



A  
18

T.D.  
A/18

T E S I S   D O C T O R A L

" EL TEST DE ESTIMULACION DE HORMONA DE CRECIMIENTO  
CON L-DOPA EN PATOLOGIA HIPOTALAMO-HIPOFISARIA "

P O R.

RICARDO   ASTORGA   JIMENEZ

Director : Profesor Dr. D. Fernando Andreu Kern

Catedratico Ponente : Profesor Dr.D. Antonio Aznar Reig

Sevilla Mayo 1976

R. 3.951



D.Fernando Andreu Kern, Doctor en Medicina y Cirugia,  
Jefe del Departamento de Medicina Interna de la Ciu-  
dad Sanitaria " Virgen del Rocio " y Profesor Adjun-  
to Numerario de Medicina Interna, CERTIFICA:

Que la presente tesis para el Doctorado, bajo el ti-  
tulo " El test de estimulacion de hormona de creci-  
miento con L-Dopa en patologia hipotalamo-hipofisaria "   
ha sido realizada por mi colaborador, D.Ricardo Astorga  
Jimenez, en las dependencias de este Departamento y  
bajo mi direccion.

Sevilla 17 de Mayo de 1976

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Andreu Kern".

Fdo.: Prof. Dr. Andreu Kern

A mi esposa .

Todo trabajo de investigacion clinica aplicada exige la colaboracion de un conjunto de personas.En este sentido deseo expresar mi agradecimiento :

- Al Profesor Dr.Andreu Kern,que como en tantas ocasiones de mi vida academica y profesional,ha estado a mi lado para aconsejarme y ayudarme eficazmente.
- Al Dr.Ortega Amaya y Sr.Garcia de Pasquera por su inestimable ayuda en el radioinmunoensayo.
- A mis colaboradores de la Seccion de Endocrinologia Dres.Cuberta Galdos ,Villamil Fernandez y Santos Español por su ayuda en la seleccion de pacientes
- A los miembros del Departamento de Neurocirugia por su colaboracion en los casos clinicos de patologia tumoral hipotalamo-hipofisaria.

" El crecimiento es la unica evidencia de vida "

John Henry. Cardenal Newman

" Apologia Pro Vita Sua "

## I N D I C E

Capitulo I : INTRODUCCION

Capitulo II : HIPOTESIS DE TRABAJO

Capitulo III : MATERIAL Y METODOS

Capitulo IV : PROTOCOLOS

Capitulo V : DISCUSION

Capitulo VI : CONCLUSIONES

Capitulo VII : BIBLIOGRAFIA

## C A P I T U L O I

### I N T R O D U C C I O N

- Bioquímica y análisis de la hormona de crecimiento
- Fisiología de la hormona de crecimiento
- Mecanismos que controlan su secreción
- Interrelaciones con otras hormonas
- Pruebas funcionales que estudian su secreción
- Antecedentes del test de estimulación de hormona de crecimiento con L-Dopa.

El crecimiento es el hecho más característico de la infancia y marca el futuro del hombre. El crecimiento no es considerado en el niño exclusivamente en su aspecto puramente antropométrico, sino a lo que supone de diferenciación, de desarrollo o de perfeccionamiento somático o psíquico. En la adquisición de estas cualidades influyen una serie de factores de origen ambiental, congénito y hormonales.

Bajo el punto de vista hormonal todas las glándulas de secreción interna influyen en el crecimiento, sin embargo en el adulto, las alteraciones hormonales se manifiestan por alteraciones metabólicas, mientras que durante la vida embrionaria y la niñez, estas alteraciones hormonales influyen en el crecimiento, hasta causar desviaciones profundas de los tipos usuales de crecimiento y de desarrollo somático y psíquico.

La importancia del papel relevante de la hipófisis en el crecimiento fué ya entrevisto por HUTCHINSON en 1900 ( 1 ) al proponer que la afectación de la glándula produciría enanismo o gigantismo. Por aquellas fechas las experiencias de hipofisectomía producían en los animales de experimentación atrofia gonadal y retraso de crecimiento. En 1912 CROWE y CUSHING ( 2 ) relacionaron la posibilidad de que existiera una hiperfunción hipofisaria como origen de acromegalia. Precursores históricos de este camino son los trabajos de HOUSSAY realizando hipofisectomía en el perro ( 3 ).

Entre 1915-1935 es la rata hipofisectomizada, el animal de experimentación utilizado, para comprobar la importancia de la hipófisis en la regulación de diversas funciones del organismo,



atribuyéndose en principio cada supuesta función, a una hormona individualizada. Debido a que estos efectos conseguidos tras hipofisectomía eran muy evidentes en la clínica, fué la hormona de crecimiento (H.G.H.) el primer principio hipofisario cuya existencia se reconoció. A medida que fueron aumentando los conocimientos en este sentido, se comenzó a vislumbrar de que se trataba de una hormona muy compleja en sus funciones.

El primer aislamiento por extracción de la hormona de crecimiento fué realizada por EVANS y LONG en 1921 ( 4 ). Demostraron que extractos hipofisarios producían gigantismo en las ratas y además que estos extractos restauraban el crecimiento de los animales hipofisectomizados. Esta restauración del crecimiento luego serviría para desarrollar un bioanálisis específico de actividad de esta hormona.

En 1944 LI y EVANS ( 5 ) consiguen extractos purificados de hormona de crecimiento bovina. Como quiera que este producto no mostró efecto en el hombre, se hizo evidente de que la molécula de esta hormona poseía una gran especificidad de especie.

En 1956 LI y PAPKOFF ( 6 ) consiguen hormona de crecimiento de hipófisis humana y de mono.

En 1966 LI y un grupo de colaboradores ( 7 ) consiguen determinar la estructura química de esta hormona y en 1971 LI y YAMASHIRO culminan esta secuencia de hechos en la investigación de esta hormona, sintetizándola ( 8 ).

Estructura: La hormona de crecimiento es un polipéptido con

T A B L A n<sup>o</sup> 1

I - Características fisicoquímicas de la HORMONA DE CRECIMIENTO en distintas especies.

<u>Especie</u>	<u>Peso molecular</u>	<u>ph</u>	<u>Nº residuos cistina</u>
Buey	45.000	6.8	4
Oveja	48.000	6.8	5
Cerdo	41.000	6.3	3
Ballena	40.000	6.2	3
Macaco	25.000	5.5	4
Hombre	21.500	4.9	2

II - Características químicas de la molécula de la HORMONA DE CRECIMIENTO en distintas especies.

<u>Especie</u>	<u>Encadenamiento del extremo amino</u>	<u>Encadenamiento del extremo ácido</u>
Buey	Fen-Tre-Ala ...	...Ala-Fen-Fen
Oveja	Fen ... Ala ...	...Tir-Ala-Fen
Cerdo	Fen-Pro-Ala-Met...	...Leu-Ala-Fen
Ballena	Fen ...	...Leu-Ala-Fen
Macaco	Fen ...	...Ala-Gli-Fen
Hombre	Fen-Pro-Tre-Leu ...	...Gli-Leu-Fen

( Tomadas de Li y Colaboradores)

una secuencia de 188 aminoácidos y dos enlaces disulfuro. Esta estructura de 188 aminoácidos, se ha demostrado más tarde ser errónea, por NIALL ( 9 ) aceptándose en la actualidad de que consta de 190 aminoácidos. Su peso molecular es de 21.500. En otras especies es más elevado, 40.000 en el cerdo y 45.000 en la vaca. El peso molecular de la hormona de crecimiento en el hombre fué descrito por LI ( 10 ).

La hormona de crecimiento de los primates se parece a la humana en muchas propiedades físicas, pero las diferencias inmunológicas aumentan a medida que nos separamos en las escalas filogenéticas. En la tabla nº 1 recogemos tomada de LI estas características fisicoquímicas, peso molecular, ph, número de residuos de cistina y las secuencias de aminoácidos de sus extremos, amino y ácido.

Con el fin de determinar si la actividad de la hormona necesita de la integridad total de la molécula, se han realizado estudios con sustancias proteolíticas y comparando el grado de digestión con la actividad conservada. Si la digestión llega a valores del 25% del nitrógeno no proteico, la actividad biológica no se modifica significativamente y si la digestión se continúa, se destruye la actividad hormonal. La pepsina destruye la actividad de la hormona bovina, porcina y ovina, pero en la humana la digestión debe alcanzar el 50% antes de que la actividad biológica disminuya significativamente. Electroforética y cromatográficamente pueden diferenciarse varias fracciones, que son similares en sus características antigénicas y en sus acciones biológicas.

Producción : La hormona de crecimiento es producida por -

las células acidófilas de la hipófisis. La hipófisis humana es rica en hormona de crecimiento y ésta resiste bien la autólisis después de la muerte. Con los métodos de extracción actuales, la cantidad de hormona obtenida, es aproximadamente del 4-10% del peso seco de la glándula. La cantidad de HGH obtenida no depende de la edad del cadáver, ya que personas de edad avanzada tienen tanta HGH, como niños en periodos de crecimiento. La HGH es separada de las glicoproteínas hipofisarias (FSH, LH, TSH) por su solubilidad en etanol y sulfato amónico, que tienen éstas. En general, hay tres tipos de extracción más usados para separar la HGH, el acético glacial, solución alcalina a pH 10 y 4:2 C y buffer acuoso cerca de pH neutro. Los métodos de extracción más usados son los de RABEN ( 11 ), LI ( 12 ), WALLACE y FERGURSON ( 13 ), ROOS, FEROLD y GEMZELL ( 14. ) y LEWIS, CHEEVER y SAAVEY ( 15 ).

La tasa de producción de HGH han sido precisadas en 0.5 mg/ día ( 35 ). El aclaramiento metabólico ha sido estudiado con experiencias utilizando el método de perfusión intravenosa continua, con HGH marcada. Los valores de aclaramiento metabólico oscilan entre 207-299 c.c./minuto ( 36 ). La velocidad de desaparición de un pool vascular de HGH es una función lineal entre 0 y 90 minutos ( 37 ). El hígado es el principal órgano de "clearance" y su afectación por cirrosis sería una de las causas de elevación de su tasa en plasma. El aclaramiento parece ser el mismo para todas las edades y sería igual en los dos sexos y parece existir una correlación significativa con la superficie corporal. La posición erecta disminuye este aclaramiento en 24% ( 38 ).

La vida media se ha calculado por inyección de HGH exógena - marcada o por desaparición de la HGH endógena en el suero cuando

do se ha destruido la hipófisis por algún método quirúrgico, en - circunstancias patológicas. La curva de desaparición de la HGH - bien sea exógena o endógena adopta un perfil pluriexponencial pudiendo apreciarse 2 o 3 pendientes. ( 39 ) Desaparece de la circulación a los 20 o 30 minutos la HGH exógena administrada. ( 40 ). Ha sido descrito que en los acromegálicos la vida media de la HGH está incrementada. ( 39 ) ( 37 ).

#### DETERMINACION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Pruebas biológicas: Dos son los métodos usados con mayor frecuencia para determinar la actividad de esta hormona respecto al estímulo de crecimiento. Uno es, el que está basado en el aumento del peso corporal en la rata hipofisectomizada. El otro es el que consiste en determinar el aumento de espesor del cartilago epifisario proximal de la tibia en la rata y ratón hipofisectomizados. Este último bioensayo es el más sensible de todos ( 16 ).

Inconvenientes de estas pruebas son su dificultad en la aplicación clínica por una parte y por otra que la respuesta se ve afectada por otros factores hormonales. También tiene el inconveniente de que no son suficientemente sensibles para revelar la presencia de HGH en líquidos orgánicos (plasma, etc.), razón por lo cual se ha recurrido a otro tipo de pruebas, más sensibles y específicas.

#### Pruebas inmunológicas

Los procedimientos que se basan en la inmunidad, para determinar HGH, son los siguientes:

1) Técnicas de precipitación: Fueron iniciadas por GREENS - PAN en 1962 ( 17 ). No han prosperado en su realización, por su falta de sensibilidad al tratar de aplicarla al suero humano.

2) Técnica de inmunolectroforesis: Este método utiliza como soporte para la electroforesis, agar o acetato de celulosa. Sin embargo esta técnica, que se muestra útil para determinar contaminantes antígenos-anticuerpos en otros sistemas, no es sensible para el ensayo en los fluidos orgánicos. ( 18 )

3) Técnica de inhibición de la hemoaglutinación: Este método con sus distintas técnicas ( 19 ) es muy útil sobre todo en la medida de las preparaciones standard de HGH, aunque se le ha encontrado desventajas por la variabilidad de los materiales, especialmente de los hemetífes de carnero y del antisuero.

4) Técnica de fijación de complemento: Con esta técnica se han logrado detectar medidas de HGH en plasma muy bajas, del orden de 0.01 microgramo y se estima como un buen método con excelente reproductividad ( 20 ).

5) Radioinmunoensayo: Esta técnica aplicada a la determinación de HGH en fluidos orgánicos, ha adquirido un notable desarrollo y una magnífica aplicación, en la investigación de la fisiología de esta hormona normal y patológica.

Este radioinmunoensayo está basado en los trabajos iniciales de BERSON y YALOW ( 21 ) realizados en la determinación radioinmunológica de insulina sobre la reacción altamente específica , entre una hormona proteica y su anticuerpo. El funda -

mento de esta técnica es sobradamente conocido ( 21 ) y no insistiremos en su exposición. La hormona de crecimiento como la insulina es un excelente antígeno y por tanto la obtención del antisuero en distintos tipos de animales ( conejos, cobayas ) consigue antisueros excelentes. La dificultad más importante que se ha presentado en el radioinmunoensayo de HGH deriva de la facilidad de degradación de la HGH marcada. Con la mejoría técnica de los procedimientos de iodación descritos por HUNTER y GREENWOOD, - con el método de la cloramina T en 1962 y 1964 ( 22, 23 ) ha supuesto un avance importante en el desarrollo de esta metódica.

La separación de la hormona marcada libre de la ligada al anticuerpo, fué realizada originalmente, por métodos electroforéticos, aunque luego se han añadido muchas modificaciones en el proceder de separación. Las técnicas más utilizadas de separación son las siguientes:

1) Electroforesis y cromatoelectroforesis ( 22, 23 ).

2) Materiales absorbentes: charcoal activado ( 24 ), resina de amberlita.

3) Digestión enzimática ( 25 ).

4) Columna de Sephadex ( 26 ).

5) Discos absorbentes ( 27 ).

6) Doble anticuerpo. Esta metódica es muy usada, ya que la separación de las fracciones libre y ligada, se desarrolla so-

bre la precipitación del sistema hormona marcada-anticuerpo, por otro anticuerpo que reacciona con el primero, aumentando de esta forma el peso molecular del complejo y haciendo que se precipite ( 28, 29 ).

Por lo amplio de su estudio no entramos en describir la variabilidad de los artefactos y errores que alteren los resultados, así como las condiciones de sensibilidad y reproductibilidad de los distintos métodos.

#### Niveles de Hormona de crecimiento

El nivel plasmático de HGH no es constante, ya que sufre oscilaciones frecuentes en el tiempo y en diversa intensidad. A veces estos picos de secreción pueden llegar a 25 ng/ ml. El nivel plasmático de HGH es un índice del equilibrio existente entre su producción y excreción por la hipófisis y la captación y metabolización a nivel celular. Los picos de secreción de HGH parece que son más frecuentes en el sexo femenino y sobre todo, a la mitad del ciclo menstrual y cuando se administran estrógenos. En el feto se han descubierto en su hipófisis HGH a la 7ª semana. La concentración en la sangre del cordón es muy alta y la tasa elevada del primer día de la vida baja muy rápidamente ( 30 ).

Es dudosa la posibilidad de ritmos endógenos de secreción análogos al de otras hormonas. Han sido descritos por QUABBE ( 31 ) niveles de HGH más elevados a última hora de la tarde, que parece que son atribuidos al inicio del sueño, periodo que como es conocido, este nivel de HGH se eleva. Si extraemos plasma -



en diversas horas del día comprobaremos, cómo existen ascensos y bajadas que son atribuidos a la infinidad de estímulos, que luego analizaremos con más detalle y que influyen la tasa hormonal. TAKEBE ( 32 ) ha descrito un ritmo circadiano de respuesta de HGH al estímulo insulínico, siendo la respuesta a este estímulo más intensa por la noche. Por ello algún autor como MACE ( 33 ) han propuesto como nivel de HGH la dosificación de ésta a los 160 minutos después de levantarse.

En la pubertad la tasa basal es más elevada que en el adulto y parece que coincidiendo con el nivel de testosterona plasmática ( 34 ).

#### MECANISMOS QUE CONTROLAN LA SECRECIÓN DE H.G.H.

La síntesis y secreción de HGH es influida por distintas hormonas y sufriendo influencias mutuas.

##### 1) Interregulación de la HGH con hormonas hipotalámicas.

Para tres hormonas hipofisarias (una de ellas la HGH), existe un doble control hipotalámico, existiendo un sistema inhibidor y otro estimulador. Esta necesidad puede ser explicada ya que estas hormonas que sufren este doble sistema de control, no tienen productos feed-back en sus tejidos "diana".

La influencia de estas estructuras cerebrales sobre la secreción de HGH fué definida a través de los siguientes hechos experimentales. Si se extirpaba la hipófisis y se colocaba ésta en otro sitio se reducía su influencia sobre el crecimiento. Si

se cortaba el tallo hipofisario o se producían lesiones en el cerebro, se originaban disminución en el crecimiento de la granulación de las células acidófilas y disminución del contenido de HGH de la hipófisis. Estas experiencias hicieron pensar que en el hipotálamo habría factores que controlaran la secreción de HGH. La primera sospecha de presencia de un estimulador hipotalámico de HGH, HGH-RF, en extractos hipotalámicos fué referida por FRANZ y colaboradores en 1962 ( 40 ). Al mismo tiempo varios investigadores demostraron la presencia de HGH-RF en extractos crudos de hipotálamo, por evidencia a la vez de aumento de liberación de HGH y aumento de su producción en cultivos hipofisarios o por depleción de la hipófisis de HGH in vivo estimulando la liberación de HGH en glándulas incubadas in vitro. DEUBEN y MEITES 1964 ( 41 ).

Estos extractos hipotalámicos fueron purificados por KRULICH ( 42 ) en la rata y comprobó como existían dos zonas, una que contenía el factor inhibidor, HGH-IF.

Todos estos trabajos de evaluación de estos factores se basaban en cambios en la liberación de HGH de hipófisis incubadas in vitro o en la depleción de HGH de la hipófisis in vivo, y realizándose la determinación de HGH por ensayo biológico.

Estas experiencias produjeron resultados discrepantes y experiencias posteriores no produjeron la depleción de HGH, tras inyectar extractos hipotalámicos. SCHALLY en 1971 ( 43 ), describió la estructura del HGH-RF, como un decapeptido cuya fórmula sería Val-His-Leu-Ser-Ala-Glu-Glu-Lis-Glu-Ala. Este decapeptido es análogo al porcino y aumentaría la HGH pero cuantificada por test biológico y no por la técnica de radioinmunoensayo.

Estudios recientes han mostrado como este decapeptido descrito por SCHALLY es inactivado por el hombre ( 44 ). Por tanto el factor estimulador hipotalámico de la HGH no ha sido descrito, hasta estos momentos.

Como ya hemos expresado, en el curso de la extracción por columna de Sephadex del HGH-RF, se obtenía también un factor inhibidor o HGH-IF que fué aislado por DHARIWALL ( 42 ). Este factor inhibiría in vitro la secreción de HGH en el lóbulo anterior hipofisario. En 1972 GUILLEMIN ( 45, 46 ) aisló el más importante principio activo y le llamó factor inhibidor de la somatotropina, SOMATOSTATINA, y lo caracterizó como un tetradecapeptido y cuya secuencia de aminoácidos sería la siguiente:

H-Ala-Gli-Cis-Lis-Asn-Phe-Phe-Trp-Lis-Thr-Phe-Thr-Ser-Cis-OH.

Esta somatostatina natural o su réplica sintética en su forma lineal o cíclica inhibiría la secreción basal o estimulada de la HGH, medida por radioinmunoensayo, así como su secreción aumentada in vitro, por fragmentos de hipófisis de acromegálicos hipofisectomizados ( 47 ).

Desde estas experiencias iniciales, se ha comprobado como la somatostatina inhibe la secreción de HGH en perros, ovejas, ratas, gatos, a los que previamente se ha estimulado con L-Dopa, insulina, etc.

La vida media de la somatostatina ha sido establecida en 4 minutos. Su mecanismo de acción se cree debido a la inhibición de la secreción de HGH directamente a nivel de las células pi-

tuitarias y distalmente a nivel de locus de AMP-c, no siendo afectada por los inhibidores de la síntesis de RNA o de la síntesis de proteínas. Han sido descritos otros efectos sobre la HGH, como inhibición de la liberación de HGH pero no de su síntesis ni de su almacenamiento. Inhibe también in vitro la secreción de TSH estimulada por la TRF ( 47 ).

#### AUTORREGULACION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

HAGEN y colaboradores han mostrado en animales ( 48 ) cómo los niveles de HGH ejercen un efecto feed-back negativo o autorregulador de la hipófisis. Evidencias similares han sido encontradas en voluntarios. Niveles elevados de HGH en estos sujetos, conseguidos tras un estímulo como el ejercicio, un segundo estímulo introducido en tandem, no produce un nivel elevado de HGH y los niveles de esta hormona caen. Este efecto no es por agotamiento sino por un efecto feed-back de la HGH sobre la propia hipófisis o sobre el hipotálamo. Quizá variaciones anormales en la sensibilidad de este mecanismo, pudieran explicar algunas situaciones clínicas, como la acromegalia.

