,3 "

CONCLUSION: Hay una respuesta normal a la metopirona, y también al ACTH.

Sevilla - mayo - 1967.

HISTORIA CLINICA**Nr. 2.**

Edad cronológica: 4 años. **Edad estatural:** 2,5 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés. Es melliza.

ANTECEDENTES PERSONALES: Sarampión. Adenoiditis, amigdalitis de repetición muy frecuente. Buena alimentación. Discreto retraso psicomotor en el 1º y 2º año de vida.

ENFERMEDAD ACTUAL: Desde antes de los dos años, le notan retraso de crecimiento, que es evidente, comparando su talla, con la hermana melliza. La ingresan en la clínica por este motivo.

EXPLORACIÓN: Niña con buen estado general, delgada con ligero retraso somático. Se muestra muy nerviosa en la exploración. Cráneo más bien pequeño, facciones armónicas, también pequeñas.

El aparato circulatorio, respiratorio y sistema nervioso no muestran ninguna alteración patológica. El abdomen es normal.

Ap. genitourinario: Genitales pequeños, hipoplásicos.

R.G. lateral del cráneo: Silla turca ligeramente disminuida de tamaño.

S O M A T O M E T R I A

Nº. 2.

Edad	4 años
Peso	11,5 Kg.
Talla	90 Cm.
Envergadura	89 "
Talla sentado	50 "
Fubis-vertex	50 "
" planta pié	42 "
Longitud pié	12,5 "
" mano	10 "
Perímetro torácico	48 "
" cefálico	50 "
Diámetro biescapular	20 "
" bicrestal	16 "
" biparietal	15 "
" fronto parietal	17 "
Separación ext. ojos	7,5 "

EDAD ESTATURAL: 2,5 años

Sevilla - enero - 1968.

PRUEBA DE LA S.F.H.

Nº. 2.

(7º lote Hormona de Crecimiento)

O R I N A .

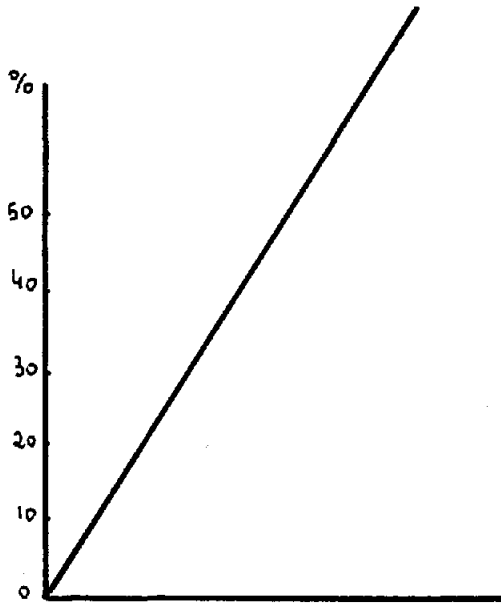
<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>Tot. de Nitróg. (gramos)</u>
2-III	1ª Basal	8,60
3-III	2ª "	5,33
4-III	3ª "	6,27
5-III	1ª SH	1,68
6-III	2ª "	2,03
7-III	2ª "	1,91

S A N G R E /.

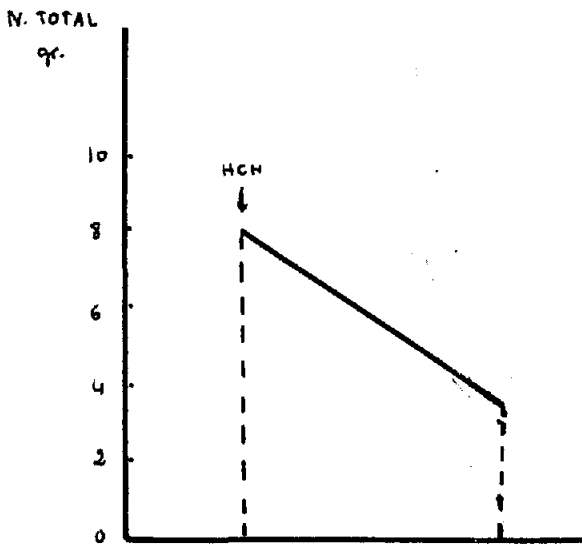
<u>Pruebas</u>	<u>Basal (mg.-%)</u>	<u>3/4 h. (mg.-%)</u>	<u>4 h. (mg.-%)</u>	<u>3 días (mg.-%)</u>
N. Ureico	20	16	20	22
N E P A	30,7	19,2	33	20
Glucosa	99	97	91	95
Calcio	10,4	10,3	10,5	11
Fósforo	5	4,4	4,7	4,1
Creatinina	1	-	1,1	1
Fosfatasa	4,3U-Bs.	4,9U-Bs.	4,2U-Bs.	4,7U-Bs.

Sevilla marzo 1968

No. 2.



Coefficiente de retención de nitrógeno: 80%



Eliminación de nitrógeno total en orina.

CONCLUSIÓN: Test de Prader positivo. Hay retención de nitrógeno en orina que evidencia la disminución de la hormona de crecimiento.

HISTORIA CLINICA

Nr. 3.

EDAD CRONOLÓGICA: 9 años. Edad estatural 6,5 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés

Antecedentes personales: Sarampión. Amigdalitis y catarrros frecuentes. Desarrollo psicomotor ligeramente retrasado en los primeros años de vida. Inteligencia normal. Alimentación abundante en proteínas, minerales, vitaminas, etc.,

ENFERMEDAD ACTUAL: El niño viene a la clínica porque sus padres le notan retraso de crecimiento desde los 3 - 4 años en relación a los otros niños de su edad. Ha sido tratado con vitaminas y anabolizantes, sin tener respuesta a dicho tratamiento.

EXPLORACION: Buen aspecto general. Buen estado general. Musculatura normotrófica y normotónica. Retraso de crecimiento muy evidente. Cráneo normal.

Ap. circulatorio, respiratorio, locomotor y sistema nervioso, normales. Abdomen normal.

Ap. genitourinario: Pene y bolsas escrotales pequeñas, testes en bolsas. Ausencia de vello pubiano.

RG lateral de cráneo: Silla turca normal.

SOMATOMETRIA

No. 3.

Edad	9 años.
Peso	21, Kg.
Talla	120,5 cm.
Perímetro cefálico . .	52 "
" torácico	62 "
" abdominal	58 "
Envergadura	117 "
Axila punta dedos . .	47 "
Longitud mano	12,5 "
" pié	19 "
Diámetro bipastal . .	15 "
" bicrestal	20 "
P fronto occipital	17 "
Pubis-Vertex - - - - .	58 "
" planta pié	62 "
Separación ext. ojos .	9 "
" interna "	3 "

EDAD ESTADUAL: 6,5 años.

Sevilla - julio - 1967.

BRUEBA DE LA SEM.

Nº. 3.

(5ª. lote Hormona de Crecimiento)

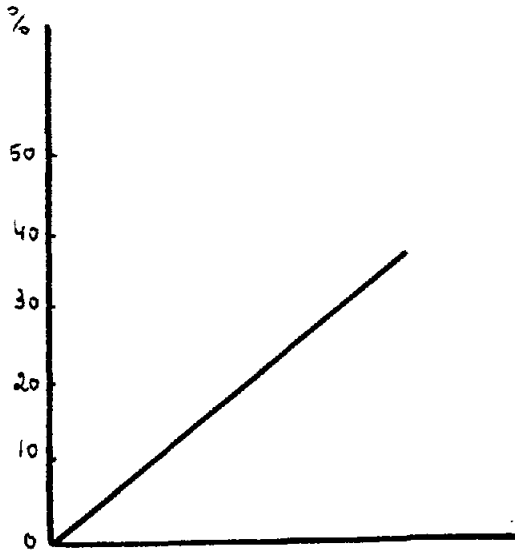
O R I N A .

<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>UREA (mg%).</u>	<u>N. Tot. (gramos)</u>	<u>Klin.Tot. (cent.cúb)</u>
25-VII	1ª basal	142	4,13	400
26-VII	2ª "	143	2,39	247
27-VII	3ª "	136	3,08	620
28-VII	1ª STH	328	2,13	500
29-VII	2ª %	515	2,39	780
30-VII	3ª "	156	2,04	655

S A N G R E .

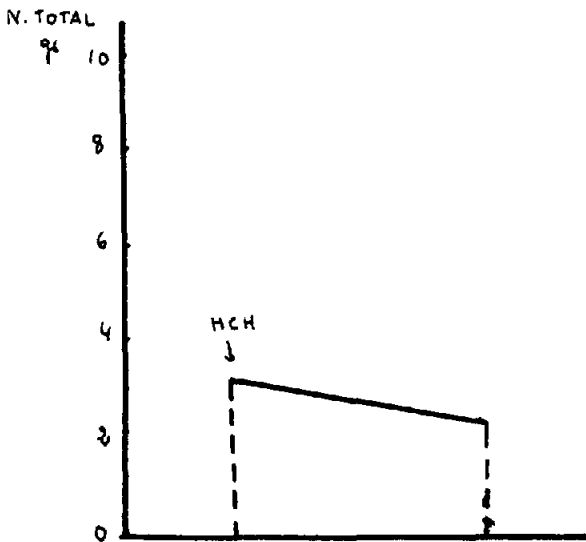
<u>Pruebas</u>	<u>Basal (mg%).</u>	<u>4h. (mg%).</u>	<u>3d. (mg.%)</u>
Glucemia	96	79	98
NEFA	29	32	36
N.Ureico	15	16	13
Fósforo	4	3	3
Potasio	5,6	4,7	6
Fosfatasas	3 U-Bancay	2,6 U-Bs.	1,4 U-Bancay

Sevilla julio 1967.



№ 3

Coefficiente de retención de nitrógeno: 52%



Eliminación de nitrógeno total en orina.

CONCLUSION; Test de Prader positivo. Hay retención de nitrógeno en orina que evidencia la disminución de hormona de crecimiento.

HISTORIA CLINICA

Nº 4

Edad cronológica: 6 años. Edad estatural: 3 años

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interes.

ANTECEDENTES PERSONALES: Pesó 4 Kg al nacer. Parto por cesárea. Alimentación correcta. Es ágil y muy inteligente. Ha tenido meningitis, forunculosis y catarrros de repetición.

ENFERMEDAD ACTUAL: Desde los dos o tres años, le notan retraso de crecimiento. Anorexia. Nunca ha jugado con otros niños, porque se fatiga al correr.

EXPLORACION. Buen estado gral. Retraso somático. Piel áspera, sobretudo en extremidades. Dedos en garra. Musculatura hipotrófica. Cifosis dorso-lumbar. Manos ensanchadas y achataadas. Aumento de tamaño de las articulaciones. Extensión limitada y dolorosa

Cranio macrocéfalo. Escafocefalia. Reborde supraorbitario prominente. Dificultad respiratoria. Opacidad corneal. Orejas de implantación baja. Incisivos laterales puntiagudos. Boca entreabierta. Lengua prominente. Cuello corto. Torax en quilla. Ap. Circulat.: Soplo sistólico en pulmonar. Abdomen: Hígado rebasa 4 traveses dedo. Bazo, se palpa punta. Hernia umbilical. Resto exploración normal.

DIAGNOSTICO: GARGOILISMO

S O M A T O M E T R I A

Nº. 4.

Edad	6 años.
Peso	13,8 Kg.
Talla	93 cm.
Envergadura	82 "
Pubis-vertex	50 "
" planta pié	43 "
Axila punta de sesos	31,5 "
Altura sentado	50 "
Longitud de pié	16 "
" mano	10 "
" dedo medio	3,5 "
Perímetro torácico.	52 "
" cefálico	51,5 "
" abdominal	49,5 "
Dímetro interescapular	21 "
" bicrestal.	18 "
" fronto-occipital	19 "
" intertemporal	16 "
Separación ext. ojos	10 "
" interna "	3,8 "

EDAD ESTATURAL : 2 años.

Sevilla - abril - 1967

PRUEBA DE LA S. T. H.

Nr. 4.

(5^a. lote Hormona de Crecimiento)

O R I N A .

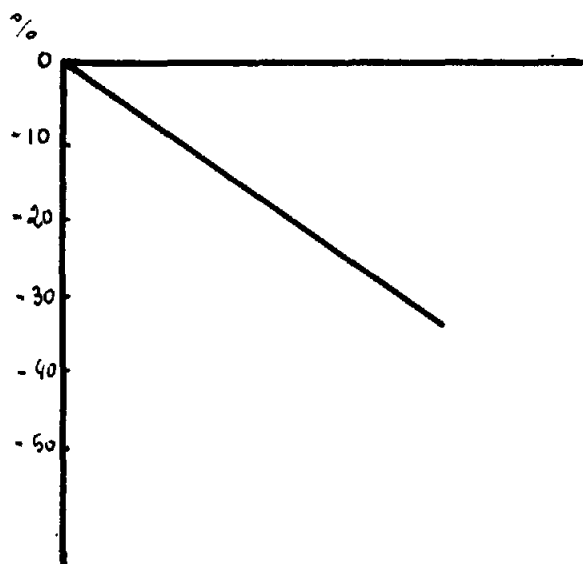
Fechas	Pruebas	Urea (mg.%)	N. Tot. (grs. 24/h)	Mia.T. (c.c.)
9-IV	1 ^a Basal	290	1,34	148
10-IV	2 ^a "	367	3,18	320
11-IV	3 ^a "	396	3,48	348
12-IV	1 ^a STR	324	3,68	413
13-IV	2 ^a "	285	2,37	247
14-IV	3 ^a "	324	3,57	340
15-IV	4 ^a "	—	3,64	350
16-IV	5 ^a "	281	5,87	410

S A N G R E .

Pruebas	Basal (mg.%)	4 d. dp.H. (mg.%)
Calcio	9,8	10,9
Fósforo	3,6	3,6
N. Ureico	12,6	15,0
Creatinina	0,84	0,66
Glucosa	125,0	112,0
Hefa	37,0	64,0

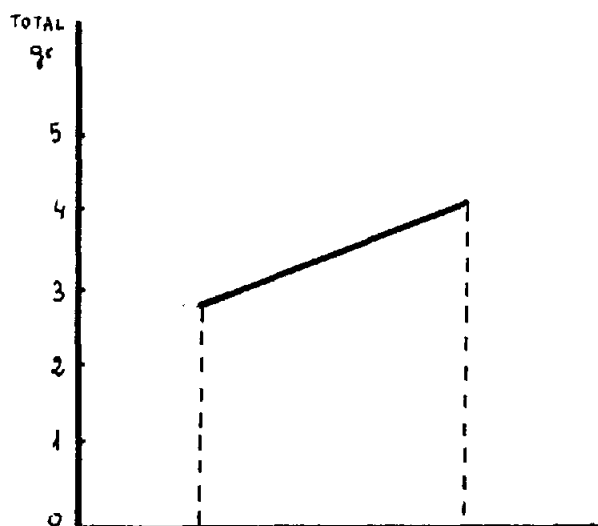
Sevilla - abril - 1967

Fosfatasa	5,0 U-Benny	2,0 U-Bs.
-----------	-------------	-----------



Nº 4

Coefficiente de retención de nitrógeno: -32%



Eliminación de nitrógeno total en orina.

CONCLUSION: Test de Prader negativo. Hay mayor eliminación de nitrógeno tras la inyección de hormona de crecimiento.

PRUEBA DE STUBER

Nº. 4.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I.</u>
6-V	1g de Iodo	25 %
7-V	1g Carbimazol	
8-V	2g "	
9-V	3g "	
10-V	4g "	
11-V	5g "	
12-V	6g "	
13-V	7g "	
14-V	Descenso	
15-V	2g Iodo	
16-V		42 %

CONCLUSION: Respuesta normal, de la captación de Iodo, tras la estimulación de la tirotropina hipofisaria con antitiroideos de síntesis.

Sevilla - mayo - 1967.

PRUEBA DE LA METOPIRENA

Nº 4.

<u>Dosis</u>	<u>17 testster.</u>	<u>17 Hidroxio.</u>
18 Basal	2,1 mg/24h.	8,4 mg/24h.
20 "	1,8 "	7,9 "
30 "	2,1 "	8,1 "
18 Metopirena	2,4 "	21,1 "
20 "	1,3 "	4,8 "
Después	1,3 "	4,1 "
18 ACTH	1,8 "	2,1 "
20 "	1,2 "	1,3 "
Después	2,7 "	5,9 "

CONCLUSION: Respuesta normal a la metopirena.

Respuesta deficiente al ACTH.

Sevilla - mayo 1967.

HISTORIA CLINICA

Nº. 5.

Edad cronológica: 7 años. Edad estatural: 3 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES: Embarazo de 8 meses de gestación. Malformaciones congénitas: endidura del velo del paladar, hernia inguinal derecha, rugosidades en planta pies. Alimentación pobre en proteínas y vitaminas en los primeros años de su vida. Gran retraso psicomotor, desde siempre. Enfermedades anteriores: onfalitis, tuberculosis pulmonar, hepatitis, sarampión, resfriados frecuentes e infección urinaria.

ENFERMEDAD ACTUAL: Retraso de crecimiento desde los 2 años de edad. Actualmente tiene menor talla que un hermano de tres años. Sudá mucho. Polidipsia. Poliuria.

EXPLORACION: Buen estado general. Piel seca. Manos cortas y achataadas. Orejas de implantación baja. Ojos grandes de mirada triste. Labio superior prominente. Cuello corto.

Aparato circulatorio, respiratorio, locomotor y sistema nervioso normal. Abdomen, también, normal.

Genito-urinario: hiperplasia de clítoris, ausencia de labios mayores, pliegue que se prolonga del periné y forma la parte posterior de los labios.

DIAGNOSTICO: NANISMO DE CAUSA DESCONOCIDA.