#### RELACIONES DE LA H.G.H. CON OTRAS HORMONAS

H.G.H. y Hormonas tiroideas: La influencia de las alteraciones de la función tiroidea en los niveles de HGH basal y tras estímulo han sido estudiados muy ampliamente. En general los niveles basales en el hipotiroidismo de HGH, no presentan diferencias significativas respecto a los sujetos normales ( 49, 50 ). Otros autores ( 51 ) han comprobado niveles de producción de HGH totales, disminuidos discretamente en hipoti-

roideos. No se han encontrado tampoco alteraciones en el ritmo circadiano en el hipotiroidismo y parece como si la T-4 no fuera necesaria para estas pulsaciones ( 52 ). El test de tolerancia a la insulina produce una respuesta baja de HGH en el hipotiroidismo, respuesta que se hace normal tras opoterapia ( 49 ) así como en la respuesta a la arginina o a la arginina-insulina ( 53, 54 )

En el hipertiroidismo aumenta discretamente los niveles basales de HGH ( 55 ), sin embargo la glucosa no suprime estos valores en el hipertiroidismo no tratado, pero si éste se trata con tirostáticos la supresibilidad de la glucosa es normal y no así cuando se controla el hipertiroidismo con beta-bloqueantes. Esto hace pensar que la tiroxina mas que la adrenalina, es la responsable de la no supresibilidad de la HGH por la glucosa. Por otra parte ha sido descrita un aumento de producción de HGH en el hipertiroidismo. FINSTER ( 51 ) encontró una elevación de la producción con 1050 ng/minuto en un paciente hipertiroideo.

Otro aspecto en las relaciones hormona tiroidea -HGH, es que es posible que la HGH inhiba la síntesis de TSH, quizá tanto como la T-4. Estos hallazgos están apoyados en distintos hechos clínicos al comprobar por ejemplo en acromegálicos ( 57 ) como disminuye la captación de I-131 o de TBG. La administración de HGH en hipotiroides disminuyó los niveles plasmáticos de TSH.

Concluyendo: parece que el hipotiroidismo provoca falsos test en el estudio dinámico de estimulación de la HGH. Parece que ni la HGH ni la T-4 son capaces de promover un crecimiento eficaz aisladamente y que su actuación es conjunta ( 56 ).

Hormona de crecimiento y ACTH: La respuesta de la HGH al stress, parece independiente de la secreción de ACTH y quizás esté regulada por el factor liberador de la HGH ( 58 ). Parece que tumores productores de ACTH no alteran la secreción de HGH ( 59 )  
Pacientes con déficit aislado de HGH, muestran una respuesta de 11-hidroxi plasmáticos muy marcada, en la prueba de tolerancia a la insulina intravenosa, comparada con individuos normales. Parece como si el ACTH reemplazara parcialmente a la ausencia de HGH en los estados de hipoglucemia ( 60 ).

Hormona de crecimiento y TSH: Se conocen muy poco las relaciones HGH y TSH. En casos de déficit de TSH aislados se desarrolla un déficit de HGH secundario, pero éste es debido al hipotiroidismo secundario ( 61 ). Posiblemente la HGH exógena inhiba la secreción de TSH ( 62 ).

Hormona de crecimiento y prolactina: Existe una relación estrecha entre HGH y prolactina. Tumores productores de HGH implantados en un animal huésped causan reducción en la síntesis de prolactina en el animal ( 59 ). La similitud de la fórmula química hace que los receptores de membrana no sean capaces de distinguir entre ambas hormonas. Por otra parte la producción de prolactina es normal en ausencia de HGH ( 63 ). Embarazadas con déficit de HGH han tenido después del parto una lactancia normal ( 63 ).

Hormona de crecimiento y gonadotropinas: No existe una relación directa entre HGH y gonadotropinas. Parece que el retraso de la edad biológica y no el déficit de HGH, es el responsable de la pubertad retrasada ( 63 ).

Hormona de crecimiento y vasopresina: La vasopresina estimula la secreción de HGH y la ACTH ( 64 ). La existencia de interacciones entre vasopresina y HGH es debatida, ya que en el déficit de HGH existe una capacidad de concentración urinaria, normal. Por otra parte ha sido descrita una producción normal de HGH en la diabetes insípida.

Hormona de crecimiento y paratiroides: Diversos autores, HENEMAN ( 65 ) y PRADER ( 66 ) han confirmado las influencias entre el calcio y la HGH y el fósforo en el animal de experimentación y en el hombre. Es bien conocida como la HGH incrementa la excreción del calcio urinario. Por otra parte la reabsorción tubular de fósforo está incrementada bajo la HGH ( 67 ). El balance del calcio se hace positivo por influencia de la HGH ( 65 ). Estos cambios inducidos por la HGH son opuestos a los producidos por la hormona paratiroidea. Es razonable sospechar que la HGH puede inhibir la acción o secreción de la hormona paratiroidea.

Estudios en perros paratiroidectomizados, han comprobado un aumento de la reabsorción tubular de fósforo por la HGH, por lo que se piensa que el efecto de la HGH sobre el transporte tubular de fósforo es independiente de la inhibición de la paratiroides ( 68 ).

La HGH por su retención de fósforo, aumento de excreción de calcio urinario y aumento del calcio en la colágena, produciría hipocalcemia lo que condicionaría aumento de parathormona y aumento de reabsorción intestinal de calcio. Esto es lo que ha hecho pensar que se podría producir hiperparatiroidismo, tras administrar HGH largo tiempo.

Hormona de crecimiento y glucocorticoides: Las relaciones entre estas dos hormonas son muy importantes sobre todo las referencias clínicas de retraso de crecimiento en los niños tratados con glucocorticoides. Hay muchas referencias de pacientes tratados con esteroides y en quienes se ha estudiado la respuesta de HGH tras insulina. Los trabajos no parecen homogéneos porque la dosis de experimentación ha sido distinta y la dosis de insulina empleada también ha sido desigual. FRANTZ y colaboradores ( 69 ) encontró inhibición de la respuesta de la HGH a la insulina. Depende al parecer la respuesta de HGH de la dosis de esteroides y del tiempo de tratamiento. Por encima de 60 mg de hidrocortisona la inhibición es mayor. Otros autores ( 70 ) no han encontrado diferencias significativas comparando un grupo control con un grupo de niños asmáticos tratados con esteroides, en los niveles basales y tras estímulo de HGH. Parece que la administración de esteroides, en días alternos, suprime menos el crecimiento que la dosis diaria y los valores basales y los picos de secreción son iguales que los normales ( 71 ). La respuesta de HGH por estimulación por insulina en niños tratados con esteroides, no es suprimida ( 72 ).

Experiencias de NAKAGAWA ( 73 ) han señalado que hombres jóvenes con valores de HGH normales tras estímulo con insulina y con arginina, y a los que se les administraba dexametasona durante dos días, repiten el test y comprueban que suprime la secreción de HGH, pero no el estímulo por la insulina que permanece invariable. FRIEDMAN ( 74 ) ha suscitado este aspecto, sugiriendo reemplazar el tratamiento con esteroides por ACTH. En su experiencia el crecimiento en los niños tratados con ACTH es mucho más alto, que en los tratados con esteroides.



Se conoce muy poco de los niveles de HGH en el Addison, habiéndose encontrado discretas elevaciones no significativas de HGH basales en el Addison ( 75 ).

Hormona de crecimiento y aldosterona: Ha sido descrito la secreción de aldosterona aumentada en cinco hipopituitarismos ( 76 ). Este efecto es al parecer más marcado si recibían dosis más altas que las habituales, en el tratamiento de estos casos. Este incremento no se ha visto en normales. Parece que este incremento encontrado en los hipopituitarios es debido a la falta de ACTH que a la falta de HGH. En pacientes con déficit aislado de HGH se encuentra una secreción normal de aldosterona, tanto en situación basal, como en situación de restricción sódica.

Hormona de crecimiento y médula suprarrenal: Hay evidencia de que las catecolaminas son necesarias para una adecuada liberación y síntesis de HGH ( 77, 78 ). Autores como HERTELENDY ( 79 ) han observado que la respuesta de HGH a la arginina es inhibida por la adrenalina en corderos. Esto no ha sido confirmado en el hombre ( 79 ).

Otro grupo de autores ( 80 ) encuentran niveles de HGH ligeramente altos y respuestas exageradas a la hipoglucemia en el feocromocitoma, aunque no explican en su trabajo si los tumores productores lo son de adrenalina o de noradrenalina.

BLACKARD ( 81 ) ha encontrado reducción de HGH por estimulación con insulina, tras bloqueo alfa-adrenérgico con fentolamina y en la respuesta de HGH a la vasopresina. En este sentido se estima que la respuesta de HGH a la vasopresina puede ser media-

da por las catecolaminas.

Usando arginina se observa, que la respuesta puede ser inhibida en mujeres tras alfa-bloqueantes, pero que la respuesta a la insulina puede mejorar significativamente ( 82 ).

El efecto de los agentes betabloqueantes en la secreción de HGH fué medido por ABRAMSON ( 83 ), quien realizó la prueba de tolerancia a la insulina en voluntarios, con administración simultánea de propanolol y encontró una respuesta similar tanto con propanolol, como sin él.

Un grupo de autores, TROYER ( 84 ) han analizado el efecto del ejercicio en los niveles de HGH. Se ha comprobado un incremento de HGH, ácidos grasos libres y aumento de la frecuencia cardíaca. Si se repite con propanolol disminuye la frecuencia cardíaca y los ácidos grasos libres, pero la respuesta de HGH permanece inmodificada. El efecto pues en la HGH del ejercicio, no depende del sistema nervioso autónomo.

IMURA ( 80 ) encontró un aumento de HGH en el feocromocitoma tras infusión de propanolol. PARRA ( 85 ) encuentra que la infusión de arginina o la inyección de insulina ven mejoradas las respuestas de HGH, cuando se infunde al mismo tiempo una infusión de adrenalina en niños normales, pero no en hipopituitarios.

Resumiendo: la actividad alfa-adrenérgica estimula la liberación de HGH, mientras que el bloqueo alfa-receptor reduce la concentración de HGH. La actividad beta-adrenérgica inhibe la liberación de HGH mientras que los bloqueantes beta puede ser en algu

na circunstancia, que aumenten los niveles de HGH.

HORMONA DE CRECIMIENTO y Testosterona: Parece ser que los niveles de HGH en ayunas, no se influncian por las hormonas sexuales en condiciones normales. Con todo está descrito, que la respuesta a otros estímulos por ejemplo arginina, es mayor en la mujer que en el hombre. Esto no quiere decir que la testosterona no influncie una respuesta negativa. Ambos estrógenos y testosterona, estimulan la respuesta de HGH, aunque la influencia de los estrógenos sea mayor ( 86 ). La experiencia clínica muestra con claridad como la testosterona o sus derivados sintéticos, son mucho menos efectivos en niños con hipopituitarismo, que en los que tienen una función pituitaria normal. En este sentido se piensa que la HGH es necesaria junto a la testosterona, para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios jugando un papel permisiivo.

Hormona de crecimiento y estrógenos: Los niveles basales de HGH en las mujeres son más altos que en los hombres ( 87 ). Sin embargo en este estudio la actividad física no fué tenida en cuenta. Parece que el ejercicio en la mujer eleva más los niveles de HGH. Si a los hombres se les añade estrógenos se observa un aumento de la HGH. Esta elevación por el ejercicio fué suprimida, tras aumentar glucosa ( 88 ). La diferencia de sexo encontrados en la respuesta de HGH a distintos estímulos, fué algo menor cuando se empleaba insulina y más marcado cuando se empleaba arginina ( 89 )

En el puerperio la respuesta a la arginina fué baja, quizá por la reducción básica de estrógenos tras el parto ( 90 ). Los estrógenos protagonizan algunos efectos metabólicos de la HGH,

como es la retención de nitrógeno en pacientes no hipopituitarios. ( 91 ).

Hormona de crecimiento y progesterona: No está clara la influencia de la medroxiprogesterona en los niveles de HGH basales. Los efectos encontrados quizás sean mas debidas a la actividad glucocorticoide de este producto o la inhibición indirecta de la producción de testosterona, por inhibición de la LH ( 92 )

Hormona de crecimiento y glándula pineal: Los estudios que relacionan el crecimiento y la pineal son nuevos y parecen indicar un frenado de la HGH por dicha glándula y existe una detención del crecimiento ( 88 ). Se ha observado que a la rata a las que se le han enucleado los ojos o bulbos oftálmicos antes de la pubertad, crecen deficientemente y sus hipófisis contienen menos HGH, que las de las otras ratas no tratadas ( 88 ). Si se le somete a la anulación de ambos sentidos se observa un crecimiento muy pobre y los niveles de HGH descienden al 60% de los valores normales. En estas ratas la pinealectomia hace reversible la disminución de la concentración de HGH como consecuencia de la ceguera, pero no tienen acción sobre el descenso de HGH debido a la anosmia. Es posible que estos cambios sean debidos a la inducción pineal en la disminución en la síntesis de HGH-RF, aunque éste no esté demostrado.

HORMONA DE CRECIMIENTO e Insulina: La hipoglucemia aguda es un potente estímulo de la liberación de HGH. Sin embargo la HGH si no es a dosis muy altas, sólo causa ligera hiperglucemia en normales. Una mínima infusión de insulina 0.01 U.I. por kilo de peso y que logre disminuir la glucemia solo 10 mg % induce -

liberación de HGH ( 93 ). Esto explica que en déficit de HGH existe hipoglucemia, que se normaliza cuando se administra HGH. La diferencia con los animales del hombre, es que no existe una influencia directa de la HGH en la secreción de insulina y no ha sido probado en condiciones fisiológicas ( 94 ).

La secreción de HGH nocturna considerada como fisiológica no es suprimida por la hiperglucemia y se asocia a una disminución de la tolerancia a la glucosa. Se ha especulado sobre la existencia del efecto de la HGH sobre el metabolismo hidrocarbonado y se piensa que podría existir una doble acción hormonal: como un factor lipolítico y como un factor somatotrófico o que la HGH actuaría de una manera unívoca. En este sentido unívoco, un aumento de la HGH favorece la utilización de la grasa, cuando los hidratos de carbono son escasos y una lenta desaparición de la glucemia disminuyendo la neoglucogénesis a partir de las proteínas ( 95 ).

Hay otros autores como PRADER ( 96 ) que postulan dos efectos: un efecto antiinsulínico o diabetogénico de la HGH y que podría disminuir la efectividad de la secreción aumentada de insulina, y otro efecto mediado por la glucosa, sobre la secreción de insulina. El estudio en tejido adiposo, tras ingestión de hidratos de carbono y liberación de ácidos grasos libres, estos efectos se han comprobado que son independientes. La actividad contrainsulínica tiene una acción catabólica en la grasa (retardo de traslocación de la glucosa en el músculo y tejido adiposo, mejora de la liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo). La actividad insulin-like tiene un efecto anabólico sobre las proteínas.

La secuencia de los hechos tras dar hidratos de carbono puede ser así. En la primera y segunda hora la insulina puede actuar sólo e inducir un almacenamiento de grasa e hidratos de carbono. A partir de la segunda hora declina el nivel de glucemia y se libera HGH. En esta fase la HGH puede actuar como un agente anabólico proteico, mientras que los niveles de insulina altos inhiben la actividad de movilización de las grasas. Más tarde en la fase de hambre, puede actuar como movilizadora de grasas. Esto es explicado por LEVINE ( 97 ) a través de dos hormonas diferentes, una con efecto insulinogénico y otra como movilizadora de grasas.

En la acromegalia la insulinemia en la respuesta a la glucosa oral o a la tolbutamida intravenosa es elevada ( 98 ). Han sido descritos ( 99 ) hipersecreción de HGH como efecto paradójico en la respuesta a la glucosa oral, en acromegálicos.

La diabetes en la acromegalia se desarrolla solo en pacientes que son prediabéticos y que no compensan el efecto diabtogénico de la HGH con hiperinsulinemia ( 100 ).

En los hipopituitarios los niveles de insulina son normales o subnormales en ayunas, sin embargo la respuesta insulínica a la glucosa es perezosa y la tolerancia a la misma está disminuida ( 101 ).

Hormona de crecimiento y glucagón: Las relaciones entre ambas hormonas son contradictorias. Parece que tras el glucagón no existen cambios en la HGH ( 104 ). En otros trabajos ( 105 ) se ha demostrado un incremento de los valores de HGH en recién nacidos normales niños y adultos después de inyectar glucagón. Pare

ce que la forma en que es administrado el glucagón influye en la respuesta, si ésta es por vía intravenosa rápida estimula menos - la HGH, si es subcutánea es un potente estímulo de la HGH ( 105 )

Hormona de crecimiento y diabetes: Son clásicas las experiencias experimentales en animales y en la clínica humana de mejoría en la evolución de la retinopatía después de hipofisectomía. Esta mejoría es atribuida a la disminución de la tasa de HGH ( 106, - 107 ).

Es conocido como la HGH administrada, no sólo empeora la diabetes preexistente, sino que tiene aisladamente una clara acción diabetogénica, con intolerancia a los hidratos de carbono, hiperglucemia, glucosuria y cetosis en individuos normales. Sin embargo son precisas dosis muy altas de HGH 10-30 mg/ día para hacer - patológica la tolerancia a la glucosa ( 108 ).

La acción diabetogénica de la HGH no tiene mayor importancia en la patogénesis de la diabetes mellitus, e incluso en la diabetes de la acromegalia, como hemos referido antes. Por otra parte, han sido descritos la combinación de diabetes e hipopituitarismo ( 109 ).

En la diabetes latente no se han encontrado aumentos notables en la secreción de HGH ( 110 ), aunque no todos los autores están de acuerdo en este aspecto, ya que YDE por ejemplo ( 111 ) encuentra HGH elevada en ayunas en algunos diabéticos. Esta discrepancia es explicada porque en el trabajo de YDE, los niveles de HGH altos se encuentran en diabéticos de la madurez y no en diabéticos juveniles, Con todo han sido descritos también en dia

béticos juveniles, elevaciones de HGH en largos periodos a lo largo de 24 horas del día y con fluctuaciones intensas ( 112 ).

Han sido descritas elevaciones de HGH en los episodios hipoglucémicos ( 113 ) y en el curso de la noche en la diabetes inestable ( 114 ). Cuando existe cetosis, ésta se comporta como un estímulo análogo al stress y se eleva notablemente la HGH ( 115 ).

Efectos metabólicos y morfológicos de la hormona de crecimiento:

1) Efectos morfológicos: La hormona de crecimiento produce un crecimiento aumentado del hueso y del cartilago en animales inmaduros con epífisis abiertas. Este incremento es en longitud y anchura. En animales maduros con epífisis cerradas hay un incremento de la anchura, debido a crecimiento periosteal. También produce un crecimiento incrementado de músculos y tejido conectivo e incremento de la masa visceral.

2) Efectos metabólicos: Los efectos metabólicos de esta hormona presentan serias dificultades en su estudio por no actuar en un órgano específico y por la multiplicidad de las acciones metabólicas atribuidas, lo que precisa el ser investigadas, a través de métodos indirectos.

a) Sobre las proteínas: Influye en la síntesis de proteínas sobre todo del hueso, cartilago, músculos, hígado y otras vísceras. Produce una clara elevación del nitrógeno por aumento de la síntesis de proteínas, ya que no se ha comprobado una degradación disminuida de éstas. Existe como consecuencia de lo ante -



rior, una disminución de la urea, lo que implica que los aminoácidos no son oxidados sino convertidos en proteínas ( 65, 116 ). - Hay además un incremento del transporte de aminoácidos en la célula por fijación de la HGH que se fija al músculo. Para esta acción no es precisa la síntesis de RNA. No obstante posteriormente se produce un aumento de la síntesis de RNA y de su contenido y de la síntesis proteica mediada por este RNA. Esto lo realiza la HGH a través de una mayor actividad de la RNA-polimerasa, a diferencia de la testosterona que aumenta la actividad moldeadora del DNA.

Actúa además sobre la masa celular. Midiendo la cantidad de DNA y proteínas en biopsias musculares de hipopituitarios ( 116 ) antes y después de la terapia con HGH, se ha comprobado que existe un descenso en el número de células y en el número de núcleos comparados antes y después de la terapia. Después de tratamiento de varios meses con HGH, se encuentra un incremento de DNA, lo que se interpreta como un incremento en el número de células.

Se ha comprobado que en hipopituitarios la creatina y la creatinina descienden durante corto tiempo después de la administración de HGH. Cuando se administra largo tiempo HGH existe un claro incremento de creatinina ( 116 ). En este tipo de pacientes los niveles de aminoácidos en sangre se encuentran por debajo de lo normal, la alanina, glicina, prolina, y serina. Después de 4 días de administrar HGH la concentración en suero de estos aminoácidos es alta, salvo histidina y leucina ( 172 ). La excreción de hidroxiprolina es baja en hipopituitarios y se incrementa con la administración de HGH ( 117 ).

b) Sobre el metabolismo de las grasas: La hormona de crecimiento produce su inyección como efecto inmediato un breve descenso de la glucosa y de los ácidos grasos libres. Se trata del llamado efecto insulínico de la HGH. Una vez transcurridas 2-3 horas de la inyección el efecto ejercido sobre el tejido graso da lugar a una elevación de los ácidos grasos libres del plasma debido a lipólisis del tejido adiposo, así como un aumento en la captación de los ácidos grasos por el músculo. Transcurrido un tiempo mayor se produce una disminución de la lipogénesis en el tejido adiposo. Estos últimos efectos dependen de la síntesis de RNA ( 118, 119 )

c) Sobre el metabolismo de los hidratos de carbono: Ya hemos comentado ampliamente las relaciones entre HGH y las hormonas más importantes que intervienen en el metabolismo hidrocarbonado. A lo enunciado podemos añadir que la HGH produce un mayor incremento de la neoglucogénesis hepática, junto a una mayor producción hepática de glucosa. Existe además en el caso de déficit de HGH una disminución de la síntesis de mucopolisacáridos por la piel ( 120, 121 ).

d) Sobre el metabolismo hidroelectrolítico: La HGH produce un descenso del potasio urinario, como consecuencia de existir un balance de potasio positivo ( 122 ).

e) Sobre el metabolismo del tejido conectivo: Factor de Sulfatación. Ya hemos comentado como en el desarrollo óseo es aceptada la influencia de la HGH. La estimulación del proceso de síntesis del cartílago ha sido estudiado con azufre marcado con  $^{35}\text{S}$ . La incorporación del sulfato en el condroitinsulfato es reducida en un 70 % después de la hipofisectomía y restaurada rá-

pidamente con la administración de HGH. La HGH es inefectiva cuando se añade directamente al cartílago aislado de ratas hipofisectomizadas ( 123 ). La adición de suero de rata normal estimula la captación de sulfato por el cartílago del animal hipofisectomizado.

Estas observaciones hicieron pensar en un componente del plasma, mediador de este efecto sobre el cartílago, y se le llamó somatomedina, como estimulador directo del cartílago.

Estudios posteriores han comprobado que este factor es responsable de la síntesis del colágeno y de otras proteínas del cartílago ( 124 ). Incrementa además la síntesis de ácido ribonucleico y promueve la replicación celular. SALMON ( 125 ) encontró que el factor de sulfatación aumentaba la incorporación de uridina al RNA y timidina al DNA de cartílago de rata hipofisectomizada, señalando que las acciones del factor de sulfatación no se limitan al cartílago, sino también a la incorporación de leucina a las proteínas del músculo de ratas hipofisectomizadas.

Tiene además una acción "insulin-like" en el diafragma de rata aislado y es el mayor componente de acción insulin-like del plasma. Esta acción no puede ser neutralizada por anticuerpos antiinsulina y se la ha identificado estructuralmente aunque no biológicamente, con la actividad "insulin-like" no ~~supresible~~ ( N SILA-S ). ( 126, 127 ).

VAN WYCK ( 128 ) trabajando sobre la purificación del factor de sulfatación, señala que puede tratarse de un polipéptido de peso molecular pequeño, que no solo tiene efecto sobre la capta -

ción de sulfato en el cartílago, sino también sobre la síntesis proteica y la captación de glucosa por los tejidos.

Circula en el plasma con proteínas de alto peso molecular y es extraído del plasma con etanol y purificado por cromatografía de intercambio de iones y filtración en gel ( 129 ). Su peso molecular se cree es de 40.000 y el lugar de síntesis se supone es el hígado y más dudosamente el riñón ( 130 ).

Este factor tiene un gran interés en varios aspectos clínicos. Por ejemplo, el plasma de los pacientes hipofisectomizados, contiene pequeñas cantidades de este factor en contra de los acromegálicos. Otro aspecto muy interesante, es el síndrome descrito por LARON en 1966 ( 131 ) en niños con marcado retraso estatural y en los que se encuentran niveles elevados de HGH plasmáticos, junto a una baja actividad de factor de sulfatación. Los casos descritos por este autor, son todos judíos y parece existir un mecanismo hereditario autosómico recesivo. Tienen además de enanismo, una maduración esquelética y dental retrasada, acromicrias, genitales pequeños. Tienen tendencia a la hipoglucemia por sensibilidad a la insulina, altos niveles de ácidos grasos libres en presencia de niveles normales o elevados de HGH plasmáticos, y una baja presencia de actividad del factor de sulfatación. Los niveles de HGH están más ampliamente elevados, por la hipoglucemia inducida por la insulina o por infusión de arginina. Después de la administración de HGH humana intramuscular durante 4 días no produce aumento en el plasma de la actividad del factor de sulfatación. La patogenia básica de este síndrome no está clara, una hipótesis sugestiva es que, la HGH endógena segregada por estos pacientes sea biológicamente inactiva.

### PRUEBAS FUNCIONALES QUE ESTUDIAN LA SECRECIÓN DE H.G.H.

Es muy compleja la exploración de la hormona de crecimiento. Ya hemos visto anteriormente como la HGH le son atribuidas múltiples acciones metabólicas. Pese a su influencia clara en múltiples facetas metabólicas, la que parece esencial y necesaria, es su actuación sobre el crecimiento.

Tratamos de exponer a continuación cuáles son los factores fisiológicos y no fisiológicos descritos que influyen en la liberación de la hormona de crecimiento.

#### Factores que modifican la liberación de H.G.H.

a) Sueño: En el sueño se eleva notablemente los niveles de H.G.H. tanto en niños como en adultos. Estos niveles son reproducibles en noches distintas y se correlacionan con cambios electroencefalográficos ( 132 ). Esta elevación se justifica por el proceso de estimulación anabólica que sucede en la noche. MACE ( 133 ) utiliza la cifra de HGH a los 90 minutos del sueño, como nivel basal de esta hormona. Esta tasa de elevación no se observa pasados los 50 años.

b) Ejercicio: El ejercicio produce incrementos notables hasta 30 ng/ml., en sujetos normales ( 134, 135 ).

c) Stress: Las infecciones, fiebre, intervenciones quirúrgicas, producen incrementos notables de HGH ( 136, 58 ). Los traumatismos agudos también lo incrementan notablemente como describen SCHALCH ( 137 ).

d) Ingestión de una comida proteica: Una ingestión de una comida proteica aumenta la HGH, si la dieta es mixta puede incluso disminuir la tasa de HGH ( 138 ).

e) Venopuntura: COPINSKI ( 139 ) describió que la simple punción venosa es un factor inespecífico de liberación, dudando del efecto del estímulo que se aplica y que solo se justifica por las condiciones de stress de la prueba.

f) Obesidad: Los niños y adultos obesos, ante diversos estímulos (ejercicio, arginina, etc.) producen una liberación de HGH muy pobre ( 139 ).

g) Sexo: Las mujeres adultas presentan niveles más elevados de HGH que los varones en condiciones semejantes. Cuando las pruebas se realizan a lo largo del ciclo menstrual de la mujer, algunas mujeres señalan valores promedio de HGH más elevados en los días que se siguen a la ovulación, que en los que lo preceden. Existe pues un aumento postovulatorio ( 140 ).

En el hombre la respuesta a la arginina es más débil que en la mujer y se atribuye a los estrógenos de ésta ( 141 ).

Hoy se piensa que los niveles más altos de la mujer son debidos no a una hipersecreción constante de hormona, sino a una mayor sensibilidad a los efectos liberadores de HGH, de los diversos estímulos normales físicos y psíquicos.

h) Embarazo: En el último trimestre del embarazo se ha comprobado una respuesta reducida, progresiva, a la arginina. Esto ha

sido atribuido al exceso de cortisol libre circulante ( 142 ).

i) Factores psíquicos: La ansiedad, la excitación, los ruidos, el miedo y el ambiente influyen notablemente en la secreción de HGH, y ésto hace difícil el estudio de fisiología de la HGH en los animales de experimentación. Estos factores son los responsables de los valores elevados que se encuentran en algunos sujetos en ayunas.

#### TEST DE ESTIMULACION DE HORMONA DE CRECIMIENTO

a) Hipoglucemia insulínica: Fué introducida por ROTH ( 143 ) comprobando como la hipoglucemia condicionada por la insulina estimulaba la secreción de HGH y como la administración de glucosa suprimía este estímulo. Si la hipoglucemia se detenía bruscamente, con una inyección intravenosa de glucosa, después de haberse iniciado la liberación de HGH se comprobaba que se detenía temporalmente la liberación de HGH. A partir de este punto, los niveles de HGH en el plasma disminuyen a velocidad exponencial, con un tiempo promedio de 20-30 minutos. La administración de 2-desoxiglucosa, agente que bloquea la utilización intracelular de glucosa, produce elevaciones de la glucosa sanguínea, juntamente con un aumento de la tasa de HGH del plasma. ROMERO ( 235 ).

Un problema suscitado en esta prueba es determinar, cuál es el nivel de descenso de la glucosa, para ser eficaz. Parece que descensos entre 30-40 mg, son suficientes aunque para otros es más importante que la disminución sea rápida ( 144 ).

Es una prueba clásica a la que se acude, cuando el resto

de las pruebas más usuales, no son claras en su respuesta. Tiene como inconvenientes, el que exige una supervisión médica para su realización, la administración intravenosa muchas veces de glucosa, para obviar los síntomas molestos y alarmantes de la hipoglucemia, lo que hace que muchas veces no se pueda terminar la prueba. A esto hay que añadir la sensibilidad a la insulina que presentan los hipopituitarismos.

b) Estimulación con arginina: Fué iniciada por KNOFF y colaboradores ( 145 ) que logró elevaciones de HGH comparables al método anterior con la administración intravenosa de diversos aminoácidos. MÉRIMEE y colaboradores ( 146 ) comprobaron que este incremento era mayor en mujeres jóvenes y que el pretratamiento con estrógenos durante dos días elevaba la respuesta en relación a la anterior. Incluso se encontraron picos más altos en la fase preovulatoria.- La prueba se ha standardizado en 500 mg/ kg de peso. Influye en la respuesta la edad y el grado de madurez sexual ( 147 ). Tiene el inconveniente de que es un test largo de duración, exige una infusión prolongada y a esto se suman las diferencias de sexo ya apuntadas.

c) Estimulación con arginina-insulina secuenciales o simultáneas: La administración de arginina y luego insulina fué introducida por PENNY ( 148 ) realizando primero una infusión de arginina de 30 minutos y a los 30 minutos inyecta la insulina.

La estimulación con arginina-insulina simultáneas fué introducida por SCHWEDIE ( 149 ) administrando inicialmente 0.1 U.I./ kg de peso de Insulina, para administrar después arginina durante 30 minutos y obtener muestras plasmáticas hasta las dos horas.



Ambos factores se suman y deduce de su estudio estadístico, que la estimulación doble es superior a la conseguida por hipoglucemia insulínica, hecha aislada.

d) Test con glucagón: La administración de glucagón subcutánea a dosis de 1 mg eleva la cifra de HGH en más de 7 ng/ml, sobre todo a los 120 minutos de la inyección. Constituye una prueba cómoda sobre todo para realizar en niños pequeños ( 150, 151 ).

e) Metopirona: La estimulación de la HGH con esta sustancia fué descrita inicialmente en 1964 por HUNTER ( 152 ) que la empleó a una dosis de dos gramos intravenosa. Luego fué descrita por KUNITA ( 153 ) administrando 1.5 grs. de sustancia. Luego ha sido realizado por otros autores, DIAZ GALVEZ ( 154 ) con buenos resultados, aunque hay algún autor como SAWIN ( 155 ) en quien esta prueba no merece confianza, por sus nulos resultados.

f) Test con ACTH sintético: El ACTH sintético es otro estímulo controvertido. Para ZAHND ( 156 ) y STRAUCH ( 157 ) los estímulos de HGH conseguidos son muy significativos. En este sentido se ha sugerido que el incremento de HGH alcanzado es debido a que el stress fuera mediado por el ACTH. Otros autores, DEL GUERCIO ( 158 ) consideran la prueba como inefectiva y su efecto poco apreciable.

g) Test con prostaglandinas: La inyección intravenosa de prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) a dosis de 50-140 ng/ kg/ minuto disuelto en solución salina a un ph adecuado, aumenta la secreción de HGH, sobre todo a la dosis de 140 ng/kg, con un pico de secreción máximo entre 30 y 60 minutos ( 159 ).

h) Test con adrenalina-propranolol: El efecto de una infusión de adrenalina y propranolol simultáneas eleva la tasa de HGH por el mecanismo de una caída de cortisol plasmático ( 160, 161 ). El propranolol solo, intravenoso, eleva de manera significativa la HGH ( 162 ).

i) Test con xylitol: Una infusión de xylitol, que es un alcohol polihídrico, al 10 % en cantidad de 500 c.c. intravenoso durante 30 minutos, se obtienen niveles elevados de HGH en voluntarios. Su mecanismo se cree debido a una acción metabólica directa sobre los estimuladores hipotalámicos de la HGH ( 163 ).

j) Test con ornitina: El clorhidrato de ornitina a dosis de 25 - gra /1.73 m<sup>2</sup> en perfusión aumenta de manera clara la tasa plasmática de HGH ( 164 ).

k) Test con apomorfinas: La inyección de 0.5- 1 mg de apomorfinas subcutánea consigue elevaciones de HGH significativas ( 165 ).

m) Test con Alfa-MSH: La inyección de 0.5 mg de alfa-MSH disuelta en 1 ml de solución salina consigue también elevar claramente la tasa de HGH ( 166 ).

n) Test con ácido fusárico: La administración de ácido fusárico - ( 5-butilpicolínico ) a la dosis de 350 mg eleva en 7 ng/ml. la concentración de HGH ( 167 ).

ñ) Test con lisina-vasopresina: Esta sustancia constituye un buen estímulo de HGH para algunos autores como QUABBE ( 168 ) que en sus manos consigue aumentos significativos de HGH.

o) Test con glucosa: La administración de glucosa ha sido utilizada como un test de estimulación de HGH, consiguiendo después de administrar oralmente 1.75 grs/kg de peso de glucosa, incrementos de HGH superiores a 5 ng/ml a las 5 horas, en el 80 % de los niños estudiados por OKADA ( 169 ) y por ROTH ( 135 ).

p) Test con pirógenos: La inyección de sustancias pirógenas (Pyrogen) obtenidas de pseudomonas endotóxica, eleva notablemente la HGH a dosis de 0.5 Ug/kg intravenoso, con un incremento de 25 ng/ml. a las 2 horas de la inyección. Su efecto no está relacionado con la hipertemia ya que la etiocelanolona produce fiebre sin aumento de la HGH ( 170 ).

q) Test con betametilcolina: La inyección de esta sustancia preconizada por SOULAIRAC ( 171 ) determina un aumento de más de 10 ng/ml. Esta estimulación falla en los tumores hipofisarios ( 172 ).

Es sobradamente conocido como el retraso de crecimiento constituye un frecuente motivo de consulta médica. Esta frecuencia está en claro desacuerdo con la escasa frecuencia de déficit estatural por falta de HGH. El desarrollo del radioinmunoensayo, para la medida de la hormona de crecimiento en el plasma, ha permitido poder etiquetar estos cuadros con exactitud. Ya hemos insistido en que los niveles de hormona de crecimiento son bajos o frecuentemente indetectables en una muestra de plasma en ayunas y existe un general asentimiento de que la medida de esta hormona basal no es un método apropiado para estudiar estos déficits. De aquí han surgido toda esta larga lista de estímulos que acabamos de describir y que para algunos autores han sido calificados en orden a su complejidad o a las molestias que causan en el paciente, en test de -

"screening" y test definitivos ( 173 ).

Fué BOYD y colaboradores ( 182 ) el primer autor que estudió la estimulación de HGH con L-DOPA. Lo hizo en un grupo de parkinsonianos tratados y no tratados con esta medicación. Consiguió mediante la administración oral de este producto, aumentos significativos de los niveles plasmáticos de HGH y comprobó al mismo tiempo, como este aumento era bloqueado por la administración oral de glucosa. Desde este momento este test ha sido empleado de manera cada vez más frecuente.

Antes de discutir a la luz del examen de la bibliografía actual, el test de estimulación de HGH con L-Dopa, su aplicación en la clínica y su eficacia en relación con otros estímulos, quisiera insistir de nuevo sobre la regulación de la hormona de crecimiento. Esta consideración nos va a servir para discutir el efecto de la L-Dopa sobre la hormona de crecimiento.

La regulación de la HGH comprendería un mecanismo hormonal - regulador constituido por la HGH-RF y la HGH-IF o somatostatina y un mecanismo autorregulador de los que nos hemos ocupado anteriormente. Comprendería también un mecanismo adrenérgico constituido por las catecolaminas cerebrales y un mecanismo metabólico determinado por la influencia que ejercen sobre la HGH la glucosa, los ácidos grasos libres y los aminoácidos.

La influencia de las catecolaminas sobre la hormona de crecimiento, ha sido precisada claramente a lo largo de diversos trabajos experimentales y clínicos. Es bien conocido por estudios de histofluorescencia, la gran riqueza de catecolaminas de las es

estructuras del diencefalo y que la transmisión del impulso nervioso de las estructuras cerebrales está bajo la influencia de la no radrenalina, dopamina y serptonina ( 174 ). Asi como, que las neuronas dopaminérgicas se encuentran en la eminencia media, mien - tras que las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas se en - cuentran fuera del hipotálamo. Se han demostrado también estas a - minas, en la proximidad de los capilares del sistema portal hipo - fisario. Los fármacos que influyen sobre los depósitos cerebrales de catecolaminas (neurolépticos, reserpina, etc.) bloquean la se - creción de HGH ( 175 ).

Se ha comprobado como la administración de un beta-bloquean - te estimula la secreción de HGH e incrementa la respuesta de esta hormona a la hipoglucemia insulínica, a la arginina y al ejerci - cio físico ( 81 ). La inyección intraventricular en la rata de no radrenalina es seguida de una secreción de hormona de crecimiento ( 176 ). La administración de un bloqueante alfa-adrenérgico, blo - quea el estímulo sobre la HGH de la hipoglucemia insulínica y el de la arginina. CAMMANI ( 177 ). MASSARA ( 178 ). La administra - ción de inhibidores de la tirosin-hidroxilasa bloquea la respues - ta de la HGH a la hipoglucemia insulínica ( 177 ).

La concentración hipotalámica de dopamina y noradrenalina, - se incrementa después de administrar L-Dopa y esta administración estimularía a través de este mecanismo, la secreción de HGH. - SCHNEIDER y MCCANN ( 179 ) demostraron en cultivos de tejidos que si bien la dopamina está desprovista de efectos directos sobre la hipófisis, élla parece actuar sobre el hipotálamo, produciendo u - na descarga de LH-RH. Esta liberación sería bloqueada por los - inhibidores de los alfa-receptores, mientras que los betablo -

queantes la aumentarían considerablemente ( 180 ).

Pese a estos datos los mecanismos implicados en la regulación de la secreción de HGH no están todavía bien dilucidados y los estudios sobre el papel de estos mediadores monoaminérgicos, aportan resultados fragmentarios. La perfusión de catecolaminas no aumenta la secreción de HGH ( 81, 181 ). BOYD ( 182 ) demostró que la glucosa oral e intravenosa no bloqueaba la respuesta de HGH a la L-Dopa y esta respuesta aparecería mediada, por receptores alfa-adrenérgicos hipotalámicos y no por estimulación de glucoreceptores. Los agentes alfa-bloqueantes afectarían la secreción de HGH, independientemente de los cambios de la glucosa ( 183 ).

¿Cómo actuaría la L-Dopa?

Ya hemos señalado las grandes cantidades de dopamina que existen en la eminencia media y todos los datos anteriores harían sugerir que la L-Dopa atravesaría la barrera hematoencefálica y sería convertida en dopamina. Esta dopamina tendría probablemente una función de neurotransmisor mediante la liberación de HGH por secreción de HGH-RF ( 184, 185 ).

FRANCHIMONT ( 180 ) piensa sin embargo que las catecolaminas, no actuarían directamente sobre los núcleos productores de HGH-RF. Lo que harían sería liberar la inhibición que ejerce la zona reticular sobre la secreción de HGH y por élllo estima, que aunque las catecolaminas estarían en la respuesta de hormona de crecimiento, el efecto final sería de los mediadores colinérgicos.

Otra posibilidad es que, las catecolaminas no actuarían -

como mediadores sinápticos, sino que podrían abordar la hipófisis directamente desde la circulación periférica o a través de los va sos porta como auténticas neurohormonas ( 174 ).

También podrían actuar, como neurotransmisores, en tractos - nerviosos productores de impulsos hacia la hipófisis, sobre todo en tractos que parten del sistema límbico, que aparece como el - sistema integrador de estas aminas ( 174 ).

La L-Dopa se mostraría como una sustancia que exploraría la integridad del eje hipotálamo-hipófisis, en relación a la hormona de crecimiento.

El test de estimulación de HGH con L-Dopa ha sido estudiado en la literatura en individuos normales no demasiado profusamente.

CAVAGNINI ( 186 ) estudia esta prueba en voluntarios y en - parkinsonianos consiguiendo aumentos significativos en ambos grupos. VELARDO ( 187 ) estudia 13 normales y consigue incrementos - por encima de 6 ng/ml. en plasma y solo en un caso, obtiene un va lor menor. SAITO ( 188 ) en 6 de 10 casos consigue respuestas de HGH con picos máximos de secreción entre los 30 y los 90 minutos. LARON ( 189 ) estudia la liberación de HGH tras L-Dopa en 14 normales, en 9 de ellos el incremento alcanzado de HGH es mayor de 8 ng/ml. El pico de secreción máximo sucede entre los 30 y 60 minutos. KYTOMAKI ( 190 ) estudia 63 casos encontrando elevaciones - significativas en todos los casos de HGH. PORTER ( 191 ) encuentra respuestas de HGH en 21 de 22 voluntarios estudiados. SIMONIN ( 192 ) estudia 20 sujetos y encuentra picos de secreción más -

inconstantes y con presentación más variable que la arginina. - RAYFILED ( 193 ) en 11 sanos encuentra una respuesta de HGH media de 18.8 ng/ ml. a los 60 minutos. Esta elevación es independiente de los incrementos de glucosa, glucagón e insulina. ELKAIN ( 185 ) encuentra un pico de secreción de HGH entre los 60 y los 90 minutos y también en algún caso a los 120 minutos.

Ha sido también estudiado el estímulo con L-Dopa a distintas dosis y por distintas vías de administración.

VELARDO ( 218 ) estudia un caso de incremento nulo de HGH a una dosis determinada de L-Dopa y al incrementarla consigue una respuesta normal. EDDY ( 194 ) estudia los niveles de HGH con dosis de L-Dopa crecientes en tres días seguidos, en cantidades de 250, 500 y 1000 mg. Los niveles de HGH se elevan significativamente cada día del test, en relación con la dosis más alta. Los picos de secreción suceden entre los 60 y los 180 minutos y retornan a un valor normal a los 240 minutos.

Las infusiones intravenosas de 100 mg de L-Dopa producen niveles de HGH más altos que 1000 mgs por vía oral y los tiempos de incremento máximo suceden entre los 30 y los 60 minutos. Este estudio ha sido realizado por YOSHIMURA en 1972 ( 195 ). IMURA - ( 196 ) en 1973 tras una infusión de 100 mg de L-Dopa intravenosa en enfermedades del sistema nervioso central, consiguió un incremento de 15 ng/ ml. La administración oral de glucosa no afectó la magnitud de la respuesta de hormona de crecimiento, pero demora el pico de secreción de esta hormona.