SOMATOMETRIA

Et. 5

Edad	6,5 años.
Peso	14,5 Kg.
Talla	97,6 cm.
Envergadura	93 "
Talla sentado	57,5 "
Pubis vertex	43 "
" planta pié	54,5 "
Longitud de pié	15 "
" mano	11 "
Perímetro torácico	53,5 "
" cefálico	47 "
" abdominal	48 "
Diámetro biacapular	19 "
" bicrestal	19 "
" biparietal	13,4 "
" fronto-occipital	15 "
Separación ext. ojos.	9 "
" interna "	2,8 "

EDAD ESTADUAL: 3,5 años.

Sevilla - feb. - 1968.

P R U E B A D E L A S . T . H .

Nº. 5

(6º lote Hormona de Crecimiento)

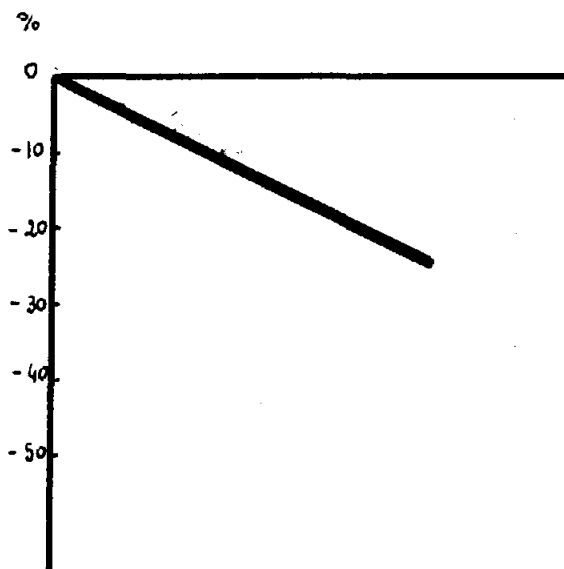
O R I N A .

Pruebas	Fechas	N. Tot. (gramos)	Urea (mg.%)	Calcio mg.%	Fósforo (mg.%)
1ª Basal	22-I	3,18	375	6,17	190
2ª "	23-I	3,80	429	480	220
3ª "	24-I	3,70	307	412	—
1ª STH	25-I	4,9	324	540	170
2ª "	26-I	5,0	275	500	170
3ª "	27-I	3,3	474	420	170

S A N G R E

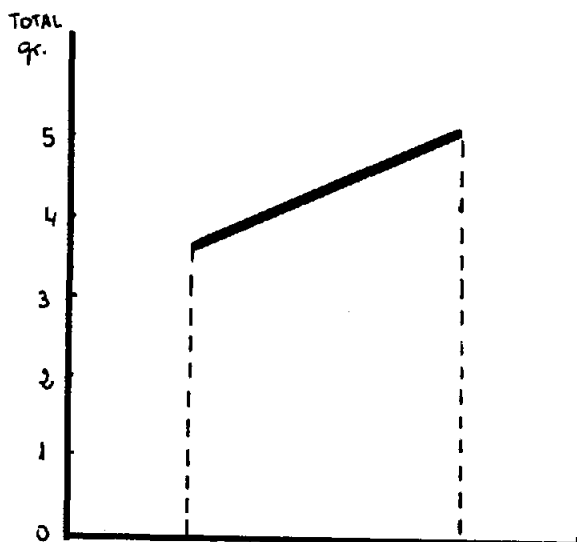
Pruebas	Basal	A los 3 d. H. de C.
Glucosa	101 mg. %.	110 mg. %.
N. Ureico	16 "	16,8 "

Sevilla Enero 1968.



No 5

Coefficiente de retención
de nitrógeno: - 22 %



Eliminación de nitrógeno
total en orina.

CONCLUSION: Test de Prader negativo.



PRUEBA DE STUDER

Nº. 5.

<u>Fecha</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I.</u>
15-II	1ª Iodo	43 %
16-II	1ª Carbón.	
17-II	2ª "	
18-II	3ª "	
19-II	4ª "	
20-II	5ª "	
21-II	6ª "	
22-II	7ª "	
23-II	Descenso	
24-II	2ª Iodo	
25-II		65 %

CONCLUSION: Se observa un aumento en la captación del Iodo, después de la administración del antitiroideo, como ocurre cuando la respuesta del tiroides es normal.

Sevilla - febrero - 1968.

HISTORIA CLINICA

Nº. 6.

Edad cronológica: 28 meses. Edad estatural: 14 meses

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES: Peso al nacer 3Kg. Enfermedades anteriores sin interés. Es muy nervioso. Buena alimentación. Inteligencia normal. Retraso somático y motor desde los primeros meses de vida.

ENFERMEDAD ACTUAL: El niño viene a la clínica por el retraso somático y motor. (actualmente apenas se mantiene de pie, y hace muy poco ha comenzado a dar los primeros pasos). Se le han puesto anabolizantes y vitaminas, sin notar mejoras después de este tratamiento.

EXPLORACION: Niño con buen estado general. Muy delgado, talla pequeña, miembros cortos, gráciles. Cráneo microcéfalo. Cara con facciones pequeñas. Hipotrofia de la boca de Richat. Ligero prognatismo.

Ap. circulatorio, respiratorio, locomotor, sistema nervioso y abdomen, normales. Genito-urinario: Pene y bolsas escrotales hipoplásicos. Testes en canal inguinal.

SOMATOMETRIA

nº. 6.

Edad	28 meses.
Peso	8,8 Kg.
Talla	77,5 cm.
Pubis-vertebra	43,5 "
" planta pie.	34 "
Envergadura	72 "
Axila punta dedos	27 "
Talla sentado	44 "
Perímetro torácico	44 "
" cefálico	48 "
" abdominal	42 "
Diámetro bicrestal	16 "
" biparietal	14 "
" frontooccipital	18 "
Separación ext. ojos	8 "
" interna 0	2,5 "
Longitud mano	8 "
" pie	11 "

EDAD ESTADUAL 14 meses

Sevilla - abril - 1967.

PRUEBA DE LA S. T. H.

Ns. 6.

(2º lote Hormona de Crecimiento)

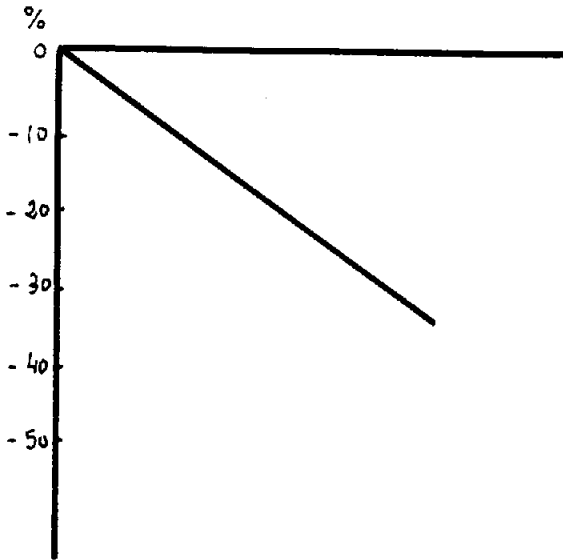
C R I M A .

Fechas	Pruebas	N. Tot. 24h. (gramos)
B 6-IV	1ª Basal	1,44
7-IV	2ª "	0,696
8-IV	3ª "	1,45
9-IV	1ª STH	1,21
10-IV	2ª "	0,82
11-IV	3ª "	3,51

S A N G R E .

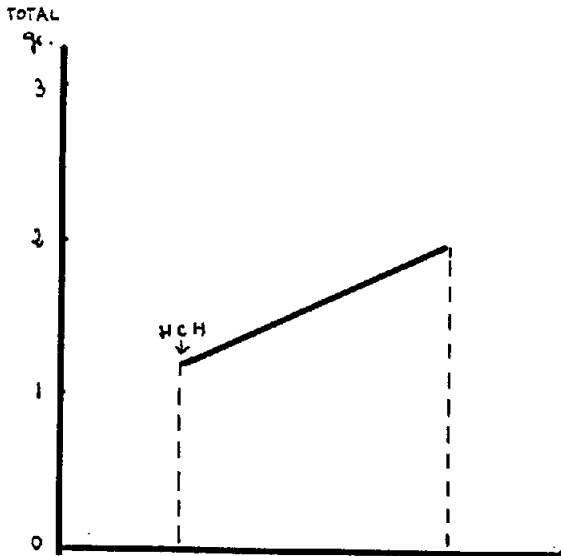
Pruebas	6-IV-67 (mg.%)	11-IV-67 (mg.%)
Glucosa	105	155
NEFA	27	107
N. Ureico	9	28

Sevilla abril de 1967.



Na. 6.

**Coefficiente de retencion
de nitrógeno: - 34 %.**



**Eliminació de nitrógeno
Total en orina.**

CONCLUSION: Test de Prader negativo.

HISTORIA CLINICA

Nº. 7.

Edad cronológica: 12 años. Edad estatural: 7 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES: Alimentación deficiente durante los primeros meses de vida. Edad mental 7 años.

Enfermedades anteriores: Sarampión; catarros frecuentes, TBC pulmonar, infección urinaria y anemia ferropénica.

ENFERMEDAD ACTUAL: Ingresó por fiebre alta y dolor en la zona escapular izquierda. Dolor abdominal. Retraso de crecimiento desde los tres años.

EXPLORACION: Mal estado general; facies de "vieja"; retraso somático; craneo normocéfalo y piel aspera, fría y sudorosa.

Aparato respiratorio: submatidez y disminución del murmullo vesicular, en tercio medio de hemitorax izquierdo.

Aparato circulatorio, locomotor, sistema nervioso y abdomen normales.

Aparato genito-urinario: genitales hipoplásicos, no existe vello pubiano.

Radiografía lateral de craneo: Silla turca normal.

DIAGNOSTICO: NANISMO DE ETIOLOGIA DESCONOCIDA.

SOMATOMETRIA

Nº. 7.

Talla	113	cm.
Peso	25	Kg.
Edad	11	AÑ.
Envergadura	110,5	cm.
Pubis-vertex	59	"
" planta pie	54	"
Axila punta dedos	44,5	"
Altura sentada	60	"
Longitud pié	17	"
" sano	15	"
Perimetro torácico	62	"
" cefálico	52	"
" abdominal	59	"
Diámetro interescapular	22	"
" bicrestal	19	"
" frontooccipital	17	"
" intertemporal.	13	"
Separación ext. ojos	9,5	"
" interna "	3,5	"

EDAD ESTADUAL : 6 años.

Sevilla - Febrero - 1967

PRUEBA DE LA S. T. H.

No. 7.

(Lote 30. Hormona de Crecimiento)

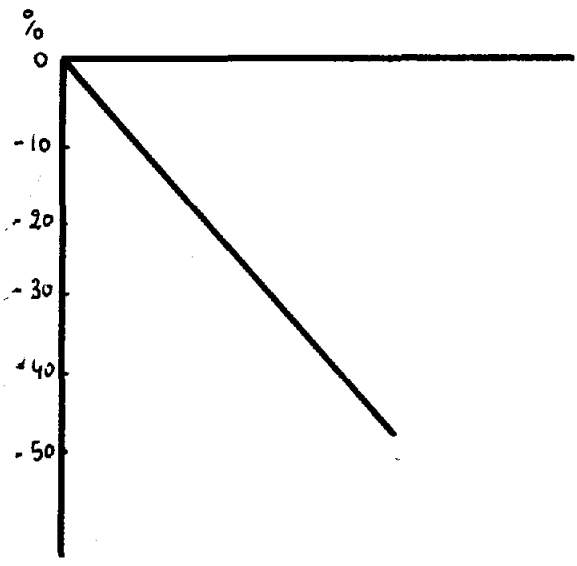
O R I N A .

<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>Urea (mg.%)</u>	<u>N.T. 24/h. (gramos)</u>	<u>Elim. T. (c. c.)</u>
5-IV	10 Basal	280	6,57	810
7-IV	20 "	202	5,08	610
8-IV	30 "	257	10,44	1097
9-IV	40 "	292	12,16	780
10-IV	10 STH	559	11,57	760
11-IV	20 "	280	16,24	1425
12-IV	30 "	284	9,71	800
13-IV	40 "	282	17,67	1100

S A N G R E .

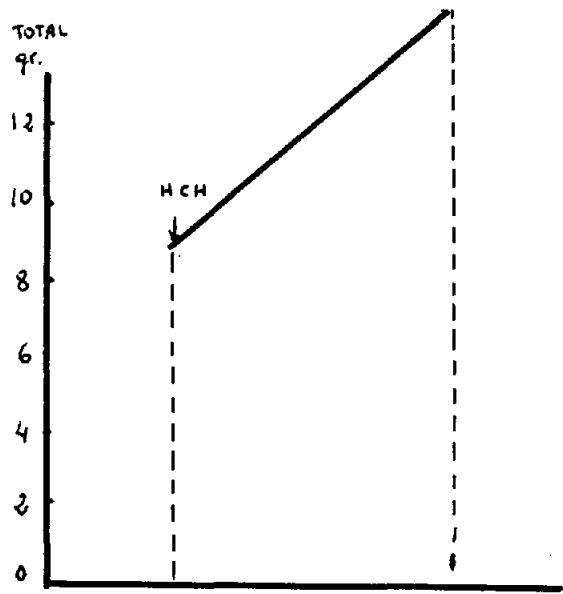
<u>Pruebas</u>	<u>7-IV-67 (mg.%)</u>	<u>14-IV-67 (mg.%)</u>
Calcio	9,9	9,3
Fósforo	4,9	4,4
N. Ureico	24	23
Creatinina	0,7	0,51
Glucosa	115	108
NEFA	40	50
Fosfatasa	3 U. Bassay	6 U. Bass.

Sevilla - abril - 1967



№. 7.

**Coefficiente de retención
de nitrógeno: - 55 %.**



**Eliminación de nitrógeno
Total en orina.**

CONCLUSION: Test de Frader negativo.

PRUEBA DE STUDER

Nº. 7.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt.I.</u>	<u>Elim.I.</u>	<u>Vol.T.Orina</u>
5-III	10 Iodo	26 %	36 %	850 c.c.
6-III	10 Carbimazol			
7-III	20 "			
8-III	30 "			
9-III	40 "			
10-III	50 "			
11-III	60 "			
12-III	70 "			
13-III	Descanso			
14-III	"			
15-III	"			
16-III	20 Iodo			
17-III		54 %	3 %	600 c.c.

CONCLUSION: La captación de Iodo, tras la estimulación de la tireotropina hipofisaria con antitiroideos de síntesis, es normal

Sevilla - marzo - 1967.

PRUEBA DE LA METOPIRONA

Nº. 7.

Dosis	17 Cetost.	17 Hidroxio.
-----	-----	-----
1ª Basal	6,3 mg/24h.	0,3 mg/24h.
2ª "	7,7 "	0,0 "
3ª "	7,1 "	0,3 "
1ª Metop.	8,7 "	0,0 "
2ª "	10,3 "	3,4 "
Basal	9,3 "	3,8 "
1ª ACTH	10,0 "	3,3 "
2ª "	7,0 "	0,0 "

CONCLUSIÓN: La respuesta a la metopirona es débil. La respuesta al ACTH, también es muy pequeña. Existe, pues, una insuficiencia suprarrenal.

Sevilla - feb.- 1967.

H I S T O R I A C L I N I C A A

Nº. 8.

Edad cronológica: 17 años. Edad estatural: 8 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés.

Antecedentes personales: Amigdalitis de repetición. Alimentación correcta en vitaminas, proteínas y minerales. Desarrollo psicomotor normal. Inteligencia normal. (Ha cursado todo el bachillerato con buenas notas)

ENFERMEDAD ACTUAL.- El crecimiento durante los primeros años de vida fue normal. Ahora nos lo traen a la clínica para tratar el retraso de crecimiento que le notan desde que tenía unos 7 años, que es resistente al tratamiento con anabolizantes y vitaminas.

EXPLORACIÓN: Buen estado general, piel fina, manos sudorosas. Cráneo y cara grandes, frente pequeña. Nariz pequeña y deprimida en base. Hipertelorismo.

Aparato circulatorio, respiratorio, locomotor y sistema nervioso normales. Abdomen normal también.

Aparato genito-urinario: Hipoplasia de pene y bolsas escrotales. Testes en bolsas. Ausencia de caracteres sexuales secundarios.

EG. lateral de cráneo, normal.

DIAGNOSTICO: Menismo hipofisario.

S O M A T O M E T R I A

N.º 8.

Edad	15 añ.
Peso	25,1 kg.
Talla	123,5 cm.
Envergadura	126 "
Pubis-vertex	57,5 "
" planta pie	66 "
Axila punta dedos	51 "
Longitud pie	21 "
" mano	14,5 "
Perímetro torácico	63 "
E cefálico	56,5 "
" abdominal	65 "
Díametro interescapular	17 "
" fronte-occipital	19 "
" bicrestal	24 "
" bitemporal	17 "
Separación ext. ojos	10 "
" interna "	3,5 "

EDAD ESTATURAL ; 7 años

Sevilla, marzo de 1967

P R U E B A D E L A E . T . H .

Nº. 8

(2º lote Hormona de Crecimiento)

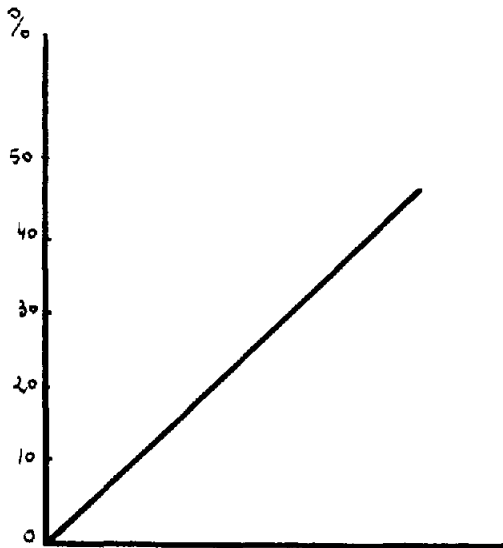
O R I G E N .