En un intento de potenciar la actuación de la L-Dopa han -



surgido estudios en normales añadiendo a la L-Dopa un inhibidor de la dopa-decarboxilasa. La adición de este inhibidor impediría la destrucción periférica de esta sustancia y potencia en cinco veces la concentración en plasma de L-Dopa e incrementa en dos la tasa de HGH. MARS ( 197 ) concluye después del análisis de la curva de L-Dopa plasmática, que es la concentración de 400 ng/ ml., la ideal, para producir respuesta en sanos.

El nivel basal elevado de HGH impide en cierta manera la elevación de la tasa de esta hormona por la L-Dopa, a través sin duda del mecanismo de autorregulación descrito ( 48 ).

RUITON ( 198 ) ha pretendido en un esfuerzo de realizar el test de estimulación de HGH con L-Dopa de una manera más rápida, hacer solo dos tomas de sangre, basal y a los 90 minutos. Estudió 32 niños normales, un grupo de 12 con retraso de crecimiento, 4 niños con déficit parcial de HGH y 7 en quien este test se realizó de entrada. Este autor considera como normal una respuesta de incremento de 4 ng/ ml a los 90 minutos. Por debajo de 4 ng/ml. se encuentran todos los déficits parciales y totales que él estudia, y solo 4 testigos de un grupo de 26 sujetos normales.

El estudio de la glucemia simultánea en este test ha sido estudiada, por diversos autores. PORTER ( 191 ) encontró elevaciones significativas de la glucemia a los 30 minutos. RAYFIELD ( 193 ) encuentre elevaciones de la glucemia a los 30, 45, 60, 90, 120 y 180 minutos respecto a las glucemias basales. ROOT ( 199 ) encuentra también a los 30 minutos una elevación significativa de la glucemia.

Esta elevación de la glucemia recogida en la literatura coincide con una elevación de la tasa de glucagón plasmático y de insulina en los tiempos 30, 45 y 60 minutos de la curva y después de administrar la L-Dopa. ( RAYFIELD, 193 ). La explicación por la cual la L-Dopa estimula el glucagón es desconocida. Es posible que la acción liberadora del glucagón sea dopaminérgica. Se ha demostrado que la estimulación eléctrica del hipotálamo ventromedial de la rata incrementa la tasa de glucagón. La estimulación de los nervios autónomos del páncreas de perros anestesiados, dobla la secreción de glucagón de la vena pancreaticoduodenal ( 200 ). Es posible pues, que la L-Dopa actúe directamente como receptor dopaminérgico en las células alfa pancreáticas, ya que se ha visto como existen nervios colinérgicos y adrenérgicos terminales, en estas células en una gran variedad de especies animales.

Los datos de elevación de la glucemia no son encontrados por otros autores como VELARDO ( 187 ), KANSAL ( 183 ), EDDY ( 194 ) y MIMS ( 201 ).

Los valores de insulinemia no se modifican a lo largo de la prueba, para todos los autores que la han estudiado como VELARDO ( 187 ), KYTOMAKI ( 190 ), KANSAL ( 183 ), ROOT ( 199 ), e incluso a dosis crecientes de L-Dopa como EDDY ( 194 ).

La L-Dopa ha sido estudiada en relación a su influencia sobre otros parámetros hormonales distintos a la HGH.

La L-Dopa no influye en la secreción de FSH y LH, LUNDBERG ( 202 ) estudió esta secreción en parkinsonianos antes y des

pués de ser tratados con esta droga sin diferencias ostensibles - en ambos grupos. SAITO ( 188 ), PORTER ( 191 ), EDDY ( 194 ), - HAYEK ( 203 ) y MIMS ( 201 ) no encuentran alteraciones significa- tivas. BODEN ( 204 ) sin embargo encuentra una elevación del 29 % sobre el valor basal de estas hormonas.

La secreción de TSH está disminuida con la administración a- guda de L-Dopa ( 500-750 mg ) y deprime el incremento de TSH en - respuesta a la TRH en un grupo de pihotiroideos primarios estudia- dos por TSUKUI ( 205 ) y SPAULDING ( 206). En contraste con estos datos LUNDBERG ( 202 ), SAITO ( 188 ), EDDY ( 194 ), SIMONIN - ( 192 ), HAYEK ( 203 ) y MIMS ( 201 ) no encuentran alteraciones de la TSH. Estos datos se correlacionan con la observación de que la administración de L-Dopa crónicamente, no evita el desarrollo del bocio a ratas tratadas con antitiroideos, indicando que no de- be deprimir la TSH ( 205 ).

Los valores de ACTH han sido menos estudiados tras la L-Dopa. WILCOX en 1973 ( 181 ) comprueba tras la infusión de L-Dopa como - el ACTH se eleva cuatro veces sobre el basal a los 40 minutos, aun- que esta elevación no es estadísticamente significativa. SIMONIN ( 192 ) encuentra aumentos significativos de ACTH tras L-Dopa, aun- que menos que cuando utiliza hipoglucemia insulínica.

El cortisol plasmático no se modifica tras la administración de L-Dopa. Este dato es concordante en la bibliografía en los au- tores siguientes. BODEN ( 204 ), PORTER ( 191 ), EDDI ( 194 ), - MIMS ( 201 ) y FINGERHUT ( 206 ).,

WILCOX ( 181 ) consigue elevaciones de la tasa de cortisol

plasmático de 9.1 a 16.6 ng/ml., a los 20 minutos de la infusión, y a los 40 minutos a 24.7 ng/ml. Esta elevación es estadísticamente significativa, pero no descarta la posibilidad del stress que supone, una perfusión continua.

La administración de L-Dopa a mujeres con niveles altos de prolactina y galactorrea producen una clara reducción de los niveles circulantes de esta hormona. MALARKEY ( 207 ). Esta acción sería directa sobre la síntesis o liberación de prolactina a nivel hipofisario, aunque no se puede descartar la acción hipotalámica liberando el PIF (factor inhibidor de la liberación de la prolactina) y que actuaría a nivel hipofisario.

Solo hemos encontrado en la bibliografía un trabajo de MIMS ( 209 ) que estudia la secreción de HGH con L-Dopa en diabéticos, demostrando en 5 diabéticos hiperglucémicos que presentan una respuesta baja a este estímulo.

Ha sido estudiada la respuesta de HGH a la L-Dopa en obesos por diversos autores. La respuesta a este estímulo es nula para MIMS ( 201 ) ya que solo consigue respuestas de 3 ng/ ml. FINGERHUT ( 224 ) estudia 9 obesos tras L-Dopa y solo encuentra una respuesta significativa de HGH en dos casos. Incrementando la dosis de L-Dopa a 1000 mg no se modifica la respuesta. GOMEZ SANCHEZ ( 225 ) tampoco encuentra respuesta significativa en tres casos estudiados.

Todos estos autores concluyen que la L-Dopa no es un buen estímulo para la HGH en los obesos, aunque si bien es cierto que los obesos en general, muestran una respuesta inadecuada a di-

versos estímulos (hipoglucemia, stress, etc.) ( 208 ). Esta falta de respuesta no sería debida a niveles disminuidos de agentes neurotransmisores hipotalámicos, que envolverían a la regulación de HGH. Está probado que son mecanismos reguladores adrenérgicos, - los que intervienen en la regulación del hambre y la saciedad. Dosis de L-Dopa han sido descritas disminuyen el apetito y se ha comprobado una marcada reducción de HGH en plasma de ratones obesos, después de destrucción con oro del área de la saciedad, en el núcleo ventromedial ( 209, 210 ). Es posible que las neuronas hipotalámicas que sintetizan y que liberan HGH-RF inadecuadamente y en la obesidad esten alteradas, por modificaciones estructurales de los receptores de la membrana.

El test de estimulación de hormona de crecimiento con L-Dopa ha sido comparado con otros estímulos de esta hormona, por diversos autores en la literatura.

TU LIU Y TUCCI ( 211 ) han realizado un trabajo consistente en estudiar siete test de estimulación de HGH en 31 voluntarios - no obesos y sin evidencia de enfermedad endocrina. Estos estímulos fueron: hipoglucemia insulínica, L-Dopa, glucagón, ACTH, metopirona, ejercicio y sueño. Analizando los porcentajes de respuesta positiva, el mayor porcentaje corresponde a la hipoglucemia insulínica con un 87 %, con L-Dopa consigue el 81 %, igual porcentaje con glucagón, siendo los demás estímulos menos importantes en sus resultados. Con los tres estímulos descritos se consiguen efectos de estimulación de HGH estadísticamente significativos y concluyen que la L-Dopa es la que presenta mayor ventaja por sus mínimos efectos secundarios y por su posibilidad de administración oral.

LUCKE ( 212 ) estudia la secreción de HGH tras L-Dopa y también la compara con la hipoglucemia insulínica, la arginina y el sueño. Los incrementos de HGH encontrados tras L-Dopa no señalaron diferencias significativas con la arginina, ni con el consiguiente en el sueño nocturno, aunque fué más bajo que el obtenido tras hipoglucemia insulínica. Pase a ésto el número de falsos negativos con L-Dopa fué del 15 %.

PORTER ( 191 ) compara la L-Dopa con la hipoglucemia insulínica encontrando respuestas similares a las conseguidas con este estímulo, concluyendo que es una prueba cómoda, que no requiere la presencia del médico y es un buen test de "screening" y que no precisa ayuno para su realización.

WELDON ( 213 ) estudia 38 déficit estaturales no endocrinos con L-Dopa encontrando un fallo en la respuesta en el 13 % de los casos. Sin embargo con arginina encuentra un 14.8 % de fallos y con hipoglucemia insulínica el 15.4 %. Todos los pacientes con déficit de respuesta de hormona de crecimiento a la arginina e insulina, exhibieron una respuesta normal a la L-Dopa. Al contrario los pacientes con déficit de respuesta a la L-Dopa mostraron una respuesta normal a uno o a ambos de los dos estímulos. Concluye que la L-Dopa es un buen test que no requiere ninguna perfusión intravenosa, no presenta riesgo de hipoglucemia y no requiera la presencia del médico.

CHAKMAKJIAN ( 214 ) estudia 17 niños con déficit estatural y tras una evaluación endocrina hipofisaria normal realiza un test con L-Dopa, otro con arginina y otro con hipoglucemia insulínica. Con L-Dopa obtiene una respuesta positiva en 15 de 17 niños, con

un pico de secreción media de 21.3 ng/ml. El pico de secreción con arginina fué de 25.2 ng/ml. y con hipoglucemia insulínica de 21.3 ng/ml. Los dos casos que no respondieron a la L-Dopa muestran respuesta normal a la insulina. La respuesta a la arginina en estos dos falsos negativos fué normal en un caso y negativa en el otro. Este autor propone que pasados los 90 minutos no es preciso extraer más muestras cuando se utilice L-Dopa y piensa que la diversidad en la respuesta es debida a la variabilidad individual en la decarboxilación periférica y en el bajo ph. gástrico.

ROOT ( 199 ) también estudia la L-Dopa comparándola con arginina e insulina en 26 niños, dos adultos y cuatro parkinson. En 22 niños sin enfermedad pituitaria la media de los incrementos máximos de HGH fué de 11.2 ng/ml. y es recogida a los 60 minutos de la ingestión de la sustancia. Con una combinación arginina-insulina el máximo pico de secreción fué de 13.4 ng/ml. y concluyen que la L-Dopa produce respuestas comparables a la combinación arginina-insulina.

EDDY ( 215 ) estudia 21 voluntarios tratando de determinar también la respuesta de HGH a distintos estímulos. Con L-Dopa consigue respuestas positivas en el 95 % de los casos estudiados, con insulina el 90 % de los casos, con arginina el 80 %, con vasopresina el 60 % y con glugagón el 55 % de positividades de respuesta.

Como se ve por este recorrido por la literatura el test con L-Dopa supone un test de tan buen resultado para estimular la HGH, como puede serlo cualquiera de los más comunmente empleados para la estimulación de esta hormona. Hay también autores en la literatura, aunque en número más escaso que piensan que la L-Dopa no

es un buen test. GOMEZ-SANCHEZ ( 225 ) al estudiar 15 pacientes - comparando la L-Dopa con la arginina e insulina, concluye que la aplicación de esta sustancia es limitada para el estudio de la - función pituitaria.

El estudio de estimulación de HGH con L-Dopa en distintos - cuadros clínicos en patología hipotálamo-hipofisaria no ha sido apenas estudiado en la literatura, sobre todo si lo comparamos - con el gran número de estudios realizados en individuos normales.

Solo hemos podido recoger los siguientes trabajos y que co - mentamos a continuación.

LARON ( 189 ) estudia este estímulo en 15 pacientes con pato - logía hipotálamo-hipofisaria, en todos ellos encuentra valores de HGH por debajo de 5 ng/ml. PORTER ( 191 ) encuentra déficit de - HGH tras L-Dopa en un grupo de niños con patología hipotálamo-hi - pofisaria y en seis con hipofunción hipofisaria idiopática. Solo encuentra dos casos en el " borderline " de la normalidad. Estos - resultados que consigue son análogos a los conseguidos con hipo - glucemia insulínica.

GOSSELIN ( 216 ) estudió un grupo de 21 sujetos afectados de - acromegalia y de cuadros con hipofunción hipofisaria de HGH tras estímulo con L-Dopa. Estas estimulaciones fueron comparadas con las conseguidas tras hipoglucemia insulínica y arginina y apre - ció como es tan buen estímulo la L-Dopa como estos últimos.

WELDON ( 213 ) en el déficit de HGH que estudia no responde a la L-Dopa ni a la hipoglucemia insulínica ni a la arginina.



CHAKMAKJIAN ( 214 ) y ROOT ( 199 ) en los grupos de hipopituitarios que estudia, no encuentra respuesta de HGH ni a la L-Dopa ni a la hipoglucemia insulínica ni a la arginina.

Todos estos datos permiten concluir cómo no hay recogido en la literatura ningún falso positivo de L-Dopa y cómo esta prueba constituye un magnífico estímulo, para estudiar la posibilidad de déficit de HGH, en las distintas situaciones clínicas en que pueda estar comprometida la secreción de HGH.

El test con L-Dopa se ha utilizado para estudiar la acromegalia. Hay casos descritos de efecto paradójico al tratar de estimular más la HGH con L-Dopa. LUCKE ( 212 ) y CHIODINI ( 217 ) encuentran este efecto inhibidor de la L-Dopa en acromegálicos, observación que se comprueba cuando se repite el test. LJUNGGREN ( 218 ) en 12 acromegálicos, en siete desciende el nivel de HGH y no se alteró en cinco. MIMS ( 201 ) en 14 acromegálicos, en cinco se presenta un efecto supresivo. Este autor realiza una prueba de estimulación con insulina al mismo tiempo que ingiere la L-Dopa, comprobando elevaciones de la HGH cuando antes, con solo L-Dopa conseguía un descenso de ésta. Esto hace suponer que existe un diferente mecanismo de estimulación implicado, en la hipoglucemia insulínica y en el estímulo por L-Dopa. Para KRULICH ( 219 ) la L-Dopa podría inducir la liberación del factor inhibidor de la HGH. Sin embargo es difícil de aceptar que la L-Dopa se comporte en los sanos, como posible estimulador del factor liberador de la HGH y estimulante del inhibidor en los acromegálicos. LUCKE ( 212 ) piensa que este efecto supresivo podría ser debido a adenomas fuera del control hipotalámico y en un caso antes de la intervención quirúrgica encontraron estimulación de la HGH y en

cuatro, tras ser intervenidos.

El control de la regulación de la HGH en la anorexia nerviosa ha sido estudiada por NERI ( 220 ) pero aplicando hipoglucemia insulínica y arginina con resultados más bajos que los normales. En depresivos SACHAR ( 221 ) comprobó una respuesta negativa en el 77 % de los casos que estudió, sin embargo en depresivas menopáusicas ( 222 ) la respuesta fué positiva.

Algunos pacientes con anorexia nerviosa presentan a veces - síntomas clínicos como rigidez, síntomas obsesivos-compulsivos, movimientos estereotipados, parecidos al Parkinson. Por esta razón, algún autor como JOHANSON ( 223 ) ha tratado la anorexia nerviosa con L-Dopa.

## CAPITULO II

### HIPOTESIS DE TRABAJO

## H I P O T E S I S   D E   T R A B A J O

En el capítulo de introducción ya hemos descrito las múltiples acciones de la hormona de crecimiento. Pese a la variedad de influencias metabólicas, en la clínica humana la determinación de hormona de crecimiento ha supuesto un avance muy importante en la afectación hipotálamo-hipofisaria y con especial aplicación en orden a estudiar el crecimiento infantil.

El clínico desde la consecución de este avance, ha tratado de aplicar una o más pruebas dinámicas de secreción de hormona de crecimiento, que no sean complicadas en su realización, que causen pocas molestias al paciente y que sean lo suficientemente específicas, que permitan sin más, descartar una afectación en la secreción de esta hormona.

En esta línea de hechos, ya hemos estudiado por separado una serie de factores fisiológicos que estimulan la secreción de hormona de crecimiento. Estos factores fisiológicos que han sido utilizados como "screening" previos, pese a sus ventajas de sencillez, no han prosperado en el estudio de esta secreción.

En pruebas más complejas y más molestas para el paciente se han aplicado una larga lista de sustancias que estimulan la secreción de esta hormona. De ellas las de más aplicación son la insulina y la arginina. La hipoglucemia inducida por la insulina, es la prueba que produce menos respuestas falsas negativas, pero conlleva para conseguir un estímulo eficaz, molestias y riesgo en los pacientes. Por otra parte los enfermos con patología hipofisaria anterior presentan una sensibilidad a la insulina, lo que

obliga a disminuir la dosis y a guardar más precauciones.

La descripción de BOYD ( 182 ) de estimulación de la hormona de crecimiento por L-Dopa, supuso por sus ventajas, una innovación importante en este campo del diagnóstico hormonal.

Ilusionados con la simplicidad de realización de esta prueba, nos propusimos las siguientes hipótesis de trabajo:

1ª) Estudiar el test de estimulación de hormona de crecimiento con L-Dopa en un grupo de pacientes con patología hipotálamo-hipofisaria, incluyendo en este grupo a una serie de enfermos con retraso de crecimiento, supuestos afectos de alteración de secreción de esta hormona.

2ª) Comparar en los casos de déficit de secreción de hormona de crecimiento a la L-Dopa, con la hipoglucemia insulínica para comprobar la posibilidad de falsos negativos.

3ª) Previamente para aproximarnos al tema, dado lo escaso de la literatura al respecto, necesitábamos precisar algunos aspectos del estudio de este test de estimulación y para ello nos propusimos también estudiar esta prueba en un grupo de adultos y niños sanos.

4ª) Estudiar también si existen diferencias de sexo en la aplicación de este estímulo, tal como se comprueba con otros estímulos.

5ª) Comprobar si existen diferencias en la aplicación de -

este test, en algunas circunstancias patológicas frecuentes, En -  
este sentido nos propusimos estudiar esta prueba en un grupo de -  
obesos y de niños diabéticos.

6a) Estudiar si en el transcurso de esta prueba se producen -  
diferencias en el perfil de la glucemia y del cortisol plasmático.

7a) Estudiar por último, si el test con L-Dopa sufre modificaci  
ciones al añadir un alcalino, para tratar de precisar si este pro-  
ducto mejora la absorción intestinal de L-Dopa y si las respuestas  
de hormona de crecimiento, son más intensas o más precoces.

CAPITULO III

MATERIAL Y METODOS

## M A T E R I A L   Y   M E T O D O S

Hemos estudiado un total de 176 sujetos, a los cuales hemos - estudiado con el test de estimulación de hormona de crecimiento - tras L-Dopa. Este material ha sido estudiado en el Departamento de Medicina Interna, Sección de Endocrinología, de la Ciudad Sanita - ria "Virgen del Rocío". Los enfermos neurológicos pertenecen al De - partamento de Neurocirugía de la citada Ciudad Sanitaria, en donde fueron estudiados con las exploraciones electroencefalográficas, - gammagráficas y neurorradiológicas adecuadas e intervenidos. Las - causas etiológicas de los cuadros de estirpe neurológica, fueron - estudiadas histológicamente por el Departamento de Anatomía Patoló - gica de la misma Ciudad Sanitaria.

Este material estudiado se reparte de la manera siguiente:

Veintitrés adultos sanos, no obesos, sin ninguna enfermedad - endocrina.

Quince niños sanos de estatura y peso acorde con su edad cro - nológica.

Once niñas sanas de estatura y peso acordes con su edad cro - nológica.

Doce niños diabéticos.

Catorce niños y adultos obesos.

Diez niños sanos de estatura y peso acordes con su edad -



T A B L A nº 2

SUJETOS ESTUDIADOS CON EL TEST DE ESTIMULACION

DE HORMONA DE CRECIMIENTO CON L-DOPA

ADULTOS SANOS .....	23 casos
NIÑOS Y NIÑAS SANOS .....	36 casos
NIÑOS DIABETICOS .....	12 casos
OBESOS .....	14 casos
NIÑOS Y NIÑAS CON RETRASO ESTATURAL .....	28 casos
SINDROME DE SHEEHAN .....	10 casos
ACROMEGALIA .....	10 casos
CRANEOFARINGIOMA .....	7 casos
ADENOMA CROMOFORO .....	7 casos
HIPOFUNCION HIPOFISARIA ETIOLOGIA DIVERSA ..	9 casos
DIAGNOSTICOS VARIOS .....	14 casos
<u>Total</u> .....	<u>170 casos</u>

cronológica y a los que se añadió junto a la L-Dopa un alcalino.

Dieciseis niños con retraso estatural que consultaban exclusivamente por este motivo y cuya estatura estaba por debajo del tercer percentil ( Tablas: STUART y STEVENSON ).

Doce niñas con retraso estatural que consultaban exclusivamente por este motivo y cuya estatura estaba por debajo del tercer percentil ( Tablas: STUART y STEVENSON ).

Diez casos de síndrome de Sheehan.

Diez casos de acromegalia.

Siete casos de craneofaringioma.

Siete casos de adenoma cromóforo.

Nueve casos de hipofunción hipofisaria de diversa etiología y que se reparten de la manera siguiente: Tres casos de hipofunción hipofisaria idiopática, un caso de hipofunción hipofisaria por meningioma del tubérculo selar, una hipofunción hipofisaria por cordoma de base craneal, una hipofunción hipofisaria por anorexia nerviosa, una hipofunción hipofisaria por enfermedad de Hand-Schuller-Cristhian, una hipofunción hipofisaria por hipofisectomía criogénica en un síndrome de Cushing por hiperplasia nodular cortical y una hipofunción hipofisaria por hipofisectomía criogénica en un carcinoma de mama.

Catorce casos de diagnósticos varios compuesta por los -

siguientes diagnósticos: Cuatro casos de hipotiroidismo, tres casos de síndrome de Turner, un caso de pseudotumor cerebral, un caso de enfermedad de Addison, un caso de hipertiroidismo, un caso de pubertad precoz familiar, un caso de pubertad precoz de espongiblastoma, un caso de síndrome de Cushing.



ACROMEGALIA : Caso nº 1



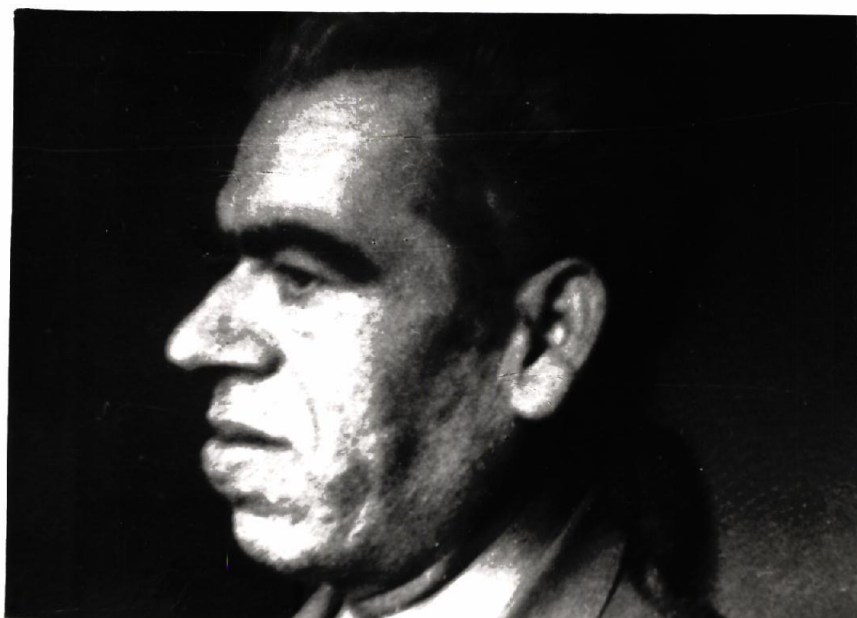


ACROMEGALIA : Caso nº 10





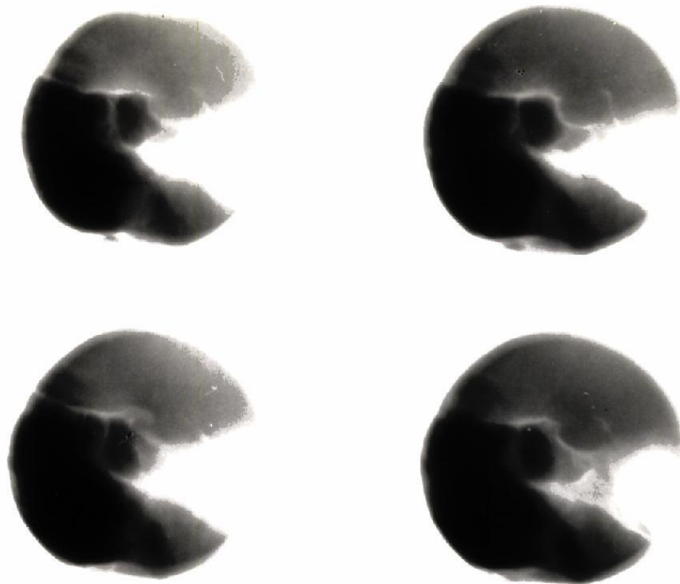
ACROMEGALIA : Caso nº 9



ACROMEGALIA : Caso nº 2



SINDROME DE SHEEHAN : Caso nº 2

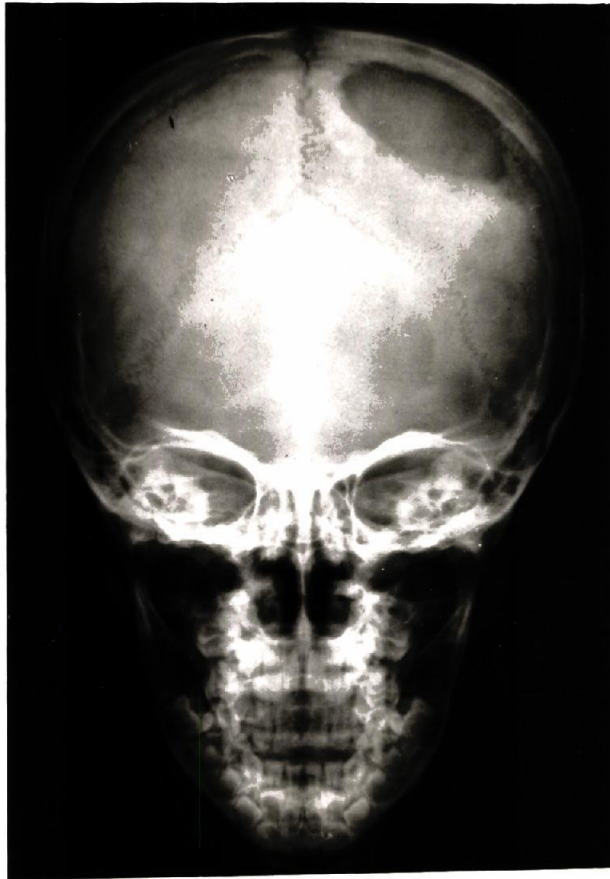


ACROMEGALIA : Tomografia de silla turca. Caso nº 9



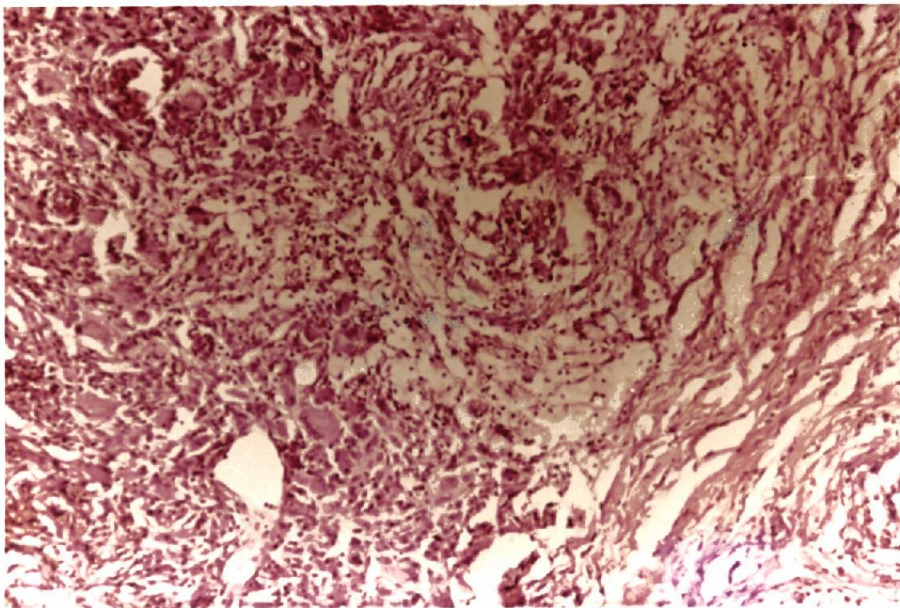
ACROMEGALIA : Craneopatia metabolica. Caso nº 2





Enfermedad de HAND-SCHULLER-CRISTHIAN

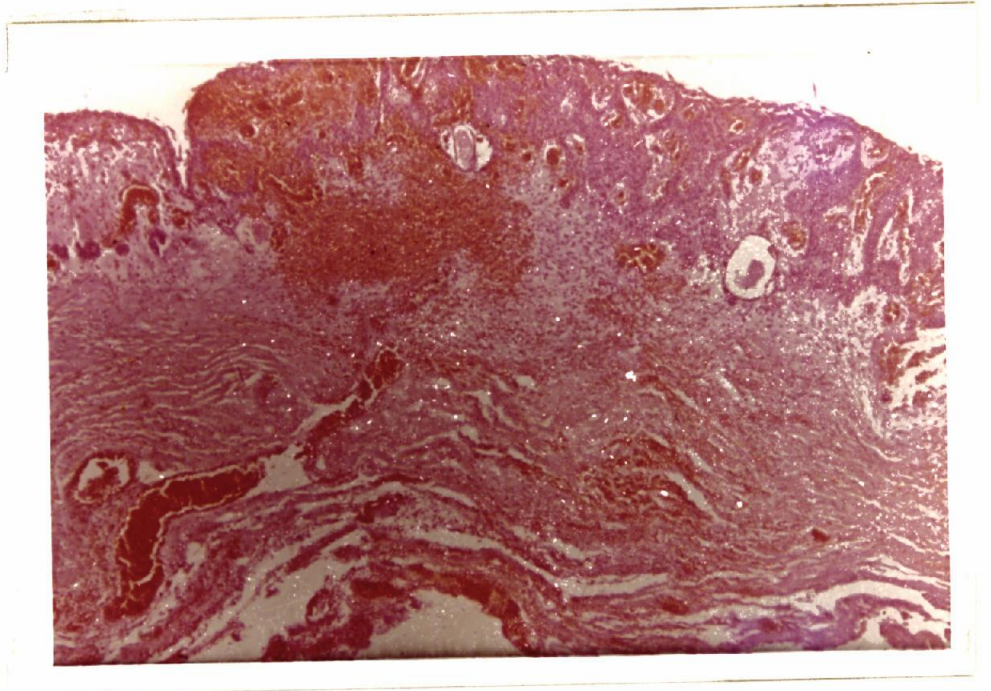
Hipofuncion hipofisaria de etiologia diversa.Caso nº 3



Biopsia osea del mismo caso ( 10 aumentos )

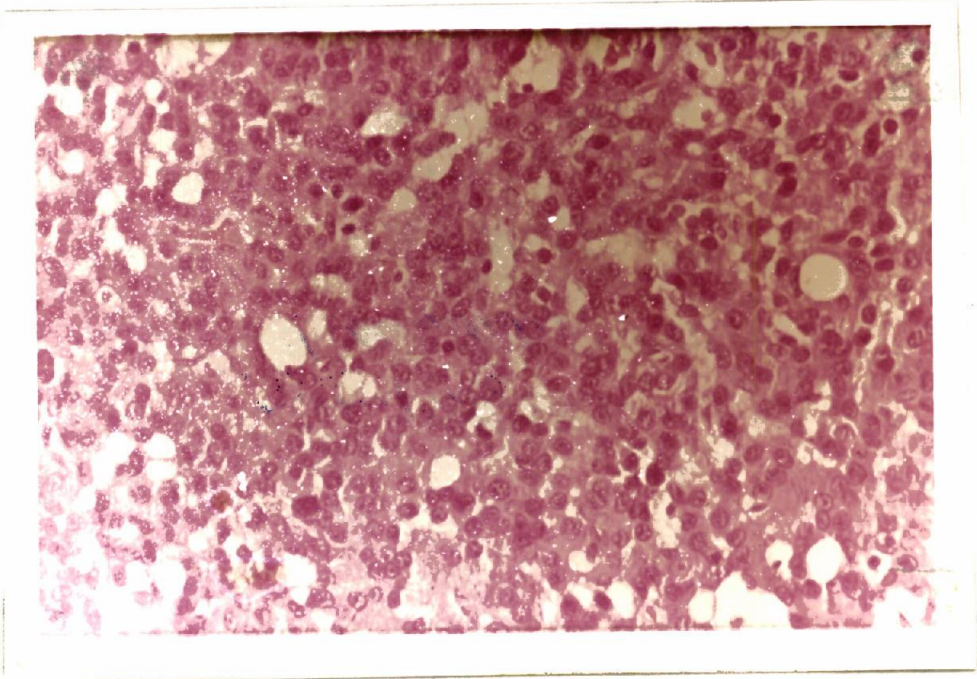


CRANIOFARINGIOMA : Caso nº 3

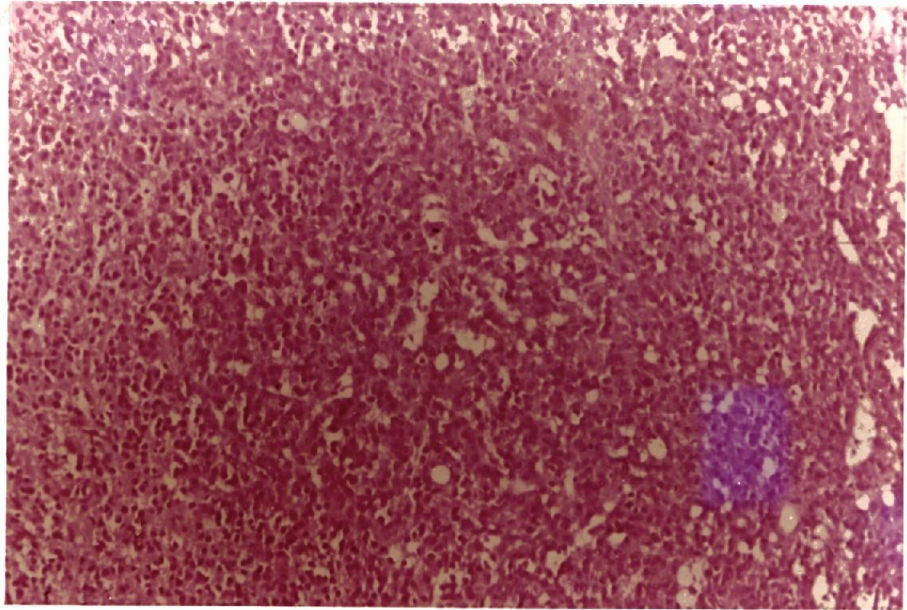




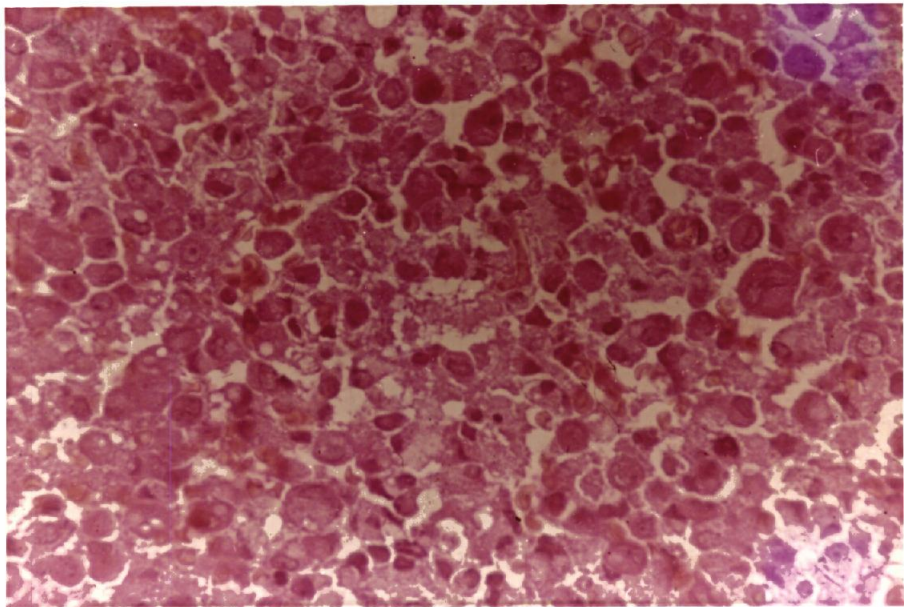
Adenoma cromofobo : Caso nº 1



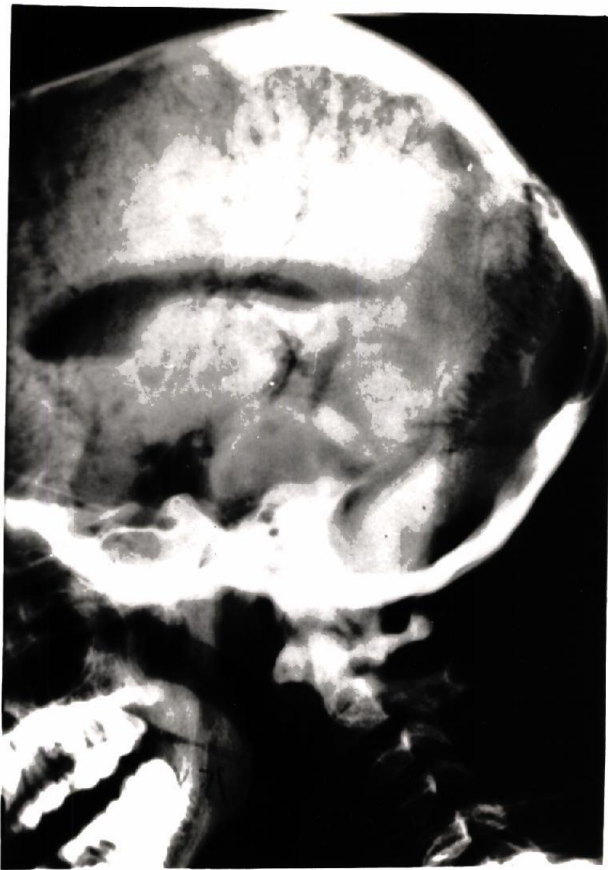
Adenoma cromofobo : Caso nº 1 ( 25 aumentos )



Adenoma cromofobo : Caso nº 1

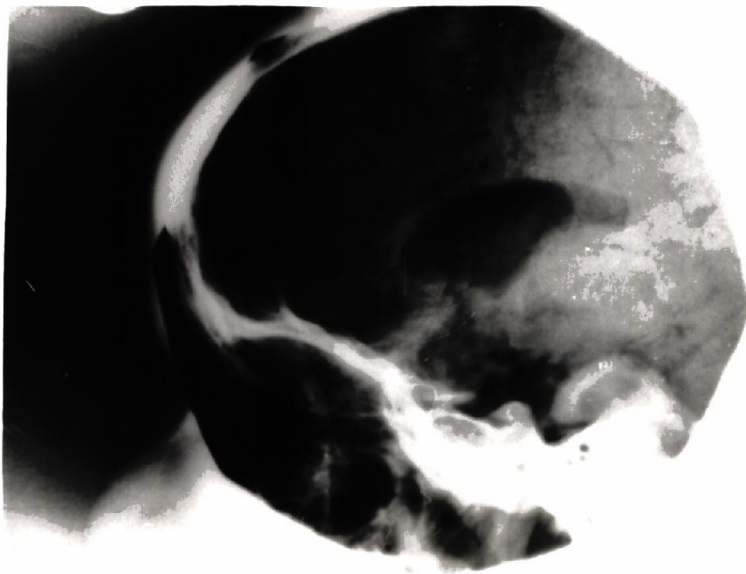


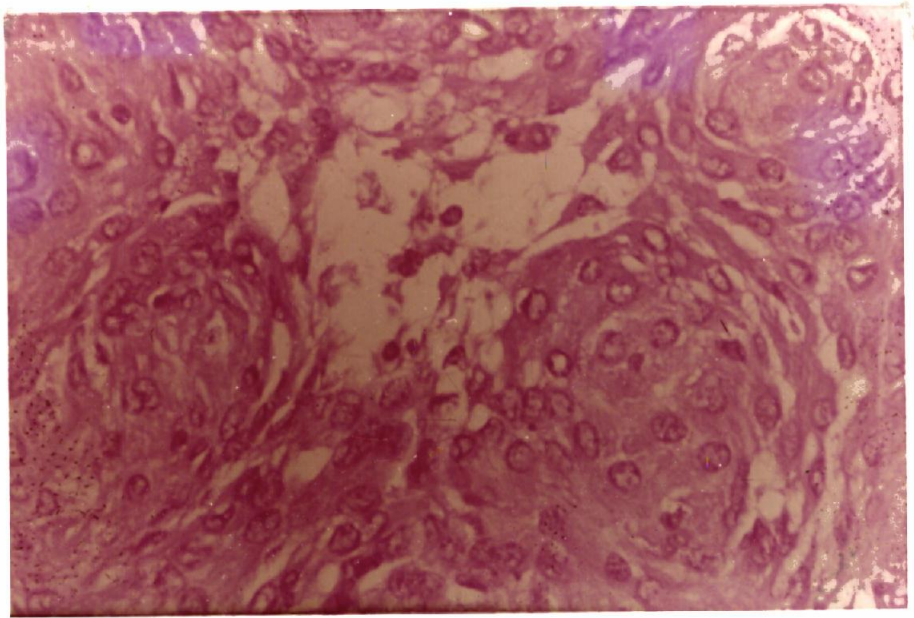
Acromegalia: Adenoma eosinofilo : Caso nº 2