Fechas	Pruebas	N. Tot./24 h. (mgs.)
4-IV	18 Basal	1,74
5-IV	28 "	2,53
6-IV	38 "	2,57
7-IV	18 STH	1,50
8-IV	28 "	1,51
9-IV	38 "	1,53

S A N G R E /

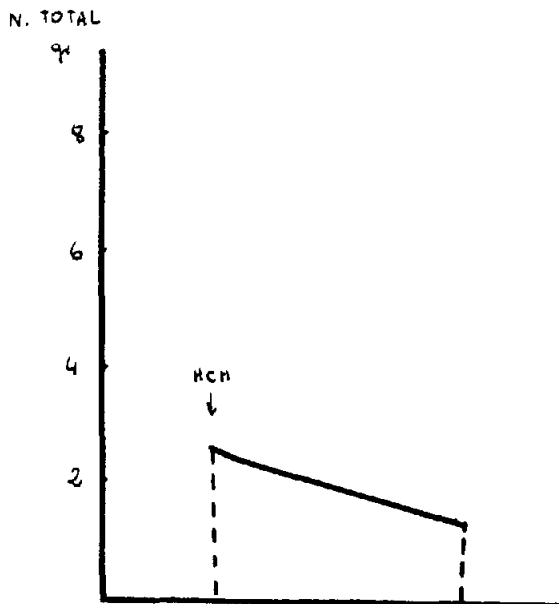
Pruebas	4-IV-67 (mgs.%)	9-IV-67 (mgs.%)
Glucemia	127	78
Creatinina	65	54
N. Ureico	15	28
HEFA	18,7	80
Calcio	10,2	8,3
Fósforo	3,3	3,2
Fosfatasas	3,1 U. Bessay	5,5 U. Bess.

Sevilla - abril - 1967



№. 8.

Coefficiente de retención
de nitrógeno: 42 %.



Eliminación de nitrógeno
total en orina.

CONCLUSION: Test de Prader positivo: La retención de nitrógeno en orina, evidencia la disminución de hormona de crecimiento.

HISTORIA CLINICA

Nº. 9.

Edad cronológica: 11 años. Edad estatural: 7 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Padres de baja estatura.

ANTECEDENTES PERSONALES: Alimentación deficiente en proteínas, minerales y vitaminas. Desarrollo psicomotor normal. Edad mental 7 años. Es nerviosa, ágil y muy vivaz.

Enfermedades: Ha tenido bronquitis de repetición, sarampión, tosferina, varicela y dermatitis tifoydea.

ENFERMEDAD ACTUAL: Le han notado retraso de crecimiento, desde los cinco años. Actualmente tiene la misma talla de una hermana suya, que tiene casi ocho años.

EXPLORACION: Buen estado general, con retraso en el desarrollo somático. Piel seca y áspera, con zonas de despigmentación diseminadas por todo el cuerpo; huesos graciles de aspecto normal; cráneo normocéfalo de conformación normal; cara con facciones armónicas. Lordosis lumbar.

Aparato respiratorio y circulatorio normales, y el abdomen sin alteraciones patológicas. Sistema nervioso; Clonus rotuliano. Hiperreflexia, y aumento del área reflexogena. Aparato genito-urinario: Genitales ligeramente hipoplásicos, hipertrofia del clítoris y escaso vello pubiano.

DIAGNOSTICO: NANISMO HIPOFISARIO.

S O M A T O M E T R I A

Nº. 9.

Edad	11 años.
Peso	23,5 Kg.
Talla	125 cm.
Envergadura	120,5 "
Perímetro torácico . . .	59 "
" cefálico	53,5 "
" abdominal	58 "
Pubis-vertex	59 "
" planta pie	64 "
Axila punta dedos	49 "
Longitud mano	14 "
" pie	20 "
Diámetro frontoccipital	19 "
" interparietal . . .	16 "
" bicrestal	20 "
" interescapular . . .	19 "
Talla sentado	55 "
Separación Ext. ojos . . .	9 "
" interna "	3,5 "

EDAD ESTATUKAL : 7,5 años.

Sevilla , marzo de 1967.

PRUEBA DE LA E. T. H.

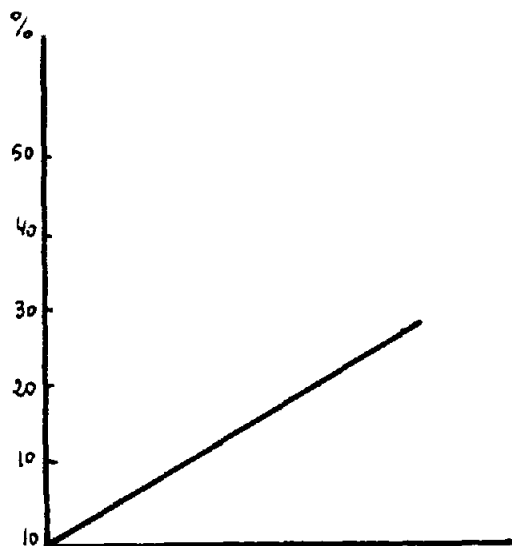
Nº. 9.

(Lote 1º Hormona de Crecimiento)

Fechas	Pruebas	O R I N A .		
		Urea (Mgs.%)	N. Total (mg.%)	Kim. Tot. (c. c.)
16-II	1º Basal	367	1480	244
17-II	2º "	282	1972	457
18-II	3º "	258	1518	500
20-II	1º STH	345	1014	385
21-II	2º "	500	910	500
22-II	3º "	217	461	875
23-II	---	281	650	380
24-II	4º "	302	689	788
25-II	---	432	924	503

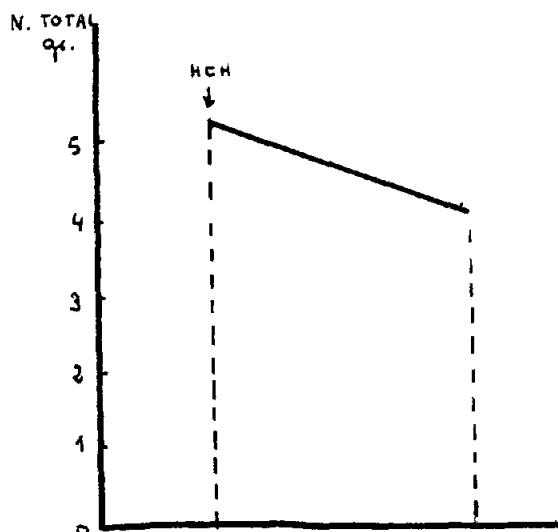
Pruebas	S A N G R E			
	Basal (mg.%)	45 m. (mg.%)	2 h. (mg.%)	4 h. (mg.%)
HEFA	36	28	25	38
Glucemia	89	64	81	38
Potasio	4,5	4,1	3,8	3,6
Sodio	156	132	137	156
N. Ureico	22	18,2	13,9	18,3
Fosfatasa	2 B-Bs.	2,9U-Bs.	5,3U-Bs.	3,1 U-Bs.

Sevilla - Nov.- 1967.



№. 9.

Coefficiente de retención
de nitrógeno: 23% .



Eliminación de nitrógeno
total en orina.

CONCLUSION: Test de Prader positivo. La retención de nitrógeno en orina, evidencia la disminución de hormona de crecimiento.

PRUEBA DE LA METOPIRONA

Nº. 9.

Dosis	17 Cetest.	17 Hidroxic.
-----	-----	-----
1º Basal	7,1 mg/24h.	0,0 mg/24h.
1º Metopirona	8,5 "	0,0 "
2º "	8,5 "	0,0 "
1º Después	12 ,1 "	0,0 "
2º "	7,8 "	1,6 "
1º ACTH	6,3 "	9,1 "
2º "	7,7 "	10,9 "

CONCLUSIÓN: No hay respuesta a la metopirona.

La respuesta al ACTH, es normal.

Sevilla - noviembre - 1967.

PRUEBA DE STUDER.

Nr. 9.

<u>Fecha</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt.I</u>	<u>Klin.I.</u>	<u>Vcl.T.Orina</u>
28-III	1ª Iodo	24 %	35 %	5000 µ.c.c.
29-III	1ª Carbinacol			
30-III	2ª "			
31-III	3ª "			
1-IV	4ª "			
2-IV	5ª "			
3-IV	6ª "			
4-IV	7ª "			
5-IV	Descanso			
6-IV	2ª Iodo			
7-IV		26 %	40 %	475 c.c.

CONCLUSION: No hay casi aumento en la captación de Iodo, tras la estimulación de la tirocotropina con el antitiroideo de síntesis, lo cual hace pensar en una hipofunción tiroidea.

Sevilla - abril - 1967.

HISTORIA CLINICA**Nº 10.****Edad cronológica: 8 años. Edad estatural 4 años.****ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés.**

ANTECEDENTES PERSONALES: Alimentación correcta. La lactancia fué con leche de cabra. Retraso psico-motor en los primeros meses de vida. Actualmente, siquismo despejado. Ha tenido sarampión, bronquitis, y en varias ocasiones, vómitos que se acompañaban de deshidratación y de estado de prostración, si eran muy intensos.

ENFERMEDAD ACTUAL: Desde los 6 meses, coincidiendo con el paso a papilla de harina, tiene deposiciones muy abundantes en torta de vaca. Actualmente, la niña es bastante lábil. Tiene vómitos y deshidrataciones frecuentes. y también anorexia, poliuria y polidipsia.

EXPLORACION: Buen estado general. Retraso somático. Aparato circulatorio y respiratorio normales. Abdomen sin ningún hallazgo patológico. El aparato genito-urinario, locomotor, y sistema nervioso, normales.

DIAGNOSTICO: DIABETES INSIPIDA.

SOMATOMETRIA

Nº lo.

Edad	8 años.
Peso	15,9 Kg.
Talla	106 Cm.
Envergadura	104,5 "
Axila punta dedos	43,5 "
Altura sentado	56,5 "
Pubis vertex	50,5 "
" punta pie	53,5 "
Longitud pié	17,8 "
" mano	12,5 "
Perimetro torácico	53,5 "
" cefálico	52 "
" abdominal	57,8 "
Diámetro biparietal	15,8 "
" frontooccipital	18,7 "
Separación ext. ojos	9,5 "
" interna "	3,2 "

EDAD ESTATURAL: 4,5 años.

Sevilla - mayo 1967.

P R U E B A D E L A S. T. H.

Nº. 10.

(40 lote Hormona de Crecimiento)

O R I N A .

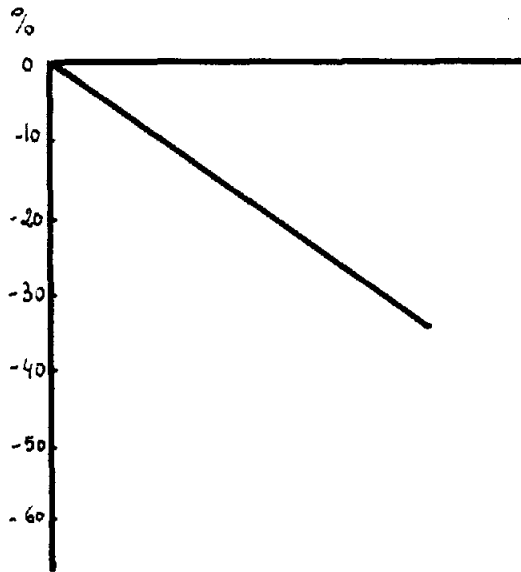
<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>Urea</u> (mg.%)	<u>N. Tot.</u> (gramos)	<u>Elim.T.</u> (c.c.)
5-V	1ª Basal	237	1,18	260
6-V	2ª "	302	3,60	900
7-V	3ª "	177	2,60	705
18-V	4ª "	454	1,68	509
19-V	1ª 6TH	317	6,45	2255
20-V	2ª "	293	4,00	1530
21-V	3ª "	360	7,40	2700
22-V	4ª "	315	3,30	750

B A N G R E .

<u>Pruebas</u>	<u>Basal</u> (mg.%)	<u>4h.dp.H.</u> (mg.%)	<u>4d.dp.H.</u> (mg.%)
N. Ureico	20,9	30,2	33,0
Proteinas	7,9	7,9	7,9
Glucemia	65,0	113,0	111,0
HEPA	15,0	28,0	49,0
Fosfatasa	3,4 U.Ba.	4,4 U-Ba.	2,7 U.Bassey

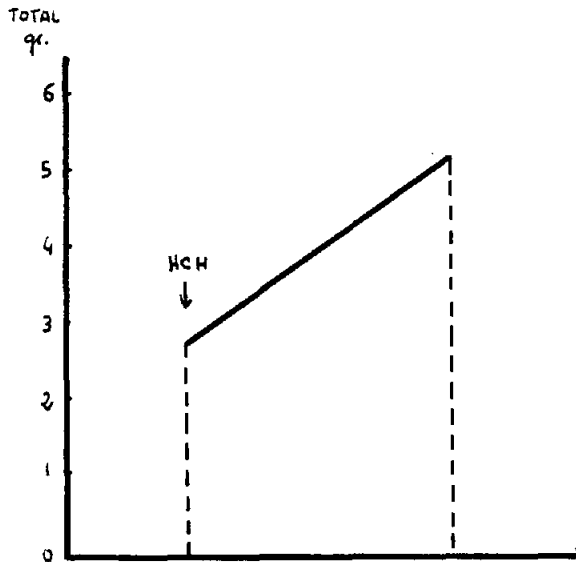
CONCLUSION: El Test de Prader es positivo.
Hay aumento del Nitrogeno sanguineo.

Sevilla - mayo - 1967.



No. 10.

Coefficiente de retención
de nitrógeno: - 35 %.



Eliminación de nitrógeno
Total en orina.

CONCLUSION: Test de Prader negativo.

PRUEBA DE LA METOPIRONA

No. 10.

<u>Dosis</u>	<u>17-Cetost.</u>	<u>17 Hidroxic.</u>
1ª Basal	1,8 mg/24h.	1,9 mg/24h.
2ª "	4,0 "	0,9 "
1ª Metop.	6,2 "	4,0 "
2ª "	5,0 "	1,8 "
1ª después	2,9 "	0,8 "
2ª "	2,5 "	0,0 "
1ª ACTH	3,0 "	0,0 "
2ª "	2,1 "	0,0 "

CONCLUSION: Hay respuesta debila a la metopirona. No hay respuesta al ACTH.

Sevilla - mayo - 1967

HISTORIA CLINICA

Nº. 11.

Edad cronológica: 11 años. **Edad estatural:** 8 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES: Déficit de proteínas, minerales y vitaminas en la alimentación, especialmente en los primeros años de vida. Desarrollo psicomotor normal. Resfriados frecuentes.

ENFERMEDAD ACTUAL: Desde los 6 años, adenopatias que aumentan de tamaño progresivamente y que no regresan con la medicación. A los 10 años le aparecen unas manchas nodulares, disseminadas, de unos 5 cm. de diámetro, que se acompañan de fiebrícula, que regresan en 15 días, para reaparecer de nuevo en diferentes ocasiones. Retraso de crecimiento, con respecto a los niños de su edad.

EXPLORACION: Niño sin aspecto de enfermedad grave, con adenopatias, que son de mayor tamaño en cadenas laterales de cuello, en axilas e ingle, son rodaderas y algunas se unen formando conglomerados. Retraso sangfítico.

Aparato circulatorio: Sople sistólico, más apreciable en punta y foco pulmonar. **Aparato respiratorio,** normal. **Abdomen:** Hígado rebasa tres traveses de dedo. **BAZO:** Rebasa 5 traveses. El resto de la exploración es normal.

DIAGNOSTICO: RETICULOSIS.

S O M A T O M E T R I A.

Nº 11.

Edad	12 años.
Peso	29,5 Kg.
Talla	132 cm.
Envergadura	127 "
Axila punta dedos . . .	51 "
Pubis - vertex	68 "
" planta pié	64 "
Perímetro torácico . . .	65 "
" cefálico	53 "
" abdominal	62 "
Talla sentado	62 "
longitud mano	14,5 "
Dímetro interparietal . .	14,5 "
" frontooccipital	16,5 "
" bicrestal	22 "
" biacapular	20 "
Separación ext. ojos . . .	9 "
" interna "	3 "

EDAD ESTADUAL: 8,5 años.

Sevilla - Dic.- 1967.

PRUEBA DE LA S. T. H.

Nº. 11.

(6º lote Hormona del Crecimiento)

O R I N A .

<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>Urea (mg.%)</u>	<u>N. Tot. (gramos)</u>
30-XI	1º Basal	276	2,48
1-XII	2º "	276	3,70
2-XII	3º "	375	6,00
5-XII	1º STK	267	4,42
4-XII	2º "	276	3,06
5-XII	3º "	334	4,50

S A N G R E .

<u>Pruebas</u>	<u>Basal (mg.%)</u>	<u>3/4 h. (mg.%)</u>	<u>2,5 h. (mg.%)</u>	<u>4 h. (mg.%)</u>	<u>4 d. (mg.%)</u>
N. Ureico	14,2	13,1	11,5	15,0	24,0
Glucemia	110,0	92,0	92,0	86,0	96,0
Fósforo	2,6	2,8	2,8	2,8	2,6
Calcio	9,4	9,1	9,1	9,5	10,0
Fosfatasa	3,6 U-B.	4,4UBs.	4 U.bs.	4,1 U-B	1 UBs.

Sevilla -Dic. 7 1967.