NIÑO CON RETRASO ESTATURAL : Caso nº 13

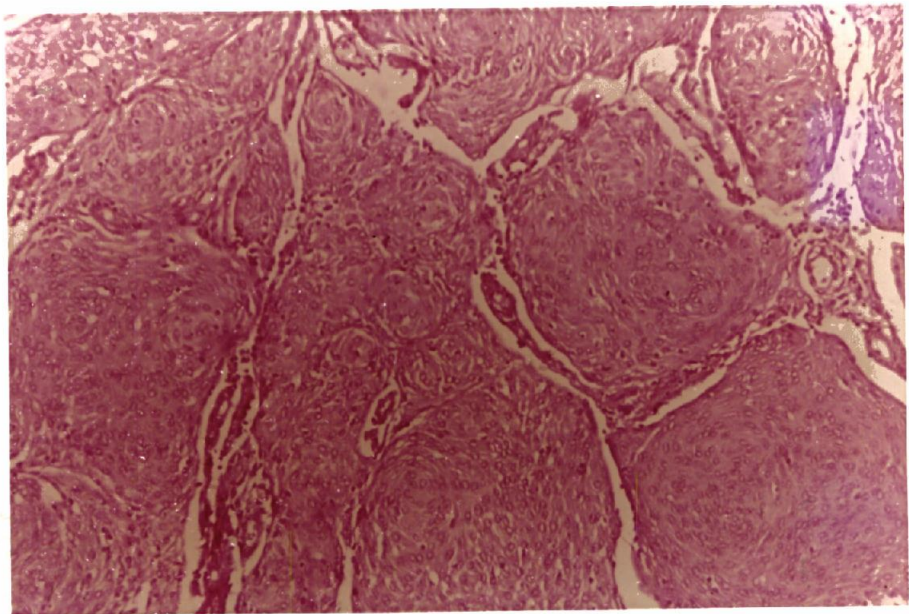
Síndrome de silla turca vacía. Neumoencefalografía





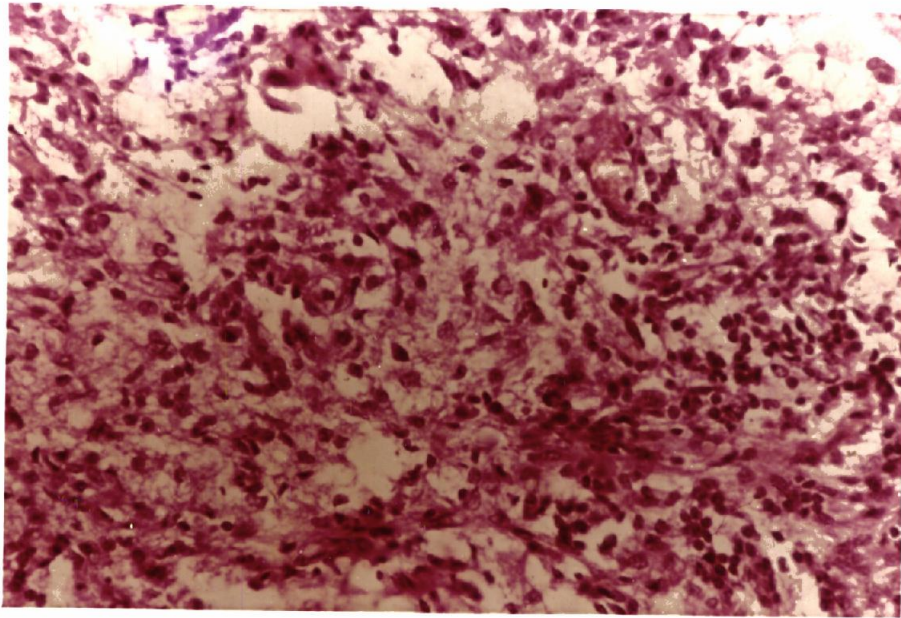
MENINGIOMA DEL TUBERCULO SELAR ( 40 aumentos )

Hipofuncion hipofisaria de etiologia diversa.Caso nº 5

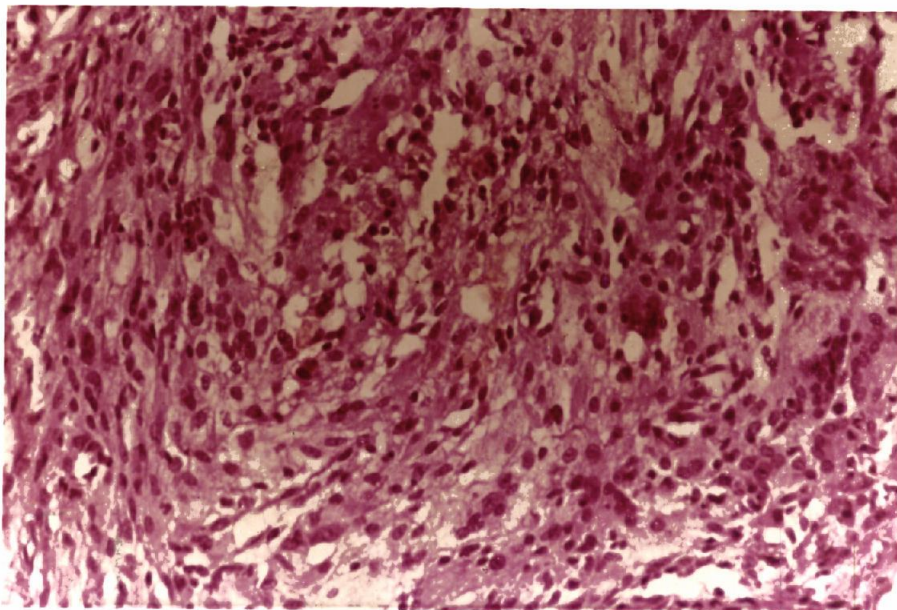


MENINGIOMA DEL TUBERCULO SELAR ( 4 aumentos )

Hipofuncion hipofisaria de etiologia diversa.Caso nº 5



Enfermedad de HAND-SCHULLER-CRISTHIAN ( 25 aumentos )  
Hipofuncion hipofisaria de diversa etiologia.Caso nº 3



Enfermedad de HAND-SCHULLER-CRISTHIAN ( 25 aumentos )  
Hipofuncion hipofisaria de diversa etiologia.Caso nº 3

## M E T O D O S

El test de estimulación de hormona de crecimiento con L-Dopa lo realizamos del modo siguiente: Se realizaba con el sujeto en ayunas, comenzando la prueba a las 8.30 de la mañana, estando el sujeto en reposo. Se tomaba una muestra de sangre venosa para determinación de glucemia y para separar plasma para determinar hormona de crecimiento. A continuación se le administraba la dosis de L-Dopa por vía oral. La dosis de L-Dopa administrada era la siguiente: 250 mg a los niños que pesaban menos de 35 kgs. y entre 500 mg y 1000 mgs. a los sujetos que sobrepasaban este peso. Posteriormente se tomaban muestras de sangre venosa a los 30-60-90-120 y 180 minutos para determinación de glucemia, hormona de crecimiento y en algunos casos para cortisol plasmático. La cantidad de plasma que se separaba para la determinación de hormona de crecimiento era de 2 ml. que se congelaba inmediatamente a - 25° C, hasta el momento de su determinación. A un grupo de pacientes se le administró junto a la L-Dopa 10 grs de una sustancia alcalina cuya composición era la siguiente: Trisilicato de magnesio 30 grs, hidróxido de aluminio desecado 20 grs, carbonato cálcico 22 grs, carbonato magnésico 13 grs, sacarosa 15 grs. Para 100 grs. del producto. Este alcalino tiene un poder de neutralización por gramo, correspondiente 163 c.c. de  $\text{ClH} \text{ N} / 10$ . La preparación de L-Dopa correspondía al producto comercial "LEDOPA" de Laboratorios Lepetit.

El test de estimulación de hormona de crecimiento por hipoglucemia insulínica se realizaba con idéntica metodología tomando muestras de sangre venosa para glucemia y hormona de crecimiento, basal, 30, 60, 90 y 120 minutos. Tras la toma basal inyectábase -



mos 0.1 U.I. de Insulina normal intravenosa, por Kg. de peso.

El test de estimulación de hormona tirotrópica con TRH se realizó con la siguiente metodología. Con el sujeto en ayunas se tomaba una muestra de sangre para extraer plasma para determinación de TSH. A continuación se inyectaba 10 microgramos/kg de peso de TRH y a continuación se realizaban extracciones de sangre venosa, para separar plasma a los 15, 30, 60 y 120 minutos.

El test de estimulación suprarrenal con tetracosáctido se realizó de la siguiente manera. Con el sujeto en ayunas y en condiciones de reposo, se tomaba una muestra de sangre venosa basal para separar plasma para determinar cortisol plasmático. A continuación se inyectaba intravenoso 0.25 mg de "SYNACTHEN". Posteriormente se extraían muestras de sangre venosa, para extraer plasma a los 30 y a los 120 minutos y determinar cortisol plasmático.

El test de reserva hipofisaria con metopirona se realizó del siguiente modo: El día 1º del test se recogía la orina de 24 horas. Los días 2º y 3º el sujeto tomaba dos comprimidos de Metopirona (Ciba-SU-4885) a las 9 de la mañana, a las 2 de la tarde, y a las 7 de la tarde. Se recogía orina de 24 horas ambos días con conservación en frío. El día 4º se recogía la orina como el día 1º

El test de estimulación suprarrenal con ACTH se realizó de la siguiente forma: El día 1º se recogía la orina de 24 horas. Los días 2º y 3º se inyectaba el paciente un vial de "Cortrofin Z" de 40 U.I., inyectándose la mitad de dicho vial, 20 U.I. intravenosa a las 9 de la mañana y 20 U.I. a las 4 de la tarde. Se

recoge la orina y se conserva en frío ambos días. El día 4º se recoge la orina igual que el día 1º.

### DETERMINACION DE HORMONA DE CRECIMIENTO

#### Reactivos utilizados:

- 1) Hormona de crecimiento standard (Controlada por el Instituto de Fisiología Clínica del CNR, Pisa, Italia).
- 2) Hormona de crecimiento marcada con I-125 (Producida por el Centro de Investigación Nuclear Radioisotópico de Saluggia, Italia).
- 3) Antisuero anti-hormona de crecimiento, obtenido de cobayas
- 4) Antisuero precipitante.
- 5) Tampón borato 0.13 M. ph= 8.4, a 0.5 de BSA.
- 6) Seroalbúmina humana.

#### Preparación de los componentes

- 1) Hormona de crecimiento standard. En el momento de su uso, se le añaden 2 ml. de agua bidestilada. La solución obtenida contiene 10 ng/ml.

- 2) Hormona de crecimiento marcada con I-125. En el momento -

de su uso se le añaden 10 ml. de agua bidestilada. Cada frasco - contiene cantidad suficiente para 100 tubos problema.

3) Antisuero anti-hormona de crecimiento. Se le añaden 10 ml de agua bidestilada.

4) Antisuero precipitante. Se le añade 10 ml. de agua bides- tilada.

5) La mezcla tampón borato es disuelta en 200 ml. de agua - bidestilada.

6) Seroalbúmina humana. Se le añaden 10 ml. de agua bidesti- lada. La adición de esta solución en todos los tubos, permite dis- minuir la variación de la tasa de proteínas, entre los tubos de - la curva standard y las muestras de los sueros a dosificar.

Preparación de los tubos standards: Por disoluciones sucesivas a partir de la solución madre ( 10 ng/ ml.) preparada previamente - se obtienen los standards a 0.5, 1.25, 2.5, 5.0 y 10 ng/ml según el esquema siguiente:

- 1) 1 ml. de la solución standard = St5 ( 10 ng/ml.)
- 2) 1 ml. de la solución St5 + 1 ml tampón= St4 ( 5 ng/ml.)
- 3) 1 ml. de la solución St4 + 1 ml tampón= St3 ( 2.5 ng/ml.)
- 4) 1 ml. de la solución St3 + 1 ml tampón= St2 ( 1.25 ng/ml)

5) 1 ml. de la solución St2 + 1 ml tampón= St1 ( 0.5 ng/ml).

Preparación del medio de incubación: La dosificación precisa los grupos de tubos siguientes:

Grupo T para determinación de la actividad total.

Grupo B para la determinación de la actividad inespecífica - (Esta actividad inespecífica debe ser inferior al 3 % de las cuentas de la actividad total T ).

Grupo O para el punto 0 de la curva y la determinación de la capacidad de ligazón.

Grupo St1, St2, St3, St4 y St5.

Grupos Sx para los sueros a dosificar diluidos a la tercera parte.

Los reactivos se reparten del modo siguiente:

Grupo de tubos	Volumen ml tampón	Volumen ml. de suero o standard	Volumen ml. antisuero anti-HGH	Volumen ml. seroalbúmina
.....	.....	.....	.....	.....
T	--	--	--	--
.....	.....	.....	.....	.....
B	0.2 ml	--	--	0.1 ml.
.....	.....	.....	.....	.....
O	0.1 ml	--	0.1 ml.	0.1 ml.
.....	.....	.....	.....	.....
St1 a St5	--	0.1 ml.	0.1 ml.	0.1 ml.
.....	.....	.....	.....	.....
Problema	--	0.1 ml.	0.1 ml.	0.1 ml.
.....	.....	.....	.....	.....

Se mezclan el contenido de los tubos y se ponen en incubación a 37° C durante 6 horas. A continuación se pipetea en todos los tubos 0.1 ml. de hormona de crecimiento marcada; se mezcla de nuevo y se deja incubar a 37 ° C durante 18 horas. A continuación se pipetean en todos los tubos salvo dos del grupo T, 0.1 ml. de la solución de antisuero precipitante. Se mezcla el contenido de cada tubo y se deja incubar a 37 ° C durante 1 hora.

Para separar la hormona de crecimiento ligada de la libre - se realizó lo siguiente:

1) Se centrifugan todos los tubos (salvo los del grupo T) a 1.500 - 2.000 g durante 10 minutos a temperatura ambiente.

2) Se aspiró el sobranadante.

3) Se añadió a todos los tubos (salvo dos del grupo T) 0.5 ml. de tampón borato.

4) Se centrifugaron los tubos (salvo del grupo T) a 1.500-2.000 g durante 10 minutos a temperatura ambiente.

5) Se aspiró el sobranadante.

6) Se mide la radioactividad de todos los tubos comenzando - por los del grupo T.

Para calcular y trazar la curva standard se evaluó la capacidad de ligazón del sistema, efectuando la media de los contajes obtenidos por el punto cero de los contajes obtenidos por la -

actividad total:

$$( B / T ) \circ \% = \frac{\text{Media de los contajes punto cero}}{\text{Media de los contajes actividad total}} \times \%$$

Los resultados son expresados en porcentaje de actividad ligada con referencia al punto cero. La curva standard se construye llevando los valores obtenidos por los standards de hormona de crecimiento ( expresados en % ), en función de la cantidad de hormona de crecimiento de cada standard ( expresados en ng/ tubo ), sobre papel milimetrado. Sobre esta curva, se lee directamente las cantidades de hormona de crecimiento contenida en 0.1 ml. de plasma dosificado. Se multiplicó por 10, para obtener la concentración de los niveles de hormona de crecimiento por ml. de plasma.

La determinación de la glucemia se realizó por el método de la glucosa-oxidasa ( Kit Boehringer para determinación de la glucemia ).

La determinación de tiroxina plasmática ( T-4 ) se realizó por técnica de unión competitiva, con reactivos de Mallinckrodt ( 233 ).

El test de T-3 fué realizado por técnica de unión competitiva con reactivos suministrados por Mallinckrodt ( Res-O-Mat ) ( 234-226 ).

La determinación de TSH por radioinmunoensayo se realizó por la técnica del doble anticuerpo, con reactivos suministrados por

Pharmacia Diagnostic AB, Upsala, Suecia. Esta técnica permite unos límites mínimos de detección de 1.5 micro U./ml ( 227 ).

La determinación de 17-cetosteroides totales se realizó mediante una variante del método de Dreker aplicando a la lectura final la fórmula de Allen ( 228 ).

La determinación de 17-hidroxicorticoides se realizó mediante una modificación de Serrera al método de Reddy ( 229 ).

La determinación de estrógenos totales y su fraccionamiento en estrona, estradiol y estriol, se realizó mediante la técnica de Brown ( 230 ).

La determinación de cortisol plasmático se realizó mediante una variante de la técnica de Mattingly ( 231 ).

La determinación de FSH y LH por radioinmunoensayo se realizó por el método del doble anticuerpo con reactivos suministrados por la asociación CEA-IRE-SORIN. El límite mínimo de detección por este método es de 0.5 ng/ml. ( 232 ).

I N S T R U M E N T A L

Para el cálculo estadístico se ha utilizado un computador -  
HEWLET- PACKARD con un programa adecuado.

Se ha utilizado para la medida de radioactividad de los tu -  
bos un contador de centelleo PICKER NUCLEAR con cristal de dos -  
pulgadas de ioduro de sodio, con capacidad para 100 muestras y -  
con salida de datos en teletipo.



C A P I T U L O   I V

P R O T O C O L O S

TABLA nº 3

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN ADULTOS SANOS

Nº casos= 23

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Dosis de L-Dopa en mgs</u>
1	RBR	H	24	500
2	SDB	H	26	500
3	RAJ	V	35	1000
4	FVR	V	30	1000
5	CTE	H	27	500
6	ISV	H	23	500
7	IRR	H	32	1000
8	JRM	H	30	500
9	APG	V	19	500
10	AMJ	H	37	500
11	JMS	H	20	500
12	AMC	V	47	1000
13	DMF	H	27	1000
14	CGR	H	32	500
15	CGP	V	40	1000
16	RCG	H	19	500
17	GGM	H	30	500
18	RGS	V	19	500
19	JGP	V	25	500
20	PGR	H	30	500
21	RGC	H	25	1000
22	FCG	V	31	1000
23	JCJ	H	41	500

X 29.0 años

7.2 ..

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN ADULTOS SANOS

<u>Caso</u>	<u>Curva de glucemia</u>						Glucemia= mg %
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	
1	96	98	96	90	100	108	
2	70	82	70	76	72	72	
3	84	104	80	92	80	88	
4	72	104	60	68	74	76	
5	80	120	118	72	52	-	
6	88	88	84	92	96	110	
7	104	96	88	92	84	88	
8	82	84	86	82	84	82	
9	82	90	104	-	-	-	
10	80	88	88	88	80	100	
11	80	72	72	72	76	72	
12	84	88	84	84	84	88	
13	76	76	80	80	124	86	
14	80	80	110	114	96	90	
15	88	88	100	96	96	104	
16	54	50	62	64	62	68	
17	80	80	80	80	80	80	
18	80	88	94	94	84	82	
19	88	84	84	84	84	88	
20	84	80	84	88	90	92	
21	76	92	60	86	76	76	
22	64	96	104	68	74	64	
23	74	74	94	80	80	88	

$\bar{X}$  80.2 87.0 86.3 83.4 83.0 86.3

**6** 9.8 13.0 15.0 10.7 14.3 11.4

Error

tipico 0.06 0.05 0.08 0.05 0.08 0.05

Valor t 2.016 1.540 1.08 0.766 1.620

(test Student)

p<0.05 p<0.10 p<0.15 p<0.25 p<0.10

grafico 1

Curva de glucemia tras L-Dopa en 23 adultos

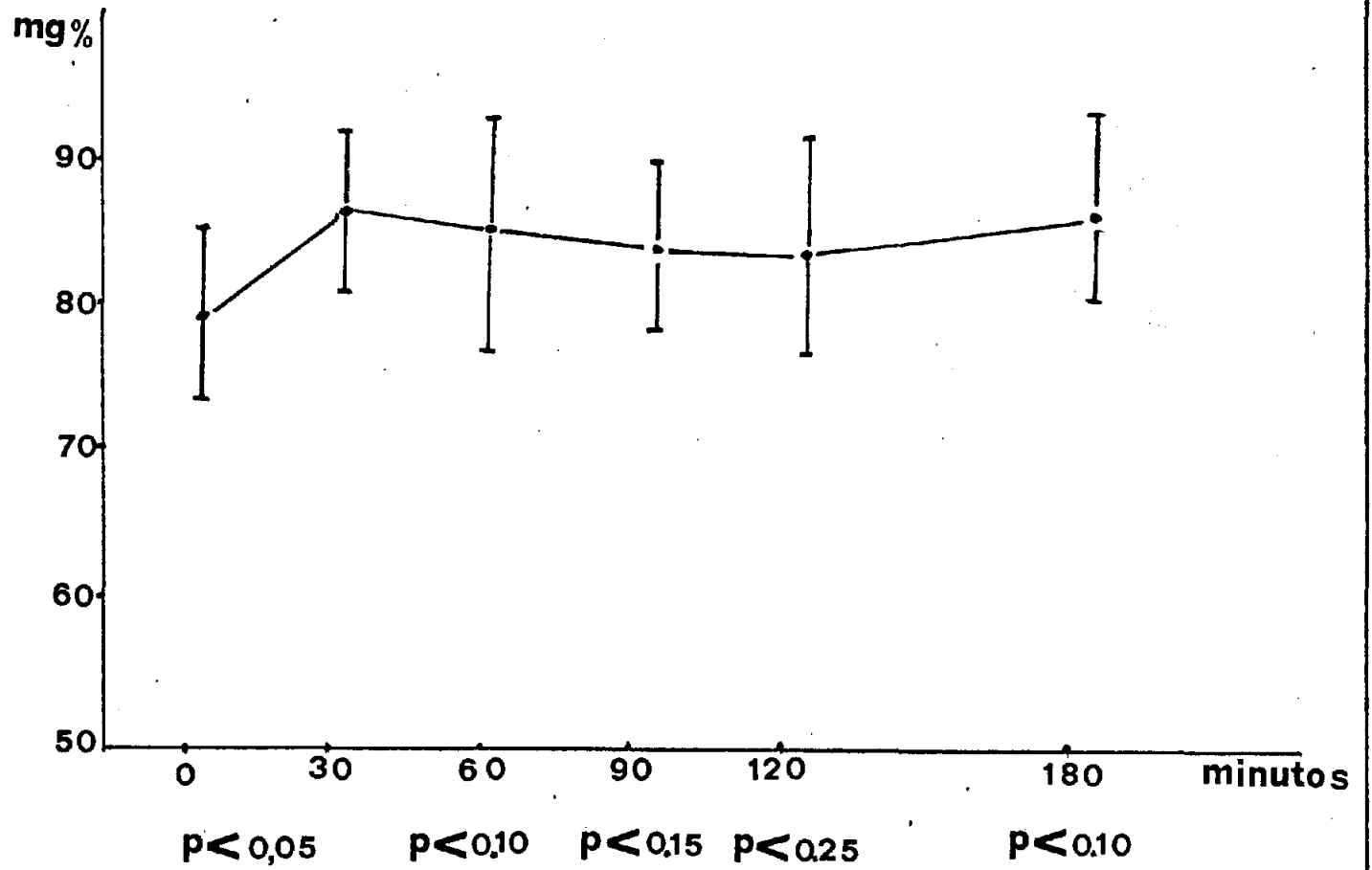


TABLA nº 5

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN ADULTOS SANOS

Caso	Curva de H.G.H. - GHG = ng/ml.						Incremento maximo GHG	Tiempo incr.max.
	0'	30'	60'	90'	120'	180'		
1	0.3	15.3	26.6	13.6	2.1	1.2	25.3	60 min.
2	2.7	1.4	10.0	8.5	1.6	0.5	8.3	60 ..
3	1.4	1.4	1.4	8.1	16.1	5.0	13.7	120 ..
4	1.9	4.9	26.0	12.0	4.0	2.2	24.1	60 ..
5	0.7	2.1	4.0	17.0	0.8	-	16.3	90 ..
6	0.8	7.4	5.3	1.4	1.7	0.6	7.0	30 ..
7	1.3	3.2	1.2	6.6	8.0	1.2	6.7	120 ..
8	0.8	1.7	4.9	13.1	5.9	1.2	12.3	90 ..
9	1.3	9.8	26.8	-	-	-	25.5	60 ..
10	0.6	1.8	11.1	7.8	2.7	1.5	10.5	60 ..
11	2.0	2.0	27.0	8.0	2.0	2.0	25.0	60 ..
12	2.6	3.8	5.3	9.6	13.4	4.6	11.0	90 ..
13	1.2	0.7	0.3	9.5	5.0	3.0	8.3	90 ..
14	2.7	3.6	8.8	14.7	13.4	4.6	11.0	90 ..
15	2.5	16.6	12.5	10.7	9.7	1.4	14.1	30 ..
16	3.1	15.4	8.2	8.9	9.9	10.6	12.3	30 ..
17	5.1	3.9	2.1	19.8	17.4	10.3	14.7	90 ..
18	2.7	24.2	37.2	31.5	19.1	1.5	24.5	60 ..
19	0.7	4.3	9.5	2.5	1.0	0.8	8.8	60 ..
20	0.3	1.2	2.2	0.2	9.5	1.5	9.0	120 ..
21	1.6	1.9	17.2	14.4	8.7	2.1	15.6	60 ..
22	0.7	2.5	38.0	33.0	19.8	2.9	37.3	60 ..
23	4.3	6.0	12.0	36.1	7.6	7.6	31.8	90 ..
$\bar{X}$	1.79	5.87	12.93	13.04	8.16	3.13	16.2	
$\sigma$	1.23	6.08	11.36	9.38	6.02	2.91	8.39	

Grafico 2

ESTIMULACION DE HGH CON L-DOPA

23 ADULTOS

CURVA DE HGH

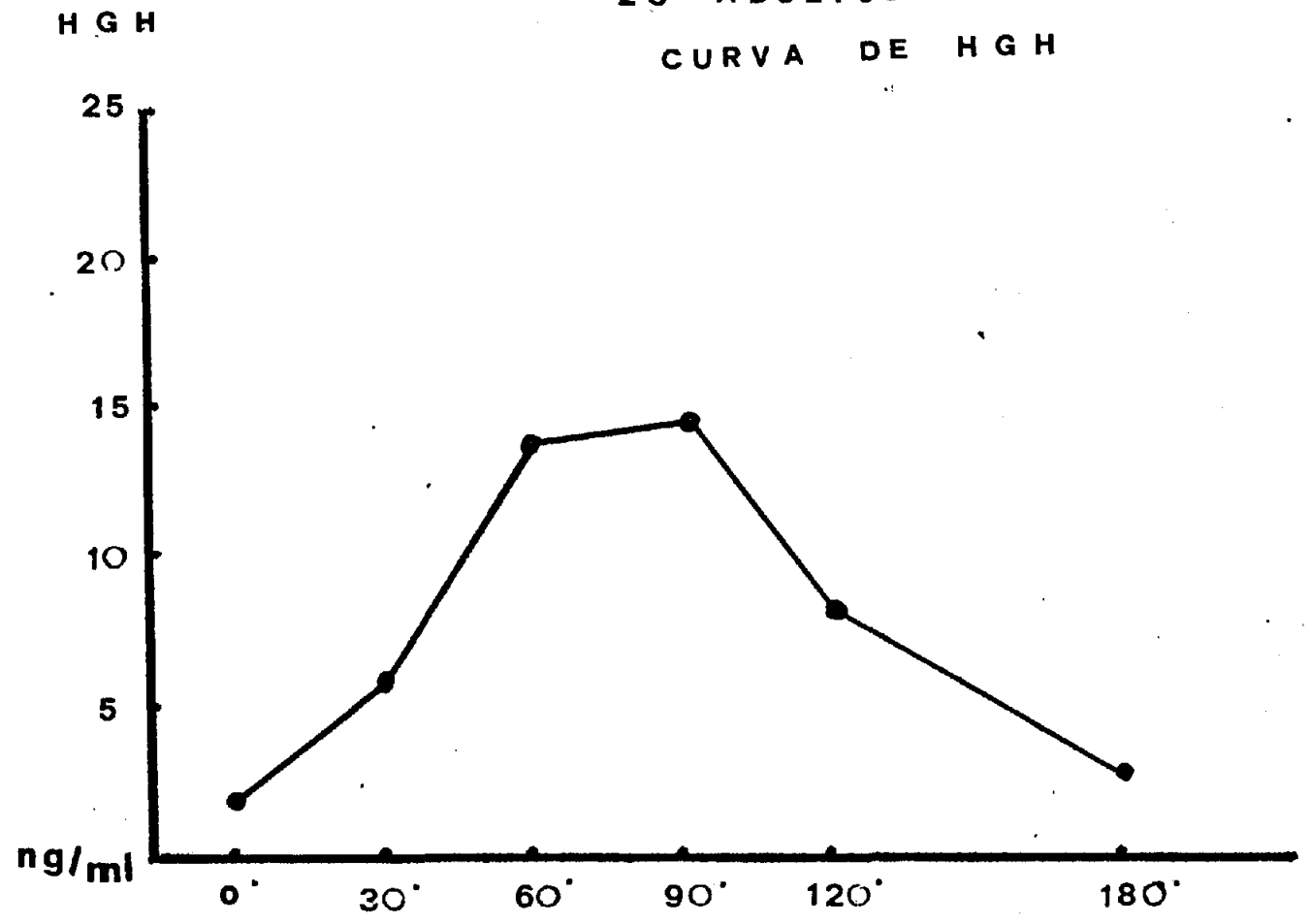


grafico 3

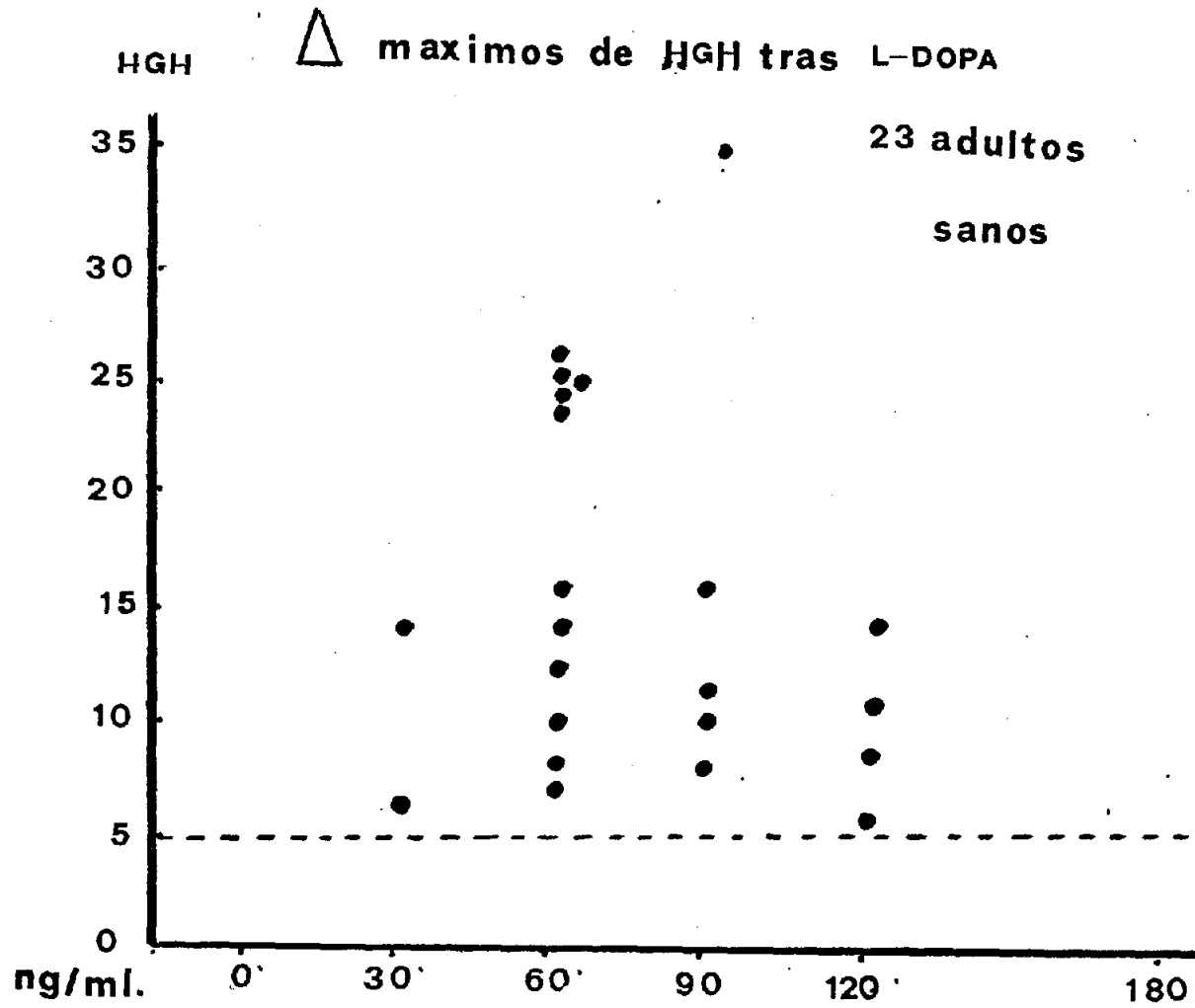


TABLA nº 6

Estudio comparativo estadístico entre utilizar dosis distintas de L-Dopa, como estímulo de H.G.H. en un grupo de adultos sanos.-

<u>L-Dopa</u>	<u>1000 mqs.</u>	<u>500 mqs</u>
$\bar{X}$	15.8 ng / ml.	16.5 ng / ml.
$\sigma$	8.7 ng / ml.	6.5 ng / ml.

$$t = .187165$$

$$p > 0.40$$



TABLA nº 7

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN ADULTOS SANOS

CURVA DE CORTISOL PLASMATICO

<u>Caso</u>	Cortisol= gammas %ml plasma					
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>
1	14.0	13.6	12.0	16.3	13.3	12.0
2	7.0	8.0	7.0	8.5	9.0	8.5
3	18.5	16.5	16.0	16.0	16.0	14.0
4	17.0	20.0	25.5	29.0	27.0	19.0
5	25.0	21.0	19.0	15.0	16.0	15.0
6	25.0	21.0	19.0	15.0	16.0	15.0
7	8.7	8.2	10.6	8.7	8.7	10.0
$\bar{X}$	16.22	15.25	16.3	15.92	15.28	13.07
$\sigma$	6.12	5.41	6.05	6.36	5.70	3.15
Error tipico	2.31	2.04	2.28	2.40	2.15	1.20
Varianza	37.5	29.3	36.6	40.5	32.5	10.1
Valor T (Student)		0.23	0.07	0.02	0.21	1.04
p		> 0.40	> 0.45	> 0.48	> 0.40	> 0.15

TABLA nº 8

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN NIÑOS SANOS

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Edad</u>	<u>Dosis de L-Dopa en mgs.</u>
1	CVR	15	500
2	JSD	12	500
3	RRCh	8	250
4	JRL	12	250
5	FPP	9	500
6	JFOC	12	250
7	FJOB	13	250
8	JMV	11	250
9	JHR	12	500
10	FCM	13	500
11	MCH	15	500
12	JJAV	7	250
13	AAV	7	250
14	MOS	12	250
15	MGM	9	250

$\bar{X}$  11.13 años

$\sigma$  2.49 ..

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN NIÑOS SANOS

Curva de glucemia

Glucemia mg %

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>
1	80	76	100	80	84	88
2	80	84	88	96	88	-
3	100	96	124	98	100	114
4	70	70	72	72	74	68
5	76	76	100	92	80	80
6	72	68	72	68	64	74
7	60	72	56	64	68	74
8	78	80	82	92	92	92
9	86	94	84	80	84	76
10	82	84	86	86	82	84
11	68	70	72	70	80	78
12	76	76	80	84	80	88
13	82	96	82	88	112	88
14	-	-	-	-	-	-
15	74	74	88	100	96	102
$\bar{x}$	77.4	79.7	77.5	83.5	84.5	85.0
$\sigma$	8.9	9.3	26.1	11.2	12.1	12.0
<u>Error</u>	2.43	2.52	7.00	3.00	3.24	3.34
<u>tipico</u>						

TABLA nº 10

ESTIMULACION CON L-DOPA DE H.G.H. EN NIÑOS SANOS

Caso	Curva de H. G. H.						HGH= ng/ml.plasma	
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	Incremento maximo HGH	Tiempo incr.max.
1	8.9	10.7	17.7	17.1	11.4	6.3	8.2	60 minutos
2	0.3	0.6	0.4	8.5	0.7	-	8.2	90 ..
3	0.5	0.6	3.2	8.0	0.9	4.2	7.5	90 ..
4	1.2	1.0	0.8	0.7	9.3	2.7	8.1	120 ..
5	7.7	8.6	35.0	24.0	3.3	4.0	27.3	60 ..
6	0.6	0.8	11.4	11.4	3.5	1.6	10.8	60 ..
7	0.1	0.9	5.9	0.6	0.4	0.3	5.8	60 ..
8	6.6	18.2	10.1	4.4	2.5	1.4	12.2	60 ..
9	12.0	18.3	34.7	3.9	1.0	0.9	22.7	60 ..
10	2.1	6.9	2.4	1.3	0.2	2.6	4.8	30 ..
11	1.3	8.1	3.3	2.5	1.5	1.0	6.8	30 ..
12	1.5	1.8	11.5	1.8	1.7	1.7	10.0	60 ..
13	0.6	12.8	9.3	5.4	2.9	1.6	12.6	30 ..
14	11.0	40.0	22.0	8.6	6.5	1.0	29.0	30 ..
15	2.0	1.7	0.4	9.6	3.1	1.5	7.6	90 ..
$\bar{X}$	3.76	8.66	11.40	7.18	3.26	2.20	12.1	
<b>6</b>	4.08	10.36	11.15	6.33	3.20	1.57	5.6	

TABLA nº 11

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN NIÑAS SANAS

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Edad</u>	<u>Dosis L-Dopa en mgs</u>
1	MTE	12	500
2	ERP	7	250
3	AHG	11	250
4	CGL	12	250
5	CGA	7	250
6	MCZ	12	500
7	GBM	10	500
8	CBA	17	500
9	DAR	11	500
10	RMBJ	10	500
11	CGJ	8	250

$\bar{x}$  10.63 años

$\sigma$  2.7 ..

TABLA nº 12

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN NIÑAS SANAS

Curva de glucemia

Glucemia = mg %

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>
1	84	82	80	80	84	84
2	70	76	74	80	78	82
3	72	76	80	82	82	83
4	80	80	78	82	86	80
5	80	84	84	86	96	106
6	60	62	64	64	64	64
7	76	84	86	82	82	82
8	70	70	78	84	80	80
9	70	69	73	-	70	-
10	98	96	98	96	100	108
11	68	80	80	76	80	80
$\bar{X}$	75.8	78.6	82.0	81.9	82.8	84.6
$\sigma$	8.8	8.8	13.2	9.4	10.7	11.0
Error tipico	1.66	1.60	2.47	1.70	2.00	2.30

TABLA nº 13

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN NIÑOS Y NIÑAS SANAS

26 casos

Curva de glucemia

Estudio estadístico

Tiempos	0	30	60	90	120	180
$\bar{X}$	75.8	78.6	82.0	81.9	82.8	84.6
$\sigma$	8.8	8.8	13.1	9.4	10.7	11.0
Error típico	1.66	1.6	2.4	1.7	2.0	2.3

grafico 4

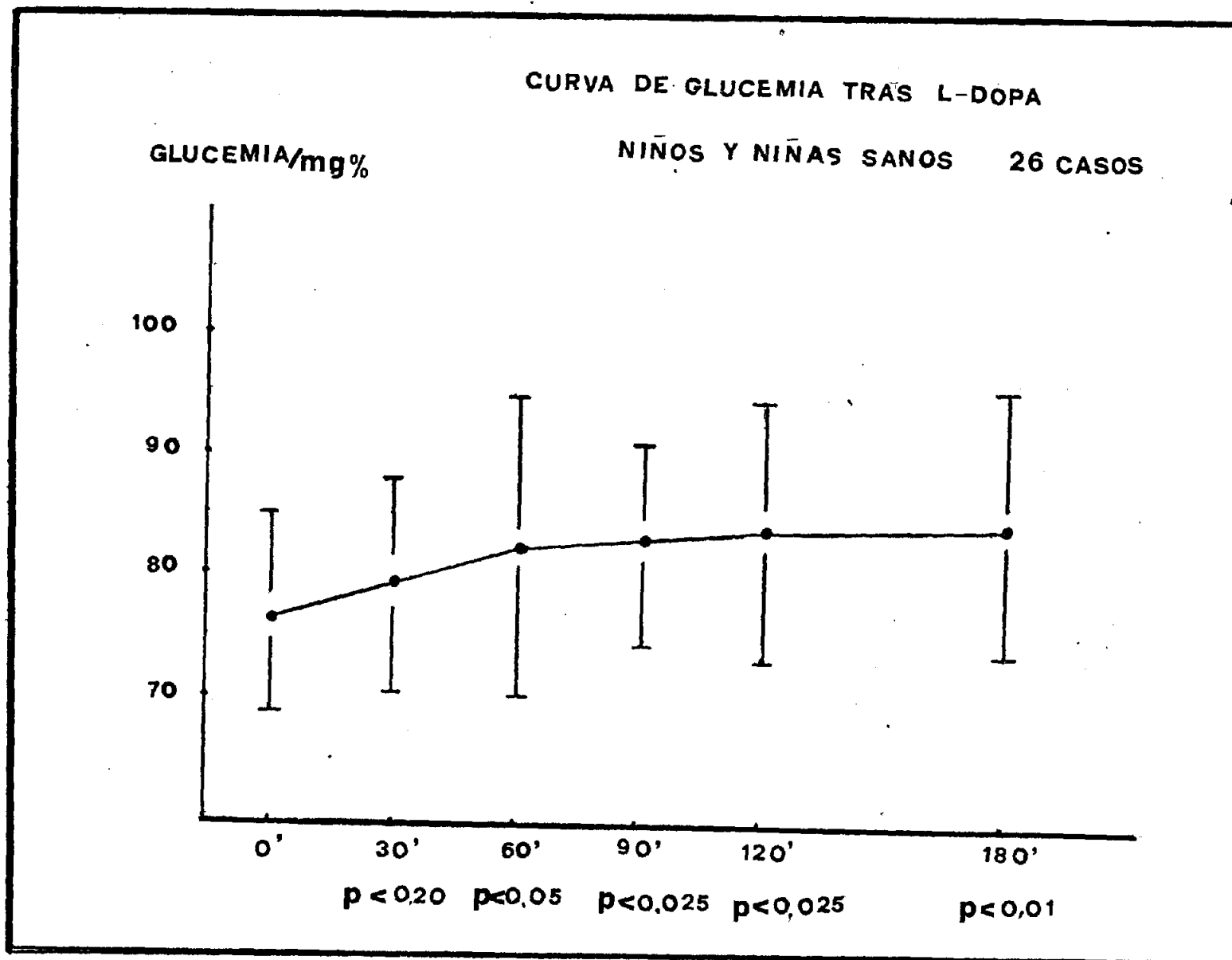




TABLA nº 14.