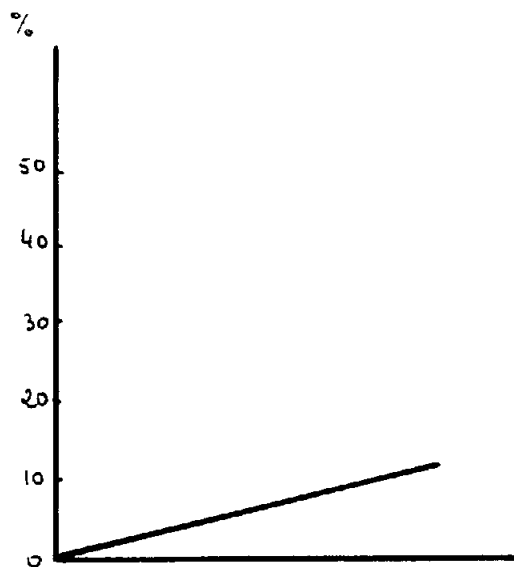
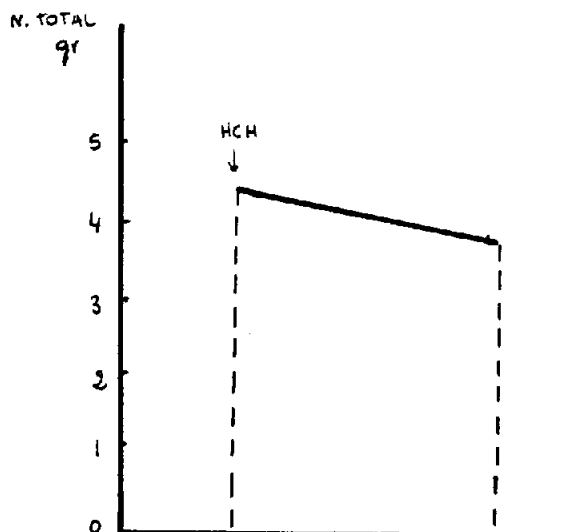


Fig. 11.

Coefficiente de retención
de nitrógeno: 10 %.



Eliminación de nitrógeno
total en orina.

CONCLUSION: Existe la retención de nitrógeno en orina, que evidencia la disminución de hormona de crecimiento.

T E S T D E S T U D E E

Nº. 11.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I.</u>
1-II	1ª de Iodo	27 %
2-II	1ª Carbimazol	
3-II	2ª "	
4-II	3ª "	
5-II	4ª "	
6-II	5ª "	
7-II	6ª "	
8-II	7ª "	
9-II	Descanso	
10-II	2ª de Iodo	
11-II		48 %

CONCLUSION: Se observa un aumento de la captación de Iodo, tras la administración de antitiroideos de síntesis, como ocurre siempre que la respuesta a la tirotropina es normal.

Sevilla Febrero de 1968.

PRUEBA DE LA METOPIRONA

No. 44.

Dosis	17 Cetost.	17 Hidroxio.
-----	-----	-----
1ª Basal	6,6 mg/24h.	0,0 mg/24h.
2ª "	6,6 "	0,0 "
1ª Ketop.	6,9 "	0,0 "
2ª "	5,3 "	0,0 "
1ª dp.Met.	6,7 "	0,0 "
1ª ACTH	6,5 "	5,5 "
2ª "	5,5 "	25,0 "

CONCLUSION: Insuficiencia supra-
renal, de origen hipofisario.

Sevilla - Enero - 1968.

Nº. 11.

DIAGNOSTICO: Reticulosis.

(Inyección de 2 mg. de Hormona de Crecimiento)

Pruebas	17 Cetosteroides (Mg. /24 h.)	17 Hidroxio. (mg./24 h.)
1ª Basal	3,2	0,0
2ª "	3,4	0,0
1ª STH	4,6	0,0
2ª "	5,7	0,0
3ª "	3,4	1,9

CONCLUSIÓN: Simultaneamente al test de Prader, hemos investigado en este niño los 17 H., y los 17 C, observando que los 17 H. los dos primeros días de la inyección, no aumentan, notándose una discreta elevación al tercer día de la inyección. Los 17 C, aumentan desde el primer día de la inyección de STH. Con esto demostramos, que la STH no actúa aisladamente sobre el crecimiento, sino también sobre las suprarrenales y las gónadas.

Sevilla - feb.- 1968

HISTORIA CLINICA.

Núm. 12.

Edad cronológica: 6 años. Edad estatural: 3 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES: Parto de naiges. Peso al nacer, 4,1 Kg. Retraso psicomotor desde los primeros años de vida. Resfriados frecuentes, que comienzan con rinitis, y terminan en tos y disnea intensa.

ENFERMEDAD ACTUAL: Desde los tres años le notan retraso de crecimiento. Anorexia intensa. Está siempre triste sin ganas de jugar. Muy irritable. Abdomen grande.

EXPLORACION: Buen estado general. Piel áspera en cara y extremidades. Hipertrichosis. Hirsutismo. Musculatura hipotrófica. Huesos cortos, ensanchados en epífisis y maleolos. Articulaciones aumentadas de tamaño, con extensión limitada y dolorosa. Cráneo macrocefalo. Opacidad corneal. Maxilar superior prominente. Dificultad respiratoria. Boca entreabierta. Incisivos laterales puntiagudos. Lengua saliente. Cuello corto. Aparato circulatorio: alargamiento del primer tono. Aparato respiratorio: tiraje subcostal. Abdomen globuloso. Hígado: rebasa 3 traveses. Bazo: rebasa 2. Genito-urinario: Fimosis. Hernia inguinal bilateral y umbilical. El resto de la exploración es normal.

DIAGNOSTICO: GARGOLISMO.

S O M A T O M E T R I A /

Nº. 12

Edad	7 años.
Peso	15,4 Kg.
talla	94 cm.
Envergadura	87 "
Pubis - vertex	48 "
" planta pié	41,5 "
Axila punta dedos	33 "
Altura sentado	51,5 "
Longitud pié	15 "
" mano	11,3 "
Perimetro t. orbitales	55 "
" cefálico	53 "
" abdominal	51 "
Diámetro interescapular	17,5 "
" bicrestal	16 "
" fronto-occipital	19 "
" intertemporal	16 "
Separacion Ext. ojos	11 "
" interna "	4 "

EDAD ESTATURAL: 3 años.

Sevilla - mayo 1967.

PRUEBA DE LA S/I. H.

Nº. 12

(lote 3ª Hormona Crecimiento)

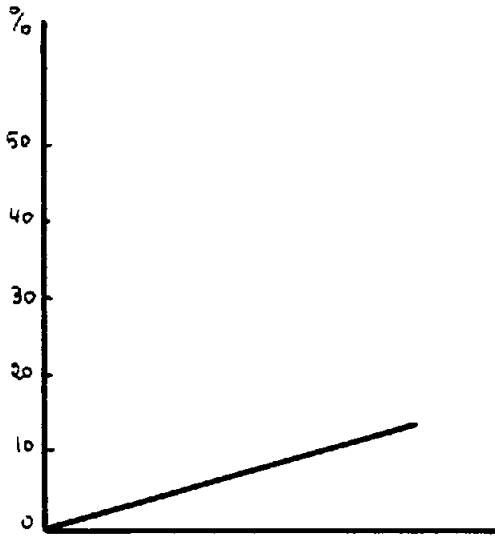
O R I E N A

Fechas	Pruebas	Urea (mg.%)	N.t. 24h. (gramos)	Elim. Tot. (G. c.)
1-V	1ª Basal	323	7,37	347
2-V	2ª "	496	8,60	365
3-V	3ª "	324	6,04	344
4-V	1ª SH	324	5,45	220
5-V	2ª "	216	6,72	325
6-V	3ª "	280	6,75	375

B A N G E R E

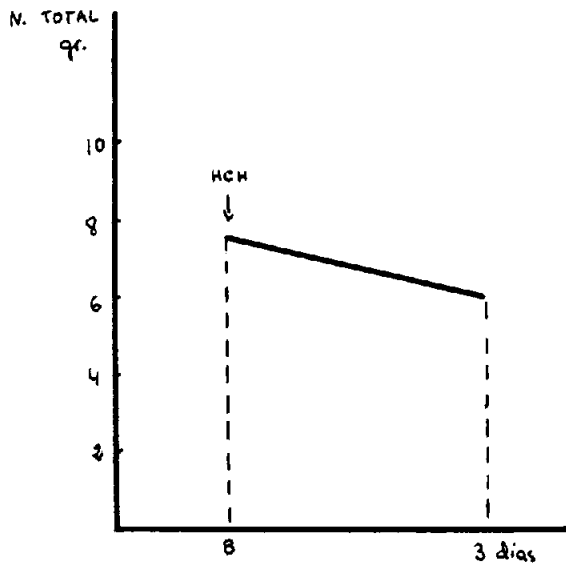
Pruebas	3-V-67 (mg.%)	6-V-67 (mg.%)
N. Ureico	21,4	18,0
Glucemia	107	98
NEFA	55	18,4
Fosfatasa	2,4 UEs.	3,2 U)Es.
Sodio	150 ME.	146 ME.
Potasio	5,25 "	6 "

Sevilla mayo 1967.



№. 12.

Coefficiente de retención
de nitrógeno: 13 %.



Eliminación de nitrógeno
total en orina.

CONCLUSIÓN: Existe retención de nitrógeno en orina, que evidencia la disminución de hormona de crecimiento.

PRUEBA DE STUDER

NO. 12.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I.</u>	<u>Elim. I.</u>	<u>Vol. F. Orina</u>
17-V	1g Iodo	37 %	45 %	500 c.c.
18-V	1g Carbinasol			
19-V	2g "			
20-V	3g "			
21-V	4g "			
22-V	5g "			
23-V	6g "			
24-V	7g "			
25-V	Descanso			
26-V	2g Iodo			
27-V		38 %	25 %	250 "

CONCLUSION: La captación de Iodo, apenas se modifica. Hay, por tanto, una hipofunción tiroidea.

Sevilla - mayo - 1967.

PRUEBA DE LA NETOPIRONA

Nº. 12.

<u>Dosis</u>	<u>17 Cetost.</u>	<u>17 Hidroxio.</u>
1ª Basal	1,9 mg/24h.	3,2 mg/24h.
2ª "	1,9 "	2,6 "
1ª Metop.	2,0 "	2,1 "
2ª "	3,9 "	9,5 "
1ª dp.Metp.	3,1 "	2,4 "
2ª "	1,8 "	2,3 "
3ª "	1,6 "	1,8 "
1ª ACTH	1,9 "	2,5 "
2ª "	2,2 "	2,5 "

CONCLUSION: Hay una respuesta debil a la metopirona. No hay respuesta al ACTH exógeno.

Sevilla - mayo - 1967.

HISTORIA CLINICA.

Nº. 13

Edad cronológica: 8 años. Edad estatural: 5,5 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Padres de baja estatura.

ANTECEDENTES PERSONALES: Sarampión. Amigdalitis. Buena alimentación. Desarrollo psicomotor normal.

ENFERMEDAD ACTUAL: le trae a la clínica para el estudio de su crecimiento. Le notan desde los cinco años una talla que es inferior a la de los otros niños de su edad.

EXPLORACION: buen estado general. Músculatura normotrófica y normotónica. Cráneo y cara de tamaño normal. Facciones armónicas. Se le nota un ligero retraso en el desarrollo somático.

Aparato circulatorio, respiratorio, y locomotor normales. Abdomen también normal.

Aparato genito-urinario: Genitales de desarrollo normal para su edad.

RG. lateral de cráneo: Silla turca normal.

DIAGNÓSTICO: Anxopatía de causa desconocida.

S o m a t o m e t r i a .

Nº. 13.

Edad	6 años
Peso	22,5 Kg.
Talla	114 "
Envergadura	114 "
Pubis-vertebr	60 "
" planta pie	54 "
Longitud pie	18 "
" arco	13 "
Axila punta dedos	44 "
Altura sentado	64 "
Dímetro bicrestal	22 "
" biparietal	14 "
" fronto-occipital	19 "
Perímetro torácico	61,5 "
" cefálico	51 "
" abdominal	62 "
Separación ext. ojos	9 "
" interna "	3 "

EDAD ESTADUAL : 5,5 años.

Sevilla - marzo - 1967.

P R U E B A D E L A S. T. H.

Nº. 13.

(2º lote Hormona de Crecimiento)

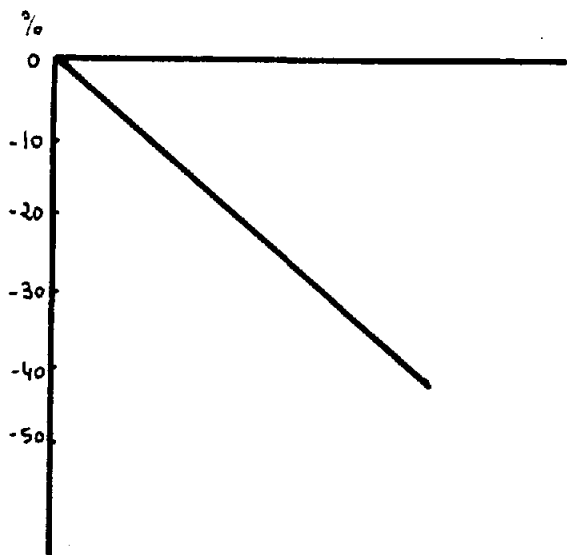
O B I N A .

<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>Total N./24 h. (gramos)</u>
27-III	1º Basal	5,6
28-III	2º "	4,5
29-III	3º "	4,9
30-III	1º STH	9,8
31-III	2º "	6,8
1-IV	3º "	7,3

S A N G R E

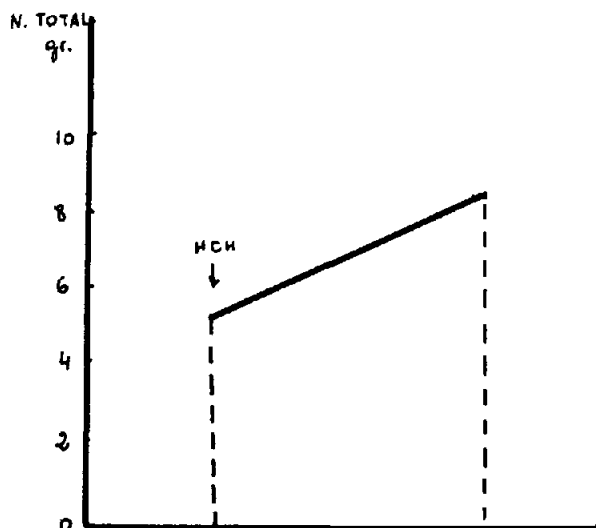
<u>Pruebas</u>	<u>27-III-67 (mg.-%)</u>	<u>4-IV-67 (mg.-%)</u>
Calcio	10,1	10,1
Fósforo	5,1	3,4
N. Ureico	17,1	20,0
Creatinina	0,27	0,88
Fosfatasa	3,4 U.Bs.	3,4 U.Bs.

Sevilla - abril - 1967.



Nº. 13.

**Coefficiente de retención
de nitrógeno: - 39 %.**



**Eliminación de nitrógeno
total en orina.**

CONCLUSION: Test de Prader negativo.

HISTORIA CLINICA

Nr. 14.

Edad cronológica: 18 años. Edad estatural: 7 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Padres de tala baja.

ANTECEDENTES PERSONALES: Desarrollo psicomotor normal durante los primeros meses de vida. Actualmente es un chico despejado, alegre, y tiene una edad mental de 9 años. Enfermedades anteriores sin interés.

Enfermedad actual: El crecimiento ha sido normal, durante los primeros años de vida. A los 8 años, es cuando le notan en casa que su estatura es menor, que la de otros niños de su edad.

EXPLORACION: Buen estado general. Fascias de viejo. piel seca y áspera. Manos sudorosas. Craneo normal. Cara ancha. Frente pequeña. Nariz pequeña, deprimida en base; Hipertelorismo.

Aparato circulatorio, respiratorio, locomotor y sistema nervioso normales. Aparato genito-urinario: hipoplasia de pene y testículos. Ausencia de caracteres sexuales secundarios. Abdomen normal.

Radiografía lateral craneo: Silla turca muy pequeña.

DIAGNOSTICO: NANISMO HIPOFISARIO.

SOMATOMETRÍA

Nº. 14.

Edad	16 años.
Peso	27 Kg.
Talla	122,5 cm.
Envergadura	122 "
Pubis-vertex	61 "
" planta pie	61,5 "
Axila punta dedos	49,50 "
Altura sentado	63 "
Longitud pie	21 "
" mano	14,5 "
Perímetro Torácico	64 "
" cefálico	54 "
" abdominal	66,5 "
Diámetro interescapular	20 "
" bicrestal	22 "
" fronto-occipital	19 "
" bitemporal	17 "
Separación ext. ojos	12,5 "
" interna "	4 "

EDAD ESTATURAL : 7 años.

Sevilla - febrero - 1967.

P R U E B A D E L A S.T.H.

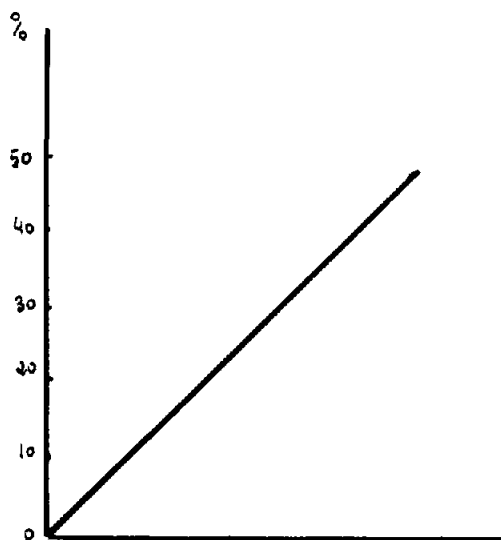
Nº. 14.

(Primer lote Hormona de Crecimiento)

<u>O R I N A</u>				
Fechas	Pruebas	N. Tot. (mg.)	Klin. Tot. (c. c.)	Urea (mg.%)
17-II	1ª Basal	1134	593	345
18-II	2ª "	794	505	281
19-II	3ª "	1203	485	295
22-II	1ª STH	647	360	324
23-II	2ª "	812	800	410
24-II	3ª "	520	320	236
25-II	4ª "	487	505	303

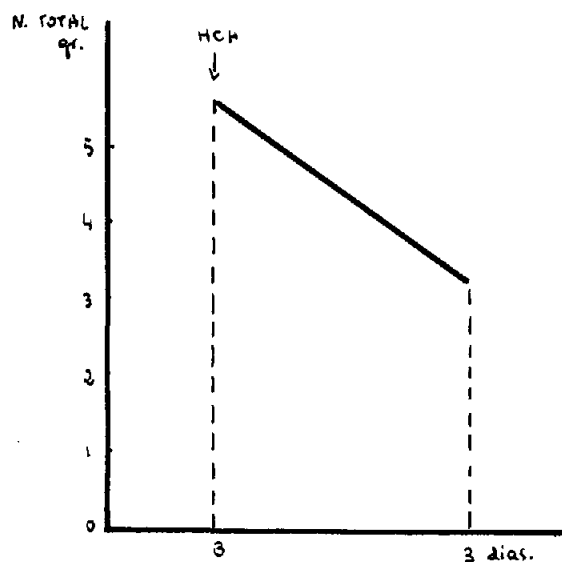
<u>S A N G R E /</u>		
Pruebas	18-II-67 (mg.%)	25-II-67 (mg.%)
Ac. grasos	33,5	54,0
Creatinina	28,0	12,0
N. Ureico	21,0	24,0
Fósforo	3,3	5,5
Fosfatasas	2,7 U.Em.	2,6 U.Boasay.

Sevilla -Feb.- 1967



Na. 14.

**Coefficiente de retención
de nitrógeno: 45 %.**



**Eliminación de nitrógeno
total en orina.**

CONCLUSION: Test de Prader positivo. La retención de nitrógeno en orina evidencia la disminución de hormonas de crecimiento.

HISTORIA CLINICA

Nº 15

Edad cronológica: 9 a. Edad estatural: 6 a.

ANTECEDENTES FAMILIARES : padres y abuelos de talla más bien baja.

ANTECEDENTES PERSONALES: Amigdalitis de repetición Bronquitis frecuentes. Es muy nerviosa. Alimentación abundante en proteínas vitaminas y minerales. Desarrollo psicomotor normal.

ENFERMEDAD ACTUAL. Desde los seis años le notan que su talla es inferior a la de las otras niñas de su edad. La traen a la clínica para el estudio de su crecimiento y tratamiento posible con hormona humana de crecimiento.

EXPLORACION: Niña con buen estado gral, facies neuropática, delgada, miembros graciles. Craneo microcefálo, cara pequeña, facciones armonicas tambien pequeñas. Retraso en el desarrollo somático.

Ap circulatorio, respiratorio locomotor, y sistema nervioso normal. Abdomen normal. Genitourinario: Genitales de desarrollo normal para su edad.

RG lat. de cráneo: Silla turca normal.

DIAGNOSTICO: Auxopatía hipofisaria.

S O M A T O M E T R I A

Nº. 15.

Edad	9 años.
Peso	21,5 Kg.
Talla	115 cm.
Envergadura	114 "
Pubis-vertex	58 "
" planta pie	57 "
Axila punta dedos	44 "
Longitud pie	18,5 "
" mano	13,50 "
Altura sentado	64 "
Perímetro torácico	60 "
" cefálico	53 "
" abdominal	59 "
Diámetro interescapular	17 "
" bicrestal	21 "
" fronto-occipital	15,5 "
" intertemporal	13 "
Separación ext. ojos	9 "
" interna "	3 "

EDAD ESTATURAL ; 6,5 años.

Sevilla - Junio - 1967.

P R U E B A D E L A S. T. H.

Nº. 15.

(5º lote Hormona de Crecimiento)

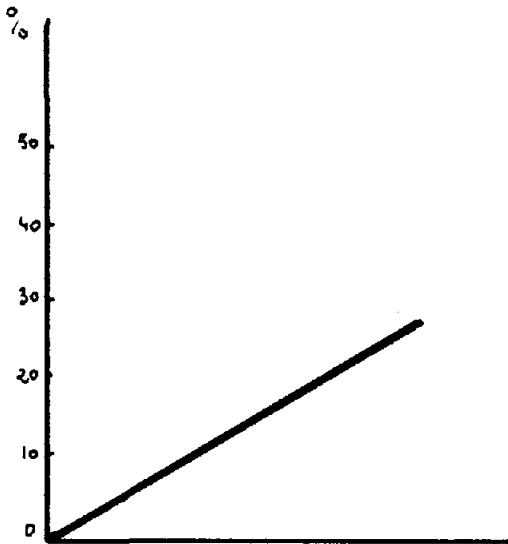
O R I N A .

<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>Urea (mg.%)</u>	<u>N. Tot. (gramos)</u>	<u>Elim. Tot. (c. c.)</u>
21-XI	1ª basal	777	1,82	395
22-XI	2ª "	333	1,61	650
23-XI	3ª "	656,6	2,18	410
24-XI	1ª BTH	699,6	1,96	352
25-XI	---	656,6	1,66	352
26-XI	2ª "	548	1,46	580
27-XI	---	518	3,05	520
28-XI	3ª "	518	3,05	320
29-XI	4ª "	1127	2,22	220
30-XI	5ª "	535	1,80	350

S A N G R E

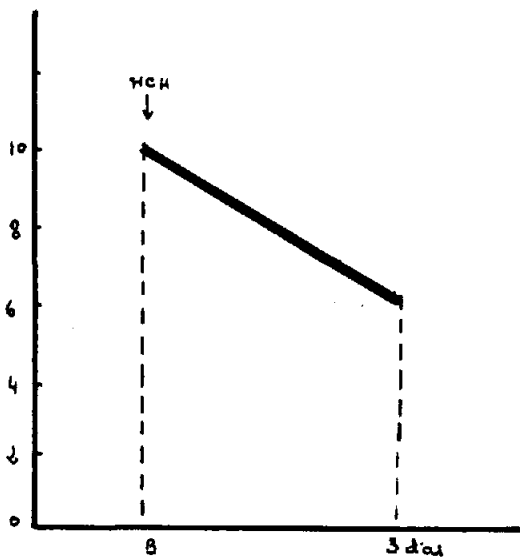
<u>Pruebas</u>	<u>Basal (mg.%)</u>	<u>1 h. (mg.%)</u>	<u>Dp. 4 h. (mg.%)</u>	<u>3 d. (mg.%)</u>	<u>5 d (mg.%)</u>
N. Ureico	15,2	19,2	34,4	18,2	25,5
N E F A	25	—	16,6	16,4	26
Glucosa	85	125	120	116,	95

Sevilla - noviembre - 1967.



Na. 15.

Coefficiente de retención
de nitrógeno: 25 %.



Eliminación de nitrógeno
total en orina.

CONCLUSION: Test de Prader positivo. La retención de nitrógeno en orina evidencia la disminución de hormona de crecimiento.

PRUEBA DE LA METOPIRONA

Nº. 15.

<u>Dosis</u>	<u>17 Cetost.</u>	<u>17 Hidroxic.</u>
1ª Basal	3,1 mg/24h.	0 mg/24h.
2ª "	3,2 "	0 "
1ª metop.	4,0 "	0 "
2ª "	2,7 "	0 "
1ª Desp.	1,8 "	0 "
2ª "	2,9 "	0 "
1ª ACTH	3,3 "	0 "

CONCLUSION: No existen 17 hidroxicorticoides en la orina basal. La respuesta a la metopirona es nula, como también la respuesta al ACTH exógeno. Existe, pues, una alteración suprarrenal, posiblemente consecutiva al hipopituitarismo.

Sevilla - mayo - 1967.

P R U E B A D E S T U D E R

Nº. 15.

<u>Sechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I/</u>
5-III	1º de Iodo	27 %
6-III	1º Carbimazol	
7-III	2º "	
8-III	3º "	
9-III	4º "	
10-III	5º "	
11-III	6º "	
12-III	7º "	
13-III	Descanso	
14-III	"	
15-III	"	
16-III	2º Iodo	
17-III		26 %

CONCLUSION: La captación de Iodo no se modifica. Existe, por tanto, hipofunción tiroidea.

Sevilla - marzo - 1967.

HISTORIA CLINICA

Nº. 16.

EDAD: cronológica: 2 años. Edad estatural: 7 meses.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Sin interés

ANTECEDENTES PERSONALES: Sin interés notable para nuestro estudio. Únicamente se debe hacer notar que ha tenido una tuberculosis pulmonar, que la alimentación ha sido deficiente en proteínas y minerales, y con un evidente retraso psicomotor. Actualmente no se mantiene de pie.

EXPLORACION: Niña muy pequeña y bien proporcionada; extremidades cortas y manos pequeñas. Microcefalia. Cara con facciones pequeñas y arcaicas.

Torax en quilla. Aparato circulatorio y respiratorio, normales

Abdomen normal. Aparato genito-urinario, locomotor y sistema nervioso, normales.

Radiografía lateral del cráneo: Silla turca pequeña.

ENFERMEDAD ACTUAL: Ingresó en la clínica por vómitos, diarrea, fiebre y anorexia intensa. Retraso somático, que es muy notable desde el nacimiento.

SOMATOMETRIA

Nº. 16.

Edad	2 años
Peso	7 kg.
Talla	66,6 cm.
Envergadura	62 "
Talla sentado	58 "
Longitud pie	9 "
" mano	7,3 "
Perímetro torácico	46 "
" cefálico	43 "
" abdominal	41,5 "
Perímetro biescapular	15 "
" biorostal	13 "
" biparietal	11 "
" frontooccipital	13,5 "
Separación ext. ojos	7 "
" interna "	2 "

EDAD ESTADUAL : 7 meses.

Sevilla - marzo - 1968.

PRUEBA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO.

Nº. 16

(Inyección de 2 mgs. de S.T.H.)

Pruebas	Basal (mgs.%)	3/4 h. (mgs.%)	3,5 h. (mgs.%)
N Ureico	27,5	20,5	22,0
Hefa	25,0	25,0	21,0
Glucosa	85,0	86,0	68,0
Calcio	10,8	10,8	12,0
Fósforo	3,5	3,1	3,1
Creatinina	6,4	5,3	6,0
Fosfatasa	6,4 U-En.	5,3 U-En.	6 U-Bassay

CONCLUSIÓN: Hay una disminución del N sanguíneo, muy evidente a los 3/4 de hora, después de la inyección de STH. Aumenta de nuevo a las 3 y 1/2 horas, quedando por debajo de los límites basales.

Hay, pues, retención de N. en los tejidos.

Sevilla - marzo - 1968

TEST DE STUDER Y DEL. P.B.I.

Nº. 16

Fechas	Dosis	Capt.I.	P/B.I.
18-I	1ª Iodo	18 ‰	2,5 ‰
19-I	1ª Carbin.		
20-I	2ª "		
21-I	3ª "		
22-I	4ª "		
23-I	5ª "		
24-I	6ª "		
25-I	7ª "		4,5 "
26-I	Descanso		
27-I	2ª Iodo		
28-II		20 "	6,0 "

CONCLUSION: Por dificultades técnicas, la 2ª captación de Iodo, se ha hecho 5 días después de dejarle de administrar el carbinazol. La captación de Iodo en este día no está modificada. Sin embargo, el PBI, aumenta.

Sevilla - Enero - 1968.

S O M A T O M E T R I A.

Nº 17.

Edad	6 años
Peso	19 Kg.
Talla 1	100 cm.
Envergadura	97 "
Pubis-vertex	48 "
" planta pié.	42 "
Axila punta dedos	44 "
Longitud pié	15,5 "
" mano	11 "
Altura sentado	53 "
Perímetro torácico	55 "
" cefálico	49 "
" abdominal	45 "
Dímetro biparietal	14 "
" frontooccipital	17,3 "
Separación ext. ojos.	8,5 "
" interna "	3 "

EDAD ESTATURAL: 4 años.

Sevilla abril 1967.

PRUEBA DE STUDER Y DEL P. B. I.

Nº. 17

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt.I.</u>	<u>P.B.I.</u>
11-XI	1ª Iodo	26 %	4,9 I%
12-XI	1ª Carbina		
13-XI	2ª "		
14-XI	3ª "		
15-XI	4ª "		
16-XI	5ª "		
17-XI	6ª "		
18-XI	7ª "		
19-XI	Descenso		6,0 "
20-XI	2ª Iodo		
21-XI		37 "	4,7 "
22-XI			4 "

CONCLUSION: La respuesta tiroidea, al estímulo hipofisario es normal, la captación del Iodo aumenta. El FBI, aumenta el último día, para descender dos días después de la suspensión del carbimazol.

Sevilla - Nov.- 1967.

PRUEBA DE STUDER

N.º 18.

Fechas	Dozis	Capt. I.
30-XI	1ª de Iodo	18 %
1-XII	1ª Carbimazol	
2-XII	2ª "	
3-XII	3ª "	
4-XII	4ª "	
5-XII	5ª "	
6-XII	6ª "	
7-XII	7ª "	
8-XII	Descanso	
9-XII	2ª Iodo	
10-XII	(36h. dp. Carb.)	12 %

CONCLUSION: La captación de Iodo no aumenta. Existe, pues, una insuficiencia tiroidea.

Sevilla Diciembre de 1967.

TEST DE STUBER Y del PBI.

Nº 19.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I.</u>	<u>P.M.I.</u>
30-I	1g Iodo	4,6 %	8,0 Y %
31-I	1g Neomercasol		
1-II	2g "		
2-II	3g "		
3-II	4g "		
4-II	5g "		
5-II	6g "		
6-II	7g "		
7-II	Descanso		
8-II	2g. Iodo		
9-II		22 "	9,3 "

CONCLUSION: Elevación de la captación de Iodo, y elevación también del Pbi. Respuesta tiroidea normal.

Sevilla - enero - 1967.

TEST DE STUDER Y DEL P.B.I.

Nº. 20.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I.</u>	<u>PBI</u>
31-I	1ª Iodo	7,5	11,6 Y%
1-II	1ª Neomero.		
2-II	2ª "		
3-II	3ª "		
4-II	4ª "		
5-II	5ª "		
6-II	6ª "		
7-II	7ª "		7,7 "
8-II	Descanso		
9-II	2ª Iodo		
10-II		29 "	10,5 "

CONCLUSION: Caso con función tiroidea e hipofisaria normal. Tiene elevación en la captación del Iodo. El PBI desciende el último día de la administración del Neomerosol, para aumentar a las 60 horas después de la suspensión.

Sevilla febrero de 1968

PRUEBA DE STUDER Y DEL P.B.I.

Nº. 21

Fechas	Dosis	Capt.I.	PBI.
30-I	1ª Iodo	27 %	3,9 %
31-I	1ª Neomerc.		
1-II	2ª "		
2-II	3ª "		
3-II	4ª "		
4-II	5ª "		
5-II	6ª "		
6-II	7ª "		
7-II	Descanso		
8-II	2ª Iodo		
9-II (36 h. Susp N.)		32 %	11,5 "

CONCLUSION: Respuesta hipofisaria normal.
El PBI, aumenta notablemente a las 36 horas de la suspensión del Neomercasol.

SEVILLA Febrero de 1968.

PRUEBA DE STUDER

Nº. 22.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. Iodo.</u>
30-XI	1ª de Iodo	44 %
1-XII	1ª Carbinazol	
2-XII	2ª "	
3-XII	3ª "	
4-XII	4ª "	
5-XII	5ª "	
6-XII	6ª "	
7-XII	7ª "	
8-XII	Descenso	
9-XII	2ª Iodo	
10-XII		53 %

CONCLUSION: Respuesta tiroidea normal, tras la estimulación hipofisaria, con antitiroideos de síntesis. La Captación de Iodo aumenta.

Sevilla - Dic. - 1967.

TEST DE STUDER Y DEL P.B.I.

Nº 23.

Fechas	Dosis	Capt.I.	P.B.I.
-----	-----	-----	-----
11-II	1ª Iodo	22 %	4,7 Y%
12-II	1ª Neomero.		
13-II	2ª "		
14-II	3ª "		
15-II	4ª "		
16-II	5ª "		
17-II	6ª "		
18-II	7ª "		
19-II	Descanso		
20-II	2ª Iodo		
21-II		40 "	7,5 "

CONCLUSION: Elevación en captación de Iodo, a las 60 horas de la suspensión del Neomerozol, y también elevación del PBI. Función tiroidea normal.

Sevilla - febrero - 1968.

TEST DE STUDER Y DEL P.B.I

No. 24.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt.I.</u>	<u>P.B.I.</u>
13-III	1ª Iodo	5 %	5,0 %
14-III	1ª Neom.		
15-III	2ª "		
16-III	3ª "		
17-III	4ª "		
18-III	5ª "		
19-III	6ª "		
20-III	7ª "	25 "	4,0 "
21-III	Descanso		
22-III	2ª Iodo		
23-III		24 "	6,5 "
30-III	3ª "	33 "	

CONCLUSION: La 1ª captación de Iodo es baja, pero la respuesta tiroidea a la SFH, es normal, y observamos que incluso sigue aumentando a los 8 días de la suspensión del antitiroideo

Con el FBI hay un descenso el último día del medicamento, y después aumenta a las 60 horas por encima de la cifra basal.

Sevilla - marzo - 1968.

TEST DE STUDER Y DEL P.B.I.

Nº. 25

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Estk.I.</u>	<u>P.B.I.</u>
7-XI	1g Iodo	11,0 %	6,8 Y%
8-XI	1g Neomero.		
9-XI	2g "		
10-XI	3g "		
11-XI	4g "		
12-XI	5g "		
13-XI	6g "		
14-XI	7g "		3,0 "
15-XI	Descanso		
16-XI	2g Yodo		
17-XI		26 "	4,0 "

CONCLUSION: La respuesta tiroidea es normal, ya que la adaptación de Iodo aumenta. El PBI desciende el último día, para ascender 2 días más tarde, manteniéndose en este momento por debajo de las cifras basales.

Sevilla - noviembre - 1967.

TEST DE STUDER Y DEL P.B.I.

Nº. 26

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I</u>	<u>P.B.I.</u>
1-II	1ª Iodo	25 %	7,5 %
2-II	1ª Neomerc.		
3-II	2ª "		
4-II	3ª "		
5-II	4ª "		
6-II	5ª "		
7-II	6ª "		
8-II	7ª "		
9-II	Descanso		
10-II	2ª Iodo		
11-II		23 "	5,4 "

Conclusión: No hay elevación en captación de Iodo, después de la administración de Neomercasol. El PBI, desciende. Existe una insuficiencia tiroidea.

SEvilla)- dic. - 1968.

T E S T D E L P . B . I .

Nº. 27

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>P B I</u>
13-III	Basal.	12 Y %
14-III	1ª Neomercazol	
15-III	2ª "	
16-III	3ª "	
17-III	4ª "	
18-III	5ª "	
19-III	6ª "	
20-III	7ª "	4 "
21-III	Descanso	
22-II	"	14 "

Conclusiones: Se observa un descenso del PBI, El último día de la administración del antitiroideo, seguido de un aumento, por encima de las cifras basales, dos días después de la supresión.

Sevilla - marzo - 1968.

TEST DE STUDER

No. 28.

<u>Fecha</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I.</u>
11-XI	1 ^a Iodo	24 %
12-XI	1 ^a Carbinazol	
13-XI 2	2 ^a "	
14-XI	3 ^a "	
15-XI	4 ^a "	
16-XI	5 ^a "	
17-XI	6 ^a "	
18-XI	7 ^a "	
19-XI	Descanso	
20-XI	2 ^a Iodo	
21-XI		36 %

CONCLUSION: Aumento de la captación de Iodo. Respuesta tiroidea normal.

Sevilla - Nov. - 1967.

TEST DEL P. B. I.

Nº. 29

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>P.B.I.</u>
13-III	Basal	7,6 Y %
14-III	1ª Neomercaptozol	
15-III	2ª "	
16-III	3ª "	
17-III	4ª "	
18-III	5ª "	
19-III	6ª "	
20-III	7ª "	
21-III	Descanso	
22-III	"	5,8 "

CONCLUSION: Se observa un descenso del PBI, a la semana después de la suspensión del antitiroideo.

Sevilla - mayo - 1968.

T E S T D E L P . B . I

Nº. 30

<u>Fecha</u>	<u>Dosis</u>	<u>P.B.I.</u>
13-III	Basal	5 Y %
14-III	10 Neomscreazol	
15-III	20 "	
16-III	30 "	
17-III	40 "	
18-III	50 "	
19-III	60 "	
20-III	70 "	
21-III	Descanso	
22-III	"	4 "

CONCLUSION: Se observa un descenso del PBI, a las 36 horas de la suspensión del anti-tiroideo.

SEvilla - marzo - 1968

T E S T D E L P. B. I

Nº. 31.

<u>Fecha</u>	<u>Dosis</u>	<u>P.B.I.</u>
12-III	Basal	12 Y %
13-III	18 Neomercaprol	
14-III	28 "	
15-III	38 "	
16-III	48 "	
17-III	68 "	
18-III	78 "	8 " "
20-III	(36 h. después)	5,6 "

CONCLUSION: Descenso del PBI, el último día de la frenación. En este caso 2 días después de suspender en antitiroideo, desciende aún más.

SEVILLA - MARZO - 1968.

TEST DE STUDER Y DEL P.B.I

No. 32

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt.I.</u>	<u>P.B.I.</u>
25-XI	1ª Iodo	45 %	7 %.
26-XI	1ª Neomerc.		
27-XI	2ª "		
28-XI	3ª "		
29-XI	4ª "		
30-XI	5ª "		
1-XII	6ª "		
2-XII	7ª "		6 "
Descanso			
4-XII	2ª Iodo		
5-XII		70 "	6 "

CONCLUSION: Hay una respuesta tiroidea normal, tras la estimulación de la tireotropina hipofisaria, en la captación de Iodo. Sin embargo, el PBI disminuye, manteniéndose igual en la 2ª y 3ª toma.

SEvilla - Dic. - 1967.

TEST DE STDER Y DEL P.B.I.

Nº. 33

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt.I.</u>	<u>P.B.I.</u>
18-I	1ª Iodo	67 %	4,0 %
19-I	1ª Mecmero.		
20-I	2ª "		
21-I	3ª "		
22-I	4ª "		
23-I	5ª "		
24-I	6ª "		
25-I	7ª "		
26-I	(12h.dp.)		4,3 "
27-I	2ª I. (39 ")		
29-I	(84 ")	67 "	6,4 "

CONCLUSION: La captación de Iodo es muy alta, y no se modifica tras la estimulación de la tireotropina. El PBI, se mantiene casi igual, para aumentar a las 84 horas de la supresión de Mecmeroazol. Por dificultades técnicas, la 2ª captación de Iodo, se ha realizado 4 días después de dejar de tomar carbi-mazol.

Sevilla) Enero - 1968.

T E S T D E S T U D E R

Nº. 34

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>Capt. I.</u>
20-III	1g. de Iodo	47 %
21-III	1g Neomercasol	
22-III	2g "	
23-III	3g "	
24-III	4g "	
25-III	5g "	
26-III	6g "	
27-III	7g "	
28-III	Descanso	
29-III	2g de Iodo	
30-III		19 %

CONCLUSION: Existe un descenso evidente en la captación del Iodo, después de la administración del antitiroideo. Este hecho no se observa nunca en niños normales.

SEVILLA - marzo - 1968.

T E S T D E L P . B . I .

Nº 35.

(1ª. prueba.)

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>P.B.I.</u>
13-III	Basal	6,2 Y 7
14-III	1ª Heomercazol	
15-III	2ª "	
16-III	3ª "	
17-III	4ª "	
18-III	5ª "	
19-III	6ª "	
20-III	7ª "	
22-III	(36 h. dp. Susp.H)	4,2 "

CONCLUSION: Se observa un descenso del PBI, a las 36 horas de la suspensión del antitiroideo.

Sevilla - marzo - 1968.

T E S T D E L P. B. I.

Nº. 36.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>P/B.I.</u>
16-IV	Basal	4,0 Y *
17-IV	1ª Neomercazol	
18-IV	2ª "	
19-IV	3ª "	
20-IV	4ª "	
21-IV	5ª "	
22-IV	6ª "	
23-IV	7ª "	
24-IV	(12 h. dp. susp.N)2,8	"

CONCLUSION: Existe un descenso evidente en el PBI, a las 12 horas de la suspensión del Neomercazol. Ha sido imposible continuar el control de este niño, por habersele hecho alta voluntaria.

Sevilla - abril - 1967.

T E S T D E E P. B. I.

Nº. 37.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>P. B. I.</u>
16-IV	Basal	6,5 Y $\frac{1}{2}$
17-IV	1a Neomercasol	
18-IV	2a "	
19-IV	3a "	
20-IV	4a "	
21-IV	5a "	
22-IV	6a "	
23-IV	7a "	
24-IV	(12 h. dp. susp. H.)	3,5 "
25-IV	(36 h. " " ")	4,5 "
26-IV	(60 " " " ")	5,8 "
27-IV	(84 " " " ")	4 "

CONCLUSION: Existe un descenso en el PBI, a las 12 horas de la suspensión del Neomercasol, que se eleva a las 36, y aún más a las 60, quedando en este caso siempre por debajo de las cifras basales. Empieza a disminuir de nuevo a las 84 horas.

Sevilla - abril - 1967.

T E S T D E L P. B. I.

N.º 38

<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>P.B.I.</u>
16-IV	Basal	2,5 X %
17-IV	1ª Neomercazol	
18-IV	2ª "	
19-IV	3ª "	
20-IV	4ª "	
21-IV	5ª "	
22-IV	6ª "	
23-IV	7ª "	
24-IV	(12 h. dp. susp. N.)	4 "
25-IV	(36 " ")	4 "
26-IV	(60 " ")	7 "
27-IV	(84 " ")	3 "

CONCLUSION: Hay un aumento en el PBI, que se manifiesta ya a las 12 horas de suprimirle el Neomercazol. Existe un aumento más brusco aún, a las 60 horas, para disminuir de nuevo a las 84.

Sevilla - abril 1967.

T E S T D E L P. B. I.

NR. 39.

<u>Fechas</u>	<u>Pruebas</u>	<u>P B I .</u>
16-IV	Basal	3,0 Y %
17-IV	1ª Neomercazol	
18-IV	2ª "	
19-IV	3ª "	
20-IV	4ª "	
21-IV	5ª "	
22-IV	6ª "	
23-IV	7ª "	
24-IV	(12 h. despues suspension)	1,9 "
25-IV	(36 " " ")	1,8 "
26-IV	(60 " " ")	3,6 "

CONCLUSION: A las 12 horas de la suspensión del neomercazol, el FBI, baja; no subiendo hasta las 60 horas despues de la última dosis del medicamento.

Sevilla - abril- 1967.

T E S T D E L P. B. I.

Nº. 40.

<u>Fechas</u>	<u>Dosis</u>	<u>P.B.I</u>
16-V	Basal	3,4 Y 7-
17-V	1ª Neomercasol	
18-V	2ª "	
19-V	3ª "	
20-V	4ª "	
21-V	5ª "	
22-V	6ª "	
23-V	7ª "	
24-V	(12 h. dp. susp. N.)	1,99 "
25-V	(36 " " " ")	3,8 "
26-V	(60 " " " ")	2 "
27-V	(84 " " " ")	2,1 "

CONCLUSION: A las 12 horas de la suspensión del Neomercasol, continua bajo el PRI. Ascien-
de a las 36 horas, comenzando de nuevo a bajar a
las 60, quedando entonces por debajo de los lími-
tes corrientes.

Sevilla - Mayo - 1967.

R E S U M E

TEST DE PRADER (Resumen)

Niños	Basal (grs)	S.T.H. (grs.)	Coef.Ret. N. (p. %.)
Nº. 1	9,6	8,9	8.-
" 2	7,7	2,7	80.-
" 3	3,5	2,2	32.-
" 8	2,2	1,4	42.-
" 9	5,2	4,0	23.-
" 11	4,4	3,6	10.-
" 12	7,3	6,2	13.-
" 14	5,6	3,2	45.-
" 15	9,7	6,2	25.-
" 4	2,7	3,8	34.-
" 5	3,5	4,9	22.-
" 6	1,1	1,8	34.-
" 7	8,5	13,3	55.-
" 10	2,6	5,0	35.-
" 13	5,0	7,9	39.-

TEST DE STUDER (Resumen)

Niños	I. Capt. Basal 1 ^a .	2 ^a . capt d I.
Nº 1.	32 %	33 %
" 4.	25 "	42 %
" 5.	43 "	65 "
" 7.	26 "	54 "
" 9.	24 "	26 "
" 11.	27 "	48 "
" 12.	37 "	38 "
" 14.	27 "	26 "
" 16.	18 "	20 "
" 17.	28 "	37 "
" 18.	18 "	12 "
" 19.	4,6"	22 "
" 20.	7 "	29 "
" 21.	27 "	32 "
" 22.	44 "	53 "
" 23.	22 "	40 "
" 24.	5 "	24 "
" 25.	11 "	26 "
" 26.	25 "	23 "
" 28.	24 "	38 "
" 32.	45 "	70 "
" 33.	67 "	67 "
" 34.	47 "	19 "

T E S T D E L P. B. I. (Resumen)

<u>Nifon</u>	<u>1a Basal</u>	<u>12 d.-12h.dp.N</u>	<u>36h.-60 h.dp.N.</u>
Nr. 16	2,5 Y%	4,5 Y%	0,6 Y%
" 17	4,9 "	6.- "	4,7 "
" 18	8.- "	—	9,3 "
" 20	11,6 "	7,7 "	10,5 "
" 21	3,9 "	—	11,5 "
" 23	4,7 "	—	7,5 "
" 24	5.- "	4.- "	6,5 "
" 25	6,8 "	3.- "	5,4 "
" 26	7,5 "	—	—
" 27	12.- "	4.- "	14.- "
" 28	7,8 "	—	5,8 "
" 29	5.- "	—	4.- "
" 31	12,8 "	8.- "	5,6 "
" 32	7.- "	6.- "	6.- "
" 33	4.- "	4,3 "	—
" 35	6,2 "	—	4,2 "
" 36	4.- "	2,8 "	—
" 37	6,5 "	3,5 "	4,5 "
" 38	2,5 "	4.- "	7.- "
" 39	3.- "	1,9 "	3,8 "
" 40	3,4 "	1,99"	3,6 "
" 41	3,8 "		
" 42	8.- "		
" 43	4,8 "		

PRUEBAS DE LA METOPIRONA (Resumen)

Niños	17 Cetost. (medias)			17 Hidroxio. (medias)		
	(En mgs./24 h.)			(En mgs./24 h.)		
	Basal.	Metop.	ACTH.	Basal.	Metop.	ACTH.
Nº. 1.	3,4	5,9	8.-	3,6	11,1	12.-
" 4.	2.-	1,7	1,5	8,1	10.-	1,7
" 7.	7.-	9,5	8,5	0,2	1,7	1,7
" 9.	7,1	9,7	7.-	0,0	0,0	10.-
" 10.	2,9	4,7	2,5	1,4	2,2	0,0
" 11.	6,6	6,3	6.-	0,0	0,0	15.-
" 12.	1,9	3.-	2.-	2,9	4,7	2,5
" 15.	3,1	2,8	3,3	0,0	0,0	0,0

COMENTARIOS

Anteriormente se hace referencia a los métodos más útiles para la valoración de la función hipofisaria. No disponiendo de medios para la valoración directa de la hormona circulante en sangre, tenemos que recurrir a métodos indirectos, que han mostrado su eficacia.

Dedicamos nuestra especial atención a la valoración de la retención de nitrógeno después de la inyección de hormona humana de crecimiento, de acuerdo con la propuesta de Prader, y cuya técnica en un estadio posterior~~er~~ hemos ligeramente modificado.

a) Niños con nanismo hipofisario.

El test de Prader ha sido siempre positivo, en niños que por la historia y la clínica se presumía ser nanismo hipofisario.

Seis de los quince niños con retraso de crecimiento, a los que hemos practicado este test de la STH., han tenido un coeficiente de retención de nitrógeno grancamente positivo, con unas cifras entre 31 y 80%, alcanzando un valor medio de 39,5%.

En otros tres casos, el coeficiente de re-

tención ha sido menor de 15 % (N^o: 11, 13, y 1) que posiblemente pone de manifiesto también un déficit de hormona de crecimiento. Es además de considerable interés el estudio en estos niños de las otras funciones hipofisarias, cuyos resultados exponeremos más adelante.

Sin duda la hipofunción somatotropa, puede alcanzar diversos niveles. En los casos de mayor intensidad, es decir de mayor hipofunción, la retención de nitrógeno, alcanzaría cifras mayores, en tanto que en aquellas observaciones con reserva hormonal deficiente, pero no absoluta alcanzaría valores más pequeños. Al último grupo pertenecerían los niños dinstroficados, desnutridos, con enfermedades crónicas, metabólicas etc.

b) Niños con alteración de crecimiento no hipofisaria.

En estos niños, con retraso somático evidente, pero que no son hipofisarios, los coeficientes de retención de nitrógeno son negativos en todos ellos. Se ha practicado el test de Prader a seis de estos niños, y los coeficientes de retención han oscilado entre -23% y -59%, alcanzando una cifra media, de -33%.

En tres de ellos, se ha efectuado a continuación el test de Studer, dando como consecuencia una buena respuesta de hormona tirotrópica. Así mismo se practicó también a tres, el test de la metopirona obteniéndose una elevación de los 17 OHCS, después de la administración del medicamento.

Este efecto del coeficiente de retención de nitrógeno negativo, puede considerarse paradójico, ya que lógicamente la STH en los niños con normalidad hipofisaria, no debería producir modificación alguna. Prader en sus controles encuentra ligera disminución de la eliminación del nitrógeno, estableciendo ya, una ligera diferencia entre los controles de talla normal y los de talla pequeña, pero sus series son muy pequeñas, y por tanto es difícil obtener conclusiones.

Al obtener nosotros valores negativos en los niños con talla baja, pensamos que la acción metabólica de la hormona de crecimiento humana, se convierte en una acción catabólica nitrogenada, cuando se encuentra en exceso.

Hubiera sido interesante valorar en estos casos previamente la hormona circulante, ya que es posible que estuviera aumentada precisamente como reacción de Feedback a una velocidad de crecimiento

disminuida por otras causas.

De todas formas las diferencias obtenidas en los dos grupos son así mas significativas, y conceden a este test el valor que se le da en la literatura pediátricas.

Hemos por lo tanto empleado y puesto de manifiesto la eficacia del test de Prader. Si no hemos realizado simultaneamente como él la prueba de la insulina por via endovenosa, ha sido por los riesgos que presenta, que ha llevado a la escuela de Tanner a su utilización en algunos casos, inyectando por via subcutanea, lo que le resta gran valor

Por otra parte el test de Prader, midiendo solo la retencion de nitrógeno, creemos que es lo suficientemente expresivo, cuando la historia clínica y otros métodos de exploración hacen sospechar una deficiencia hipofisaria.

Ne obstante la dificultad que presenta tener a los niños hospitalizados durante 12-15 días en la clínica, nos ha movido a introducir una modificación, acortando el tiempo de permanencia de los pequeños en el hospital, haciendo así mas factibles que sean sometidos a esta exploracion un mayor numero de niños afectados de insuficiencia hipofi-

aría que son susceptibles de tratamiento con hormona humana de crecimiento.

En la exposición que hicimos de la modificación de este método, en las IV Jornadas internacionales de Pediatría de Sevilla, el mismo Prader consideró aceptable, la sugerencia de un acortamiento de su test.

VALORACION DE LA FUNCION TIROTROPA

I) TEST DE STUDER ORIGINAL

El mejor método para la valoración tirotrópica es determinar el nivel de TSH en sangre. Cuando esto no es posible se utilizan test indirectos. El test de Studer ha proporcionado según autores, resultados concluyentes. Nosotros para la mejor exposición de los resultados obtenidos con este test en la Clínica de Pediatría, consideramos los siguientes grupos.

a) Niños con nanismo hipofisario

En cinco niños, clínicamente diagnosticados de nanismo hipopituitario, en los que el test de Prader es francamente positivo, el test de Studer ha sido positivo en el 100% de los casos.

Se interpreta que estos niños tienen deficiencia de hormona tirotrópica y somatopropia. No obstante desde el punto de vista terapéutico, esto presenta escaso interés, ya que al administrar hormona de crecimiento humana se restablecen las restantes funciones. Es decir no es preciso simultáneamente administrar hormona tirotrópica.

Ahora bien, ello no quiere decir que no sea conveniente la administración de pequeñas dosis de tiroideas, así como de insulina, ya que está demostrado que estas hormonas son necesarias tisularmente para la acción de la SHH, cuyo efecto potencian.

b) Niños con alteración de crecimiento no hipofisarios:

En tres niños con auxopatía de causa desconocida, el test de Studer es negativo, aumentando la captación de yodo a las 36 horas de la supresión tiroidea, con incremento mínimo de 4%, lo que confirma el valor de este método.

c) Niños normales

En niños normales, con buen crecimiento y nutrición, hemos obtenido cifras de captación de yodo al realizar el test de Studer, aproximadamente iguales a las halladas en los niños con retraso de crecimiento no hipofisario.

OBSERVACIONES GENERALES:

Al estudiar la captación de yodo, no encontramos diferencia significativa, entre los valores basales de I 131, existentes en los "nanismos hipofisarios" y de las "auxopatías debidas a otras causas". Estas cifras oscilan entre 17 y 37 % .

Sin embargo en la segunda captación de iodo se encuentran diferencias notables entre ambos tipos de nanismos. En los hipofisarios las cifras varían entre 20 y 38 %. En los nanismos de causa desconocida, sobrepasan la mayoría de las veces estos valores, llegando a alcanzar cifras en ocasiones de 65%.

Tampoco encontramos diferencias notables entre la primera y segunda captación de iodo de los niños normales, y la de los niños con nanismo no hipofisario.

La cifra media de incremento de la captación de iodo ha sido: En los "nanismos hipofisarios" de 1,1% ; en los nanismos no hipopituitarios: 23 % y en los niños normales: 5% ; y los valores medios obtenidos en la primera y segunda captación de iodo de 27,5-28,6 ; 31-54 ; y 32-37 respectivamente.

En varios niños desnutridos, hemos observado una captación de iodo por debajo de los límites de la normalidad (ns: 24, 25, 19, 20.), con una respuesta completamente normal, a las 36 horas después de la supresión del antitiroideo. Este hecho nos hace pensar en una deficiencia de hormona tiroidea, debido posiblemente a una hipoproteïnemia, con una buena respuesta de la tirotropina hipofisaria, lo que con-

firma los hallazgos de Menenghelle y colaboradores de Chile, que encuentran hipofunción tiroidea en estos niños.

No obstante, ni en los casos de Menenghelle ni en los nuestros, se ha tenido en cuenta, la relación del tiroides al área de superficie. Realizando esto e cálculos, se llega a la conclusión, de que la hipofunción es en cierto modo paralela a la disminución de la masa activa, y que relativamente el tiroides es suficiente para las necesidades del nuevo organismo desnutrido. Es debido a que la síntesis proteica disminuida es común a todos los órganos y tejidos en los estados de desnutrición.

En dos niños normales, en que la 2ª captación de iodo se ha efectuado cuatro y cinco días respectivamente, después de la frenación del tiroides (en 12 y 26) el resultado del test de Studer ha sido negativo, lo cual hace pensar que después de estos días se normaliza la respuesta tiroidea y comprueba más, el valor del método.

Al comparar nuestros resultados con los de Studer, coincidimos con él, en que existe un aumento en la segunda captación de iodo, de un 4% como mínimo en los niños normales, cuando esta captación se

realiza 36 horas después de la suspensión del anti-tiroideo de síntesis. No obstante la mayoría de las veces, el incremento de la captación es mayor.

Con estos resultados coinciden también Bri-caire y colaboradores en Francia.

Sin embargo Elizard y Powel, de Baltimore, discuten el método de Studer. Ellos utilizan también carbimazol durante un período de 10 días dejando el mismo período de descanso que el autor del test, y no obtienen aumento evidente en la fijación de iodo 131 . Ante este hecho Studer sugiere que la diferencia entre los resultados obtenidos por ambos grupos, puede ser debida a que los pacientes de Elizard estuvieran insuficientemente iodados. Las condiciones de experiencia tampoco fueron iguales.

En su intento de medir eficazmente la reserva de TSH, estos mismos autores, realizaron en los adultos un test similar, utilizando propil tiuracilo a dosis de 300 mg durante 10 días, y un mes más tarde 600 mg durante seis días más (en tres sujetos). En otros tres dan 300 mg de PTU 21 días, y carbimazol 10 días más. Los resultados obtenidos, tampoco denotan un incremento en la concentración de I 131 .

**En resumen: nuestra experiencia confirma
la eficacia del test de Studer en la valoración de
la función tirotrópa, no existiendo precedente de
esta exploración en la literatura española.**

II) TEST DE STUDER MODIFICADO.

El test de Studer presenta algunas desventajas en el orden práctico. Requiere una captación de I.131 previo, y una administración del mismo isótopo a las 36 horas de la supresión tiroidea. Es sabido que en los niños debe restringirse en todo lo posible la administración de isótopos. Y aún cuando no consideremos necesaria una doble exploración con las dosis utilizadas usualmente, la determinación del test exige la colaboración de un departamento de isótopos radiactivos.

Teniendo en cuenta estos principios, pensamos si podría sustituirse para valorar la capacidad funcional del tiroides, la determinación del PBI en los mismos momentos que en el test se realiza la captación de yodo. Configuramos de esta manera un nuevo método.

De conseguir nuestro objetivo, obtendríamos una doble ventaja: por una parte evitar la remota acción cancerígena, que es siempre posible después del empleo de isótopos, y por otra, la sencillez del método permite la valoración de la TSH, en las ciudades en que no existe departamento de isótopos radiactivos.

Nos basamos exclusivamente en la concentración del PBI antes y después de la supresión tiroidea por el carbimazol. Las determinaciones en sangre, las hacemos a las 12, 36 y 60 h. después de la última toma del medicamento, efectuando en algunos casos otra toma, el último día de la administración del neomercazol.

Con este método hemos estudiado 24 niños clinicamente normales, excepto de² ellos con posible hipotiroidismo en los que el PBI estaba por debajo de los límites de la normalidad. Los valores obtenidos han oscilado entre 4 y 8 %. Solo en un caso están por debajo de estas cifras. (nº 40).

Los valores medios obtenidos han sido: Basal: 6,5Y% ; El último día y a las 12 horas de la suspensión del carbimazol: 4,5 Y%, y de 6,8 Y% a las 36-60 horas de la última toma.

Se evidencia pues, una descenso notable del nivel de iodo ligado a las proteínas, el último día de la frenación del tiroides por el neomercazol, aumentando ligeramente de nuevo a las 36 horas, de tal forma que alcanza un nivel máximo, en las pruebas realizadas hasta ahora por nosotros a las 60 horas de la última toma de carbimazol.

Guiados por el test de Studer valoramos al principio unicamente el PBI a las 36 horas de la suspensión del antitiroideo de síntesis, con resultados negativos, ya que el PBI no aumentaba como pensábamos debía hacerlo, si la prueba era válida. Entonces consideramos que una cosa es la captación de iodo que refleja una fase inicial en la síntesis tiroidea, y otra el PBI que responde a la formación y liberación de la hormona. Sería pues probable que el fenómeno del incremento se presentara en el PBI mas tardamente.

Con estas bases prolongamos la experiencia a mas de las 36 horas, encontrando que los valores de la mayor parte de los niños, incrementan y sobrepasan las cifras iniciales en este momento.

En resumen; el nuevo test sería valido, pero la determinación del PBI después de la frenación tiroidea debe hacerse a las 36, 60, 72 y 84 horas. Vamos a hacer ahora esta metódica en los casos de nanismo hipofisario, ya que los casos que tenemos están sometidos a tratamiento con hormona de crecimiento humana, y la prueba se debe de efectuar en niños no tratados.

VALORACION DE LA FUNCION ADRENOCORTICOTROPA

TEST DE LA METOPIRONA

La exploración de la función adrenocorticotropa, se puede hoy día realizar con bastante seguridad. Nosotros la efectuamos utilizando preferentemente el test de la metopirona, que es un método que fácilmente se puede aplicar a la clínica en cualquier laboratorio.

Por otra parte es de todos bien conocido que cuando las insuficiencias hipofisarias son prolongadas, suelen acompañarse casi siempre de insuficiencia suprarrenal, tiroidea, gonadal etc., Por ello nosotros utilizamos también como pruebas indirectas de exploración la valoración de los metabolitos de las hormonas correspondientes.

De todos los esteroides producidos por la suprarrenal y eliminados por la orina, creemos que son los 17 HIDROXICORTICOIDES, los que reflejan con mayor fidelidad la función suprarrenal, por ser los metabolitos más directos del cortisol. No obstante conviene efectuar simultáneamente la dosificación de los 17 cetosteroides, pues aunque tanto en el hombre como en la mujer provienen en

parte de la actividad de la gonada, nos pueden orientar hacia anomalías de las biosíntesis de los esteroides por la suprarrenal, que solo con los 17 OHCS no la veríamos (Serrera).

Este método estático lo hemos completado con las pruebas de estimulación del ACTH exógeno a fin de tener un conocimiento mas exacto de la glándula periférica y así poder juzgar la función trófica hipofisaria.

Nosotros hemos investigado el test de la metopirona en ocho niños con alteración del crecimiento; distinguiendo dos grupos fundamentales:

a) Niños con nanismo hipofisario.

De los cuatro niños estudiados por nosotros dos, tienen una cifra basal de "0" de 17 OHCS. Los otros dos tienen unos valores bajos que entran dentro de los límites de la normalidad. Otro niño con coeficiente de retención de nitrógeno dudoso (lo %) (nº 11) y test de Studer negativo, muestra en la determinación de orina basal "0" OHCS, siendo nula, la respuesta a la metopirona. No obstante este niño reacciona muy bien al ACTH exógeno.

Los dos niños primeros, no responden a la metopirona, y uno tampoco al ACTH exógeno por lo que

pensamos se trata de una insuficiencia suprarrenal secundaria al hipopituitarismo. En los dos casos restantes la respuesta a la metopirona es buena.

b) alteraciones de crecimiento no hipofisarias

En los niños con asexopatía de causa desconocida, dos de los cua les tienen cifras bajas de 17 OHCS en la orina basal, tienen una respuesta débil a la metopirona e incluso al ACTH exógeno. Los valores del tercero, están por encima de los límites de la normalidad.

COMENTARIOS.

Kaplan considera que la respuesta ~~de~~ ACTH es normal, cuando después de la administración de metopirona, los 17 hidrocorticoides alcanzan en el adulto valores de al menos 7 mg / 24 horas.

Nosotros, con Wilkins, aceptamos, como normal la respuesta, cuando la elevación de los 17 OHCS es de 2,5 a 6 veces la cifra de control. Otros autores no obstante, prefieren valorar la respuesta en %, considerandola normal cuando aumenta de loo a 250 %.

La elevación de los 17 OHCS tiene lugar

normalmente el primero o segundo día de la administración de la metopirona, aunque muchas veces se incrementa al día siguiente o incluso a los dos días después de la suspensión del medicamento.

Al estudiar simultáneamente los 17 KCS hemos podido poner de manifiesto que los niveles de dicho metabolito en orina, están dentro de la normalidad en los niños cuya alteración de crecimiento no es de origen hipofisario. (100%). Sin embargo en los nanismos hipopituitarios, si los niños tienen corta edad, tampoco encontramos deficiencias pero si el niño sobrepasa la edad normal de la pubertad (nº 14) hallamos una cifra muy baja con respecto a los restantes chicos de su edad, que denota insuficiencia de gonadotropina hipofisaria.

Así como hemos encontrado deficiencia simultánea de hormona somatotropa y tirotrópica, no ocurre lo mismo en lo que se refiere a la H, corticotropa ya que de los cuatro niños diagnosticados de hipopituitarismo, solo uno ha puesto de manifiesto una deficiencia clara de la función suprarrenal por alteración hipofisaria .

Este hecho está en correspondencia con los datos obtenidos en la literatura, en lo que respecta a las deficiencias parciales. Como es sabido existen también nanismos hipof. con deficiencia solo de SH

CORRELACION ENTRE LAS VALORACIONES DE
LAS DISTINTAS HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS.

a) Niños con nanismo hipofisario

Aunque se ha tenido en cuenta la existencia de nanismos hipopituitarios con deficiencia aislada de hormona de crecimiento se ha comprobado siempre en los niños diagnosticados de "nanismo hipofisario;" a los que se ha practicado simultáneamente el test de Studer y el test de Prader, el déficit simultáneo de hormona tirotrópica y de hormona somatotropa. (cuatro casos)

Igualmente en dos niños con "nanismo hipofisario" se han determinado los dos test anteriores y el test de la metopirona. En una de ellos hay una insuficiencia manifiesta de hormona corticotropa, puesta de manifiesto con la administración de ACTH exógeno. En el otro hay una cifra basal de 17 OHCS de "0", siendo muy débil la respuesta a la metopirona. No obstante este caso responde bien a la inyección intra-muscular de ACTH.

b) Niños con alteración de crecimiento no hipofisario.

También en estos niños se ha puesto de manifiesto un paralelismo, entre las distintas hormonas adenohipofisarias.

En tres se ha practicado el test de Prader y el Studer, dando siempre como resultado una buena respuesta en hormona tirotrópica y en hormona somatotropa.

En dos de ellos se ha efectuado también el test de la metopirona, siendo en uno completamente normal la respuesta de la hormona adrenocorticotrópica. En el otro, la cifra basal de 17 OHCS es "0", la respuesta a la metopirona en los límites inferiores de la normalidad, y la elevación de los 17 OHCS después de la inyección de ACTH, completamente normal.

En otro niño, en el que solo se han hecho los test de Prader y metopirona, tiene una cifra inicial de 17 OHCS algo baja, pero la respuesta a la metopirona es buena.

c) Niños con coeficiente de retención de nitrógeno menor de 15%.

En estos pequeños en los que el test de Prader no es francamente positivo, en los que hay un evidente retraso somático,^y a los que ya anteriormente hemos aludido, encontramos los siguientes hallazgos

En dos, hay deficiencia de hormona tirotrópa (Nº 1, 12), siendo la respuesta adrenocorticotrópa normal, tras la administración de metopirona.

En el tercero, no hay deficiencia de TSH, No obstante, la cifra basal de 17 OHCS es 0%, y la respuesta a la estimulación con metopirona nula, Sin embargo responde bien a la inyección intra-muscular de ACTH.

e) OBSERVACIONES GENERALES.

Al hacer un estudio comparativo de dos niños gáugollicos, ambos con evidente retraso de crecimiento y características clínicas semejantes, y estudiar en ellos, la función hipofisaria, hemos comprobado que en uno hay un déficit hipopituitario, con insuficiencia fundamentalmente de somatropina y tirotrópa, mientras que el otro tiene el test de Prader en los límites de la normalidad, y son buenas las respuestas hormonales después del test de Studer y de la metopirona.

En un caso en que hemos investigado el test de la hormona somatotropa y simultáneamente determinado las cifras de 17 OHCS y de 17 KCS, se ha comprobado en la orina, un aumento de la eliminación de estos metabolitos, los días que se inyecta hormona humana de crecimiento. Habría que proseguir esta investigación.

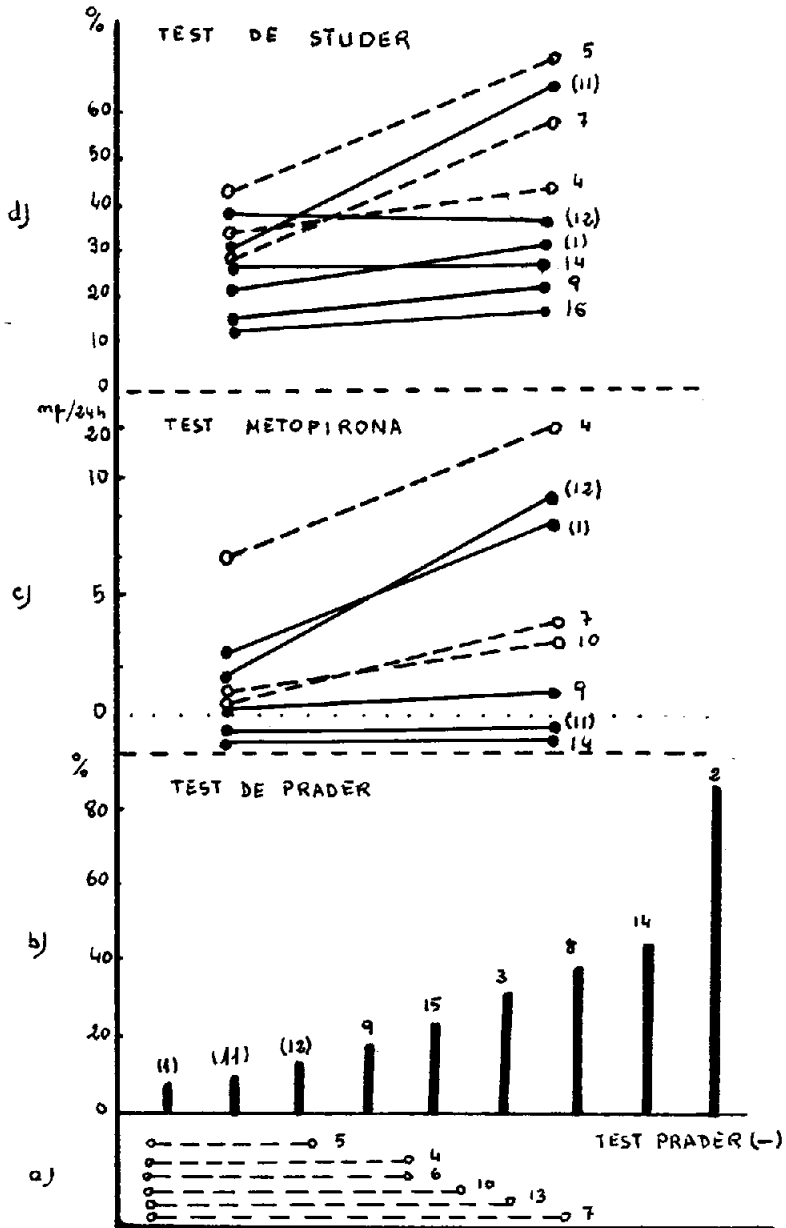


Fig 1 (Explicación)

Trazo de líneas continuas: Nanismos hipofisarios y coeficiente de retención de N. positivo.

Trazo de líneas intermitentes: Nanismos no hipof.

Nº entre parentesis (niños con coeficiente de retención de nitrógeno positivo por debajo del 15%).

a): Test de Prader negativo.

b): Test de Prader positivo.

c): Test de Studer: La horizontalidad de las líneas muestra un test negativo, con falta de respuesta de la hormona tirotrópica. Corresponde a este grupo el 16, 9, 14, 3, y 12, tres de los cuales están diagnosticados de nanismo hipofisario. Los otros dos tienen un coeficiente de retención de nitrógeno menor del 15%. En los niños normales hay siempre una respuesta buena de tirotrópica, igual que en los niños con nanismos no hipofisarios (5, 7, y 4) El 11 coefic. retenc. N debilmente positivo

d) Test de metopirona: Solo en algunos de los niños hipofisarios hay déficit en la función suprarrenal (nº 9, y 14 también en el 11). También se observa esta deficiencia en un niño no hipofisario

EFFECTOS METABÓLICOS DE LA H. DE CRECIMIENTO

Los efectos metabólicos de la hormona humana de crecimiento, son muchos y muy variados, Se trata de una hormona, que estimula el crecimiento de la mayor parte de los tejidos corporales. Tiene pues, una acción anabólica y anticatabólica, fundamentalmente.

Nosotros hemos estudiado el metabolismo de la hormona humana de crecimiento en cuarenta niños, quince de ellos, con un retraso evidente en talla, y los restantes normales en crecimiento. Varias de estas pruebas las hemos hecho para comprobar la actividad de la hormona somatotropa que empleamos.

Hemos investigado preferentemente: NEFA, Nitrógeno ureico, glucemia y fosfóro. Las determinaciones se han efectuado, a las 1/2 h, 1 h, 2h y 4 h, despues de la inyección intra muscular de hormona de crecimiento, a una dosis de 2 mg de STH./ m2 de superficie. En varios niños hemos efectuado determinaciones tambien a los tres días de la inyección.

NEFA: En los casos estudiados por nosotros bajan durante la primera hora, despues de la in-

yeción de STH, alcanzando un valor mínimo a veces en la 1^a 1/2 hora. A continuación comienza a aumentar la concentración de ácidos grasos no esterificados, y cuando han pasado 4 horas después de la inyección, en nuestra estadística, llegan a unos niveles próximos a la normalidad.

Hay diferencias entre los resultados obtenidos por diferentes autores. Prader por ejemplo, así como Sizonáncó y otros, encuentran un fuerte aumento en este momento, tanto en los niños normales como en los hipofisarios. Blizard y Najjar evidencian este incremento más tardíamente.

En lo que casi todos coinciden es que los ácidos grasos libres en el plasma comienzan a aumentar después de un periodo de latencia de 1 o 2 horas,

Así se demuestra que la hormona de crecimiento, moviliza los ácidos grasos de las reservas adiposas, pero lo hace de una forma lenta, retardada, y se confirman las experiencias obtenidas anteriormente "in vitro", de que en un medio de incubación adecuado, la STH estimula la liberación de los NEFA del tejido adiposo de animales en ayunas.

Si la determinación de los NEFA se hace a los tres días nosotros hemos comprobado un aumen-

to en el nivel de los NEFA mucho mas significativo que en las determinaciones anteriores, dando lugar a una mayor liberación de energía.

Así mismo a varios niños les hemos administrado simultaneamente hormona de crecimiento y sobrecarga de glucosa, en estos casos se evidencia de una manera aún mas notable, la elevación de los NEFA. No podemos ante este hecho, dejar de tener en cuenta, que la síntesis de acidos grasos por el tejido adiposo, está controlada por la disponibilidad intracelular de la glucosa.

NITROGENO. En nuestra casuística, descendiendo en muchos casos a las 4 horas de la inyección de hormona humana de crecimiento, y en varias ocasiones hemos encontrado una elevación previa dentro de la primera hora. A los tres días en casi todos los niños, se mantiene esta cifra por debajo de los niveles basales. (Nos referámas al nitrógeno ureico, claro esta),

El mecanismo de acción de la STHn sobre el metabolismo de las proteínas, puede ser teóricamente debido al catabolismo proteico (por inhibición de proteínas, o por derrumbamiento de amino-ácidos) o a un efecto directo promoviendo la síntesis de

proteínas.

Facilita de esta forma la penetración de amino-ácidos en la célula, y su incorporación a la molécula proteica. Aumenta la disponibilidad del RNA soluble y del RNA mensajero. Aumenta igualmente el número de cromosomas, y estimula el crecimiento de l cartílago, haciendomayor su contenido en amino-ácidos y aumentando la incorporación de sulfato y prolina, en condroitin sulfato. (comportado in vitro).

Produce así una fuerte aceleración del crecimiento, cuando se administra durante 2-2 años a dosis fisiológicas. Nosotros hemos tratado dos niños, cuya velocidad de crecimiento era hasta el momento de la administración de la hormona de crecimiento de 2 cm y de 3,5 cada año, aumentando tras la terapéutica con HCH, a seis y a ocho cm, respectivamente cada año durante el primer año. Sin embargo solo uno de estos niños ha alcanzado una recuperación de la curva de crecimiento.

También favorece la maduración ósea (hecho comprobado por nosotros) pero menos fuertemente que el crecimiento, al contrario de como lo hacen la testosterona y los esteroides anabolizantes.

Finalmente, si a los niños a los que se administra HCH. se les da simultaneamente sobrecarga de glucosa, se comprueba un fenomeno totalmente opuesto, al que observábamos anteriormente cuando solo se le inyectaba STH. En el primer caso, los niveles de nitrógeno están notablemente aumentados, mientras que con la HCH sola, disminuye.

GLUCEMIA. En la mayoría de los niños que han sido objeto de nuestra investigación hemos evidenciado, un notable descenso de la glucosa en sangre durante la primera hora transcurrida despues de la administración de hormona de crecimiento que no se acompaña de sintomatología clínica aparente. A los tres días, no hemos observado aumento de su nivel en sangre.

La hormona humana de crecimiento regula la distribución tisular de glucosa, e inhibe su consumo en el musculo y tejido adiposo, ahorrando la energía procedente de glúcidos y proteínas.

Al administrar simultaneamente glucosa y STH, se comprueba un aumento considerable de la glucosa durante la primera hora, que desciende progresivamente a las 2, 3 horas, estando su nivel en estos momentos, por encima de los límites de la normalidad.

CONCLUSIONS

1. La valoración de las funciones del lóbulo anterior de la hipófisis tienen un gran interés en pediatría. Los resultados terapéuticos en el nanismo hipofisario, con la hormona humana de crecimiento, exigen un diagnóstico de seguridad de la deficiencia hormonal.

2. Dicho diagnóstico funcional, se realiza por la valoración directa e indirecta de la hormona humana de crecimiento, de la hormona tirotrópica y de la hormona corticotropa, cuya hipofunción puede asociarse.

3. Para la valoración indirecta de la hormona somatotropa utilizamos el test de Prader, modificado por nosotros, de forma que los niños necesitan estar menos días hospitalizados en la clínica. Los resultados han tenido una correlación directa con el diagnóstico de nanismo hipofisario.

4. Para valorar la hormona tirotrópica efectuamos el test de Studer, determinando la captación de yodo, antes y 36 horas después de la administración de antitiroideos de síntesis (en nuestro caso neomercazol). Los resultados obtenidos están de acuerdo con el autor, informando de la deficiencia de esta hormona, en los casos de nanismo hipofisario.

fisario la mayoría de las veces.

5. La hormona corticotropa, la hemos valorado fundamentalmente, mediante el test de la metopirona, que ha puesto de manifiesto el déficit de ACTH en algunos casos de nanismo hipofisario.

6. Hemos comprobado, que existe un paralelismo, entre el test de Prader y el test de Studer, tanto en los casos diagnosticados de hipopituitarismo, como en el resto de los nanismos no hipofisarios.

7. De igual forma se ha observado en algunos casos, un paralelismo entre los test de Brader y Studer y el test de la metopirona.

8. En dos casos en que al realizar el test de Studer, la segunda captación de yodo, se hizo cuatro y cinco días después de la última dosis del antitiroideo, no hubo elevación de la concentración de I en el tiroides. Ello hace pensar que en este momento ha cesado ya la estimulación de la tirotropina hipofisaria.

9. El test de Studer modificado, con valo-

ración del PBI. nos ha conducido a resultados similares, con la ventaja de no tener que emplear captación de iodo radiactivo.

10. Al realizar el test de la metopirona y determinar simultáneamente los 17 OHCS y los 17 KCS se ha puesto en evidencia, una cierta tendencia a cifras basales bajas de 17 hidrocorticoides tanto en los nanismos hipopituitarios como en los que no lo son. Sin embargo los valores de los 17 esteroides están siempre dentro de los límites de la normalidad. (Solo están descendidos significativamente, en un niño de diez y ocho años; nº 14 que está diagnosticado de nanismo hipofisario.)

11. Hemos investigado también, sobre la acción metabólica de la hormona humana de crecimiento, poniéndose en evidencia una disminución de los NEFA, dentro de la primera hora siguiente a la inyección i.m. de HCH, para ascender de nuevo a las cuatro horas. En muchas ocasiones, el nitrógeno desciende a las cuatro horas, y a veces se comprueba un aumento de su nivel dentro de la primera hora. La glucosa desciende también. Se deduce de aquí la acción inmediata energética de la HCH, y la acción tardía para la síntesis proteica.

12. Varias de estas pruebas han servido para comprobar la efectividad de la H.de C empleada.

BIBLIOGRAFIA.

B I B L I O G R F I A

- 1.- Abrams R., Parker M., Santander B., Reichlin S. y Daughaday W. Hypotalamic regulation of growth hormone secretion. J. Clin. Investigación 43: 1242; 1964.
- 2.- Astwood E., Raben S., Paine R. y Grady A.B.: Purification of corticotropin with exy cellulose. J. Am. Chem. Soc. 73: 1951.
- 3.- Beck J., Some metabolic changes induced by primate growth hormone and purified ovine prolactin. Metabolism 13: 1108; 1962.
- 4.- Beck P. Studies of insulin and growth hormone secretion in human obesity. Clin. med. 64: 654; 1964.
- 5.- Berón S., Glick S. y Roth J. Physiological control of growth hormone. Recent. progr. in hormone research.
- 6.- Daughaday W., Salmon, Alexander F., Sulfation factor activity of sera from patients with pituitary disorders. J. Clin. End. Met. 19: 743; 1959.
- 7.- Daughaday W. y Mariz I. Conversion of proline U C 14 to labeled hidroxiprolina by rat cartilage by in vitro. Clin. Med. 59: 741; 1962.
- 8.- Chen H., Wilhelmi A. Purification of human growth hormone. California 18-20 June 1964.
- 9.- Ferguson K. y Wallace A. Characterization of pi-

tuitary ry hormones by starch gel electrophoresis. Recent Progr. in Hormone Research, 19: 1 ; 1963.

10.- Frantz A y Rabkin M. Human growth hormone: clinical measurements response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids. New Eng J. Med 271: 1375; 1964.

11.- Friesen H., Franz Z. y Rabkin. Unpublished data.

12.- Friesen H. Purification of placental factor with immunological and chemical similarity to human growth hormone. Endocrinology 76: 369; 1965.

13.- Friesen H. Unpublished data.

14.- Friesen H., Astwood M. Journal Med. 12; 1966

15.- Madden D. y Froot F. Growth hormone binding protein in normal human serum. Nature (London) 202: 1342; 1964.

16.- Harris y Danovan; Tratado de endocrinología.

17.- Hayashida T. y Li C. comparative immunological study of pituitary growth hormone from various species. Endocrinology 65: 944; 1959

18.- Housay B.A. Factores hormonales del crecimiento Conf. Madrid, 1966.

19.- Iris M., Barrett R. Immunologic studies of human growth hormones. Endocrinology 71: 277; 1962.

20.-Josimovich J. y Mac Laren J.: Presence in human placenta and term serum of highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. *Endocrinology* 71: 209; 1962.

21.- Kaplan S. y Grumbach M.: Estudios de human and simian placental hormone with growth hormone-like and prolactin-like activities. *J. Clin. End. Met.* 24:80; 1965.

22.- Kaplan S. Immunoassay for human growth hormone prolactin in serum and urine. *Science* 147: 751; 1965.

23.- Lawrence A.: Estudios of growth hormone in children.

24.- Lewis U., Vander-laan W. y Fisher J.: Relationship between endocrine status and natural occurring inhibitor of hypofascial proteinases. New Jersey June 13, 1963.

25.- Li C., Tanaka A. y Pickering B.: Human pituitary growth hormone VIII *Acta Endocr Supp.* 90:152; 1964.

26.- Li C.H. y Sterman B; *Biochim biophys. Acta* 86: 175; 1964.

27.- Luft R.: *Triangulo* 7,2 (1965).

28.- Najjas S. y Hinzard R.M.: Conceptos actuales acerca de la H.C.H.

29.- Osorio: Conf, IV Jornadas Internacionales de Pediatría de Sevilla.

30.- Pateels J., Brauman H. y Brauman J.: Etude comparé de la secretion d'ormone somatropo pas l'hypofise humaine in vitro. Compt rend. Acad. 256: 2031; 1963.

31.- Parath J.: Cross-linked dextrans as molecular sieves. Advances in protein Chem 17: 209; 1962.

32.- Parath J., Fubold H., Gonsell C. y Barros R.: Relationships among electroforetic components of human growth hormone. Fedaration Proc. 23: 512; 1964.

33.- Prader A.: Hormona somatotrófica y crecimiento en el ser humano.

34.- Prader A.: Conferencia IV Jornadas Internacionales de Pediatría de Sevilla. 1967.

35.- Prader A.: Ruth Illig; Judith Szeky and Wagner, the effect of human growth hormone in hypopytuitarly dwarfism. Mayo 14, 1964. Arch. Dis. Child. 39, 535, 1964.

36.- Prader A. : Judith Szeky, Toubas, Wagner Haingas and Illig.: Sequired resistance to human growth hormone caused by specific antibodies. Lancet 56, 378, 1964.

37.- Prader A. y Tanner S.: And Arnack M.D.- Catchup growth follo-ving illness or starvation. J. Ped. 62, 646, 1963

- 39.- Raben. Growth Hormone: Physiologic. Aspects: Medical progress 1, 266. New. England. J. Méd. 31, 1962
- 40.- Rabens. Growth hormone. Clinical Use of human growth. hormone Medical. New. Engl. J. Med. 266, 82, 1962.
- 41.- Raben M. , Human growth hormone Recent progr. in Horm. Research 15: 71; 1959.
- 42.- Rabinowitz D., Cierles K. Nature 199, 913; 1963.
- 43.- Reisfeld R, Lewis V. y Willans D. Dissociation of basic proteins and peptides on polyacrylamide gels. Nature (London) 195: 228; 1962.
- 44.- Rios Moxo. Pruebas de función del sistema diencefalo hipofisario. Hispalia Medica 1959.
- 45.- Roth J., Glick S., Yalow R. y Berson S. Hypoglycemia: potent stimulus to secretion of growth hormone 140: 987; 1963.
- 46.- Salmon W., Utiger R., Parker M. y Reichlin S. Fate of I 131 labeled human growth hormone in rabbit. Endocrinology 70: 459; 1962.
- 47.- Sciarra J., Kaplan S. Grumbach M. Localization on plasma of anti-human growth hormone within human placenta Nature (London) 199: 1005; 1963.
- 48.- Serrera J.L. Exploración endocrino lógica de

la hipofisis; Revista de diagnóstico biológico XV 2, 1966.

49.- Sixouenko P.C. L'ormone de croissance humaine archivés françaises de pédiatrie 4, 1966.

50.- Sober H. y Petersen E.; Chromatography of proteins on cellulose ion-exchangers. J. Am. Chem Soc. 76: 1711; 1954.

51.- Suarez M.; Regulación hormonal del crecimiento post-natal y prepuberal. Rev. Esp. Pediat. 23, 575, 1967.

52.- Turner; Clínica endocrinológica. 1966.

53.- Wetherhouse C.; Newer approaches to study obesity. Am. J. Med. 37: 495; 1964.

54.- Welsh G. y Meynarian E.; Immunassay of human growth hormone in serum by complement fixation reaction. San Foo. California June 18-20; 1964.

55.- Wilkins L.; Diag. y Eto. de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia. 1966.