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN NIÑAS SANAS

<u>Caso</u>	<u>Curva de H.G.H.</u>						<u>H.G.H.=ng/ml.plasmatico</u>	
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Incremento maximo HGH</u>	<u>Tiempo maximo incremento HGH</u>
1	0.9	4.7	5.2	1.3	1.8	2.8	4.3	60 minutos
2	1.0	1.6	6.9	12.1	3.6	0.8	11.1	90 ..
3	1.5	7.7	15.5	5.0	3.3	1.5	14.0	60 ..
4	0.6	0.6	9.0	7.5	8.6	7.3	8.4	60 ..
5	3.0	6.0	15.0	8.0	6.0	5.0	12.0	60 ..
6	2.0	4.7	18.1	17.9	9.3	5.8	16.1	60 ..
7	1.1	2.4	1.6	1.5	3.7	7.5	6.4	180 ..
8	2.3	3.1	13.2	16.5	6.9	3.4	14.2	90 ..
9	0.4	2.8	1.2	-	7.0	-	6.6	120 ..
10	0.3	15.3	26.6	13.5	2.1	1.2	25.3	60 ..
11	0.2	0.2	0.4	17.1	8.6	1.0	16.9	90 ..
$\bar{X}$	1.20	4.46	10.24	10.04	5.53	3.63	13.2 ng/ml.	
$\sigma$	0.85	4.05	7.86	5.95	2.61	2.47	5.9 .. ..	
Error tipico	0.25	1.22	2.37	1.88	0.787	0.781		

grafico 5

Estimulacion de HGH con L-Dopa  
en 26 niños sanos

CURVA DE HGH

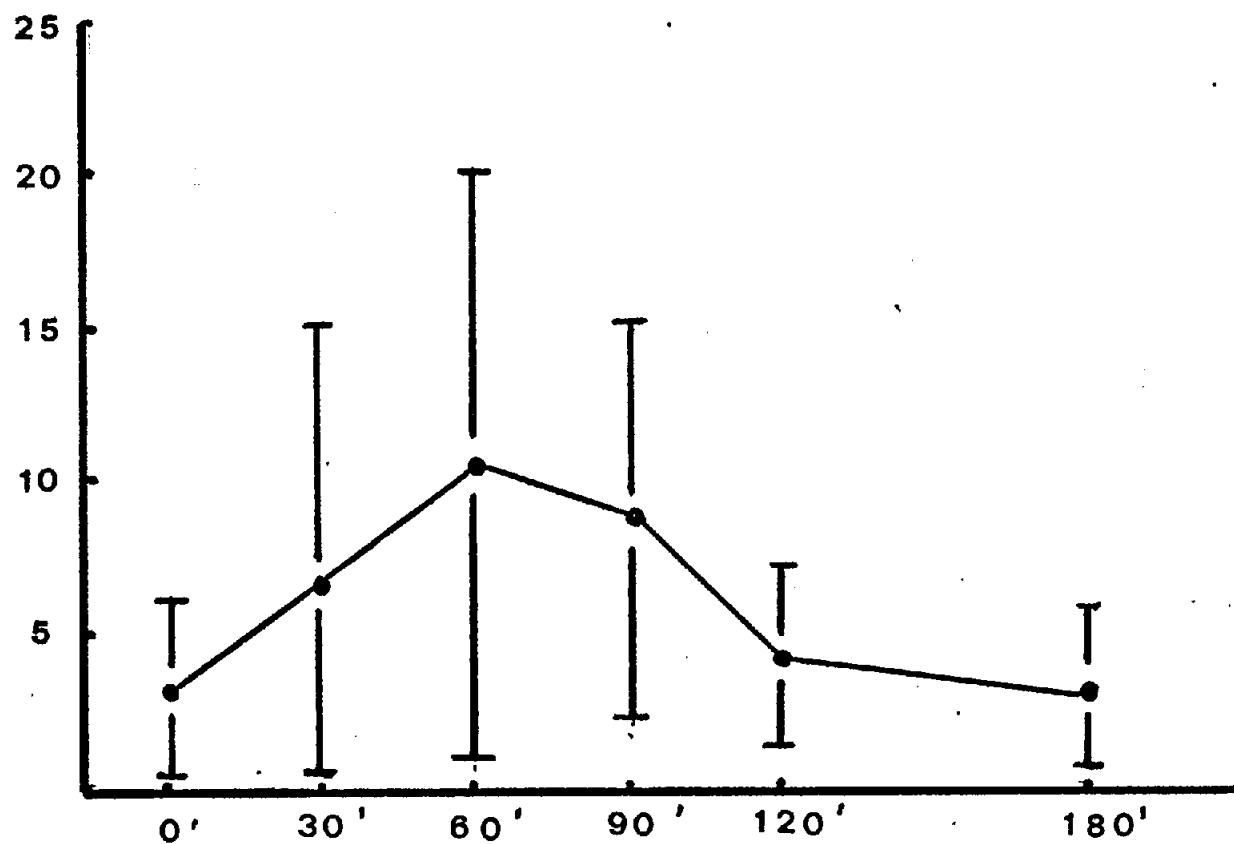


TABLA nº 15

Estudio comparativo estadístico entre incrementos  
maximos de H.G.H., entre niños sanos de ambos sexos,  
tras estimulo con L-Dopa.

	<u>NIÑOS</u>	<u>NIÑAS</u>
$\bar{x}$	12.1 ng/ ml.	13.2 ng/ ml.
6	5.6 ng/ml.	5.9 ng/ ml.

$$t = .365408$$

$$p > 0.3$$

Grafico 6

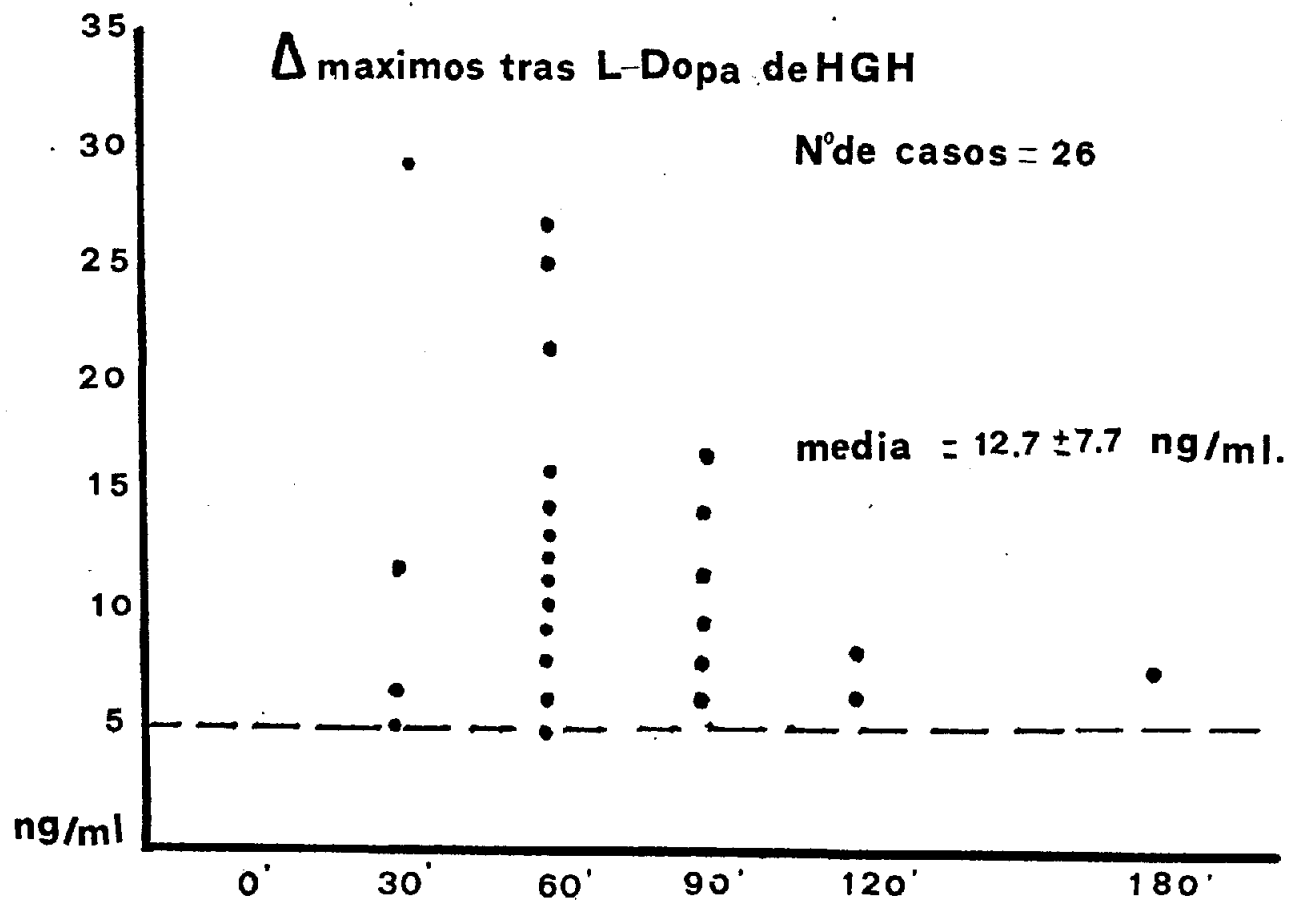


Grafico 7

△ maximo de HGH tras L-Dopa  
Estudio comparativo entre niños y niñas

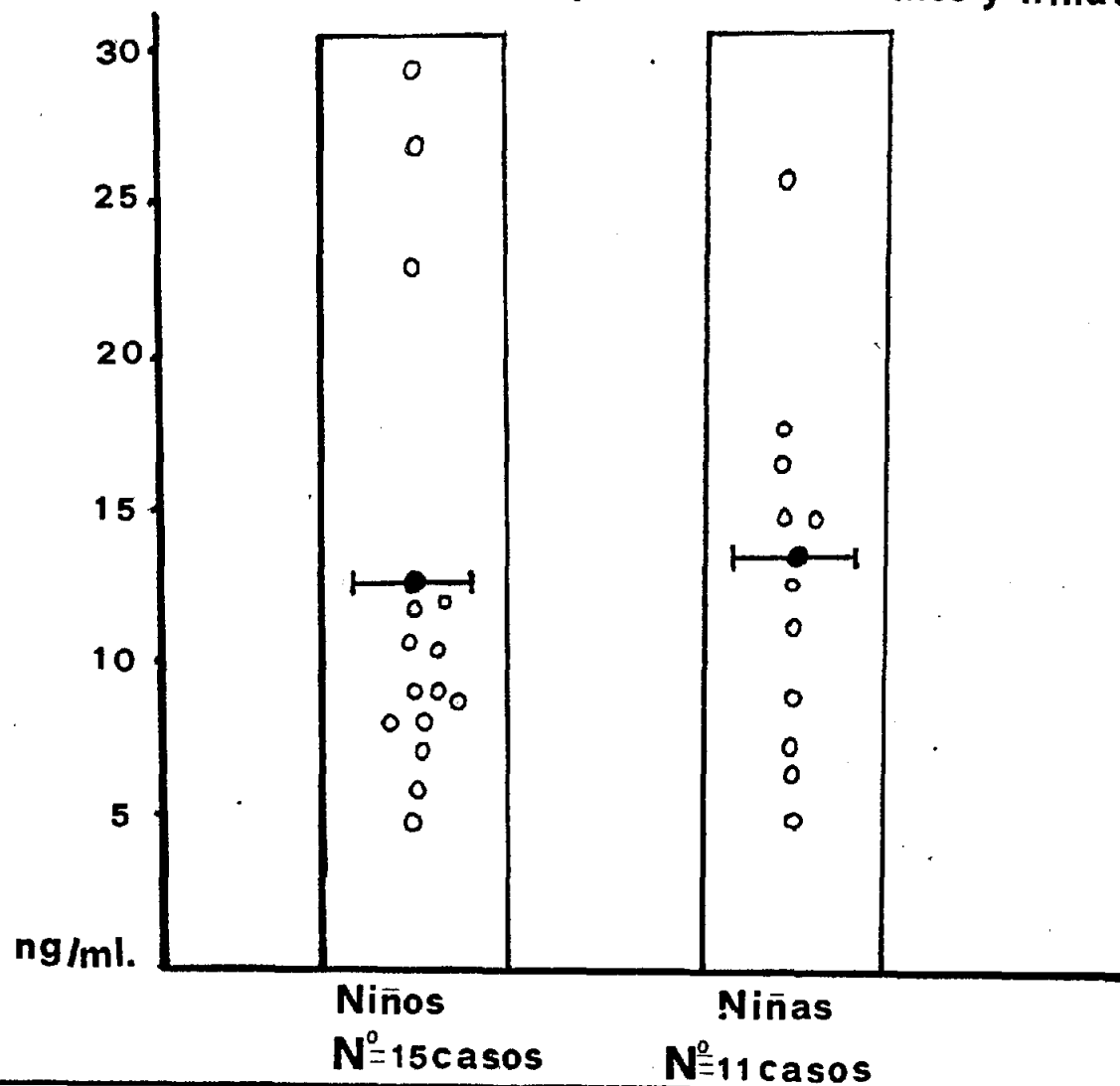


TABLA nº 16

ESTUDIO ESTADISTICO COMPARATIVO entre " Incrementos maximos"  
de Hormona de Crecimiento tras estimulacion con L-DOPA  
de adultos sanos y niños y niñas sanos

	<u>ADULTOS</u>	<u>NIÑOS</u>
Numero de casos	23	26
$\bar{X}$	16.2 ng/ml.	12.18 ng/ml
$\sigma$	8.39 ng/ml.	6.80 ng/ml.
Error tipico	1.75	1.33
Varianza	70.53	46.29
Valor t (Student)		1.8366

$p < 0.05$

TABLA nº 17

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN NIÑOS DIABETICOS

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Años de diabetico</u>	<u>U.I de Insulina al dia</u>
1	JFAM	V.	14	3	48
2	CEM	H.	11	1	28
3	JMGR	V	8	4	26
4	AMLC	H	15	5	50
5	TPL	V	17	4	25
6	FRC	H.	19	1	40
7	CRR.	H.	13	1	34
8	MSD	V	10	2	55
9	DSS	H.	15	5	52
10	GTF	H.	12	1	20
11	AVS	H.	10	2	40
12	DRG.	V	8	un mes	36

$\bar{X}$  12.6 años 2.5 años 37.8

6 3.52 .. 1.55 .. 11.15

Error tipico .959 .488 3.220





Grafico 8

curva de glucemia tras L-DOPA

12 NIÑOS DIABETICOS

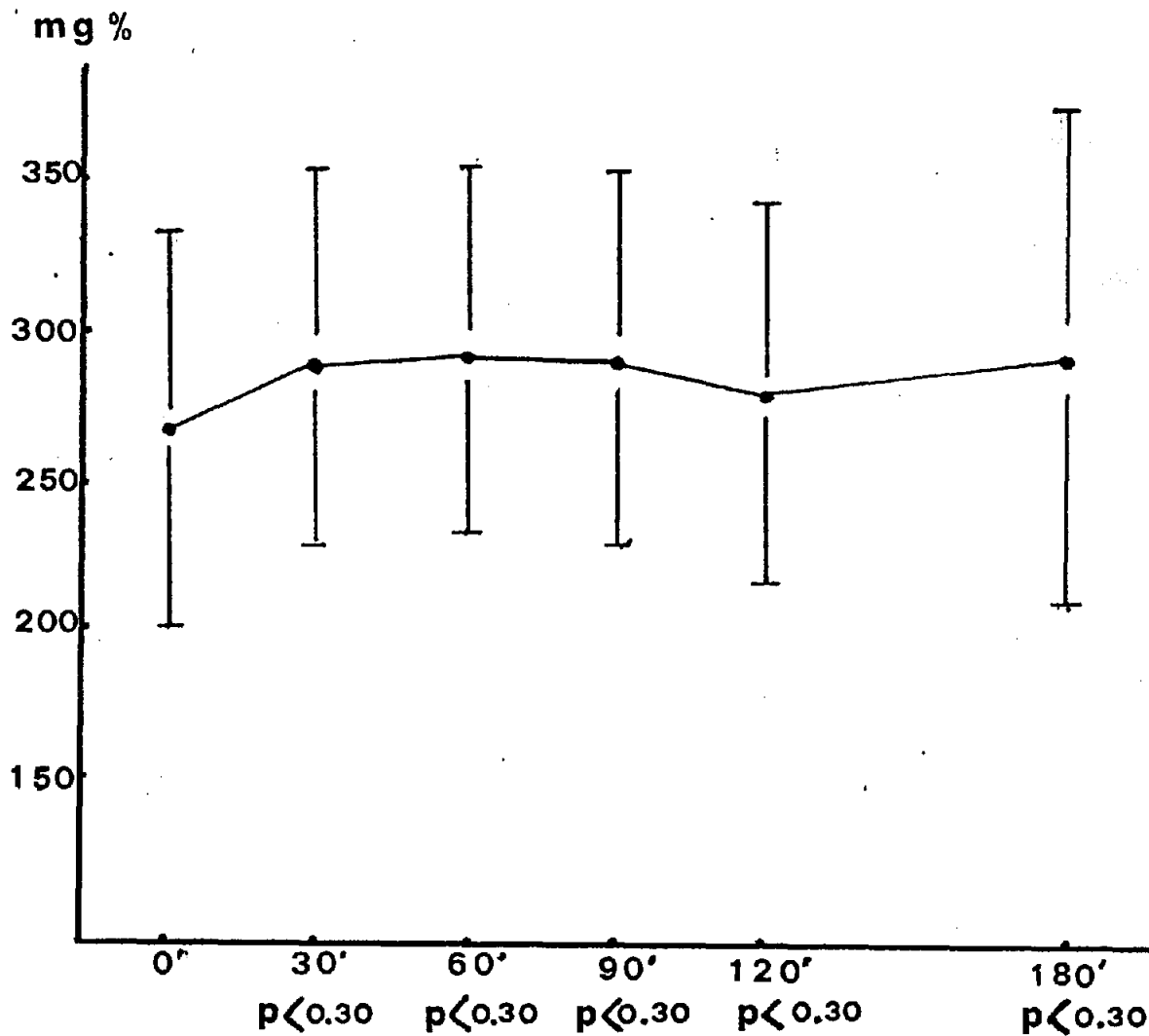


TABLA nº 19

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN NIÑOS DIABETICOS

CURVA DE H.G.H.

H.G.H.=ng/ml plasma

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Incremento maximo H.G.H.</u>	<u>Tiempo Incremento maximo HGH</u>
1	1.3	6.0	7.9	11.2	4.3	3.1	9.9	90 minutos
2	1.4	7.5	3.8	3.8	2.6	1.7	6.1	30 ...
3	4.4	2.5	20.6	12.3	5.6	2.5	16.2	60 ...
4	3.2	3.2	9.1	9.1	9.0	9.5	6.0	120 ...
5	0.4	1.1	6.3	6.7	17.4	4.3	17.0	120 ...
6	0.7	3.2	9.0	12.3	3.4	1.5	11.6	90 ...
7	1.0	1.1	6.6	1.1	18.0	30.0	29.0	180 ...
8	1.6	1.7	4.9	9.3	6.3	5.5	7.7	90 ...
9	1.2	3.4	30.8	23.6	7.6	2.4	29.6	60 ...
10	0.9	4.8	18.8	9.5	2.9	1.4	17.9	60 ...
11	2.8	2.8	3.0	3.9	1.9	4.4	1.6	180 ....
12	0.6	1.5	1.6	2.1	1.9	1.8	1.5	90 ...
$\bar{x}$	1.62	3.23	10.2	8.74	6.74	5.67	12.75	
$\sigma$	1.16	1.90	8.35	5.82	5.35	7.65	7.72	
Error tipico	.335	.549	2.41	1.68	1.54	2.21	1.56	

Grafico 9

ESTIMULACION DE HGH CON L-DOPA

12 NIÑOS DIABETICOS

CURVA DE HGH

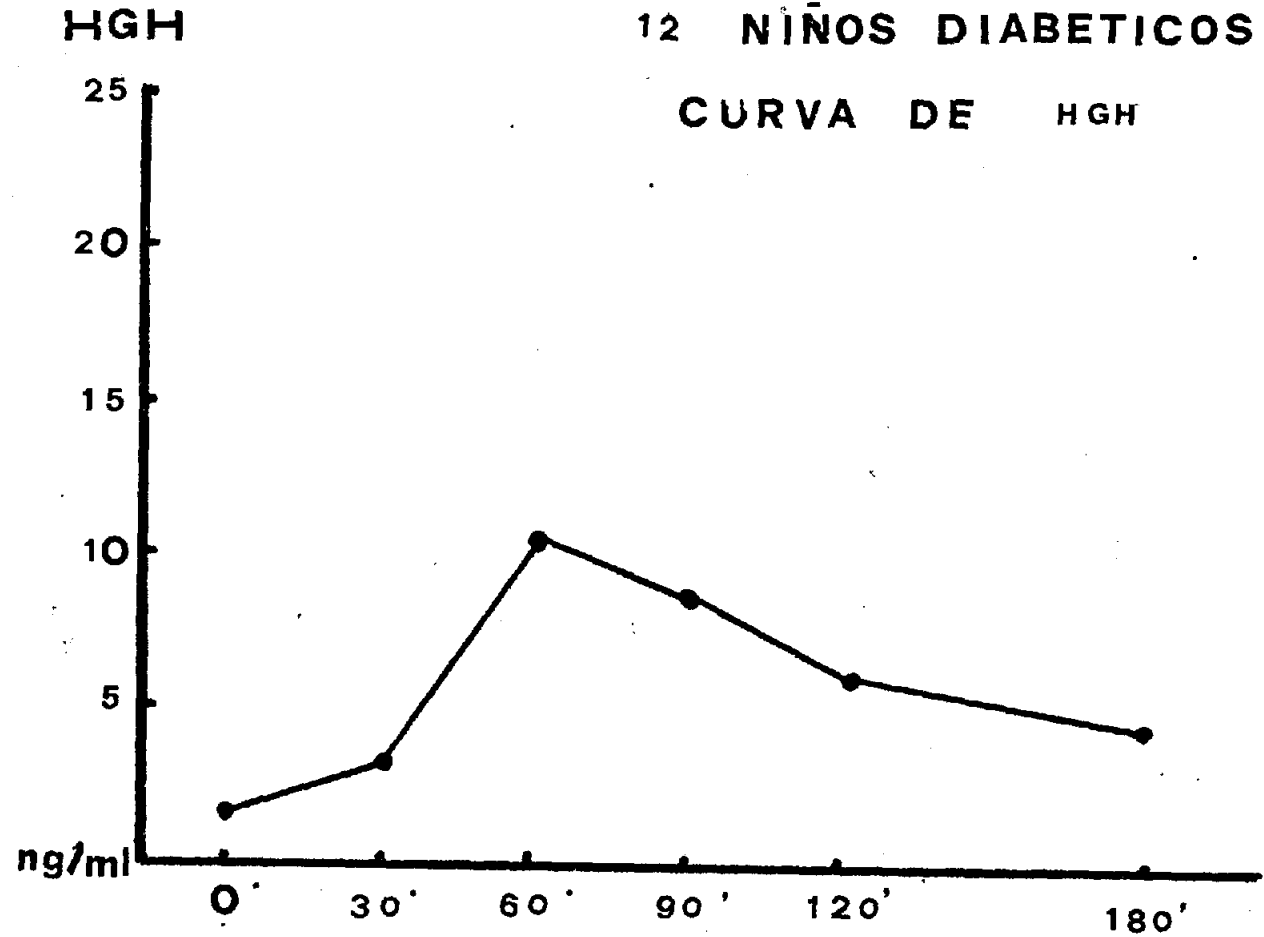


Grafico 10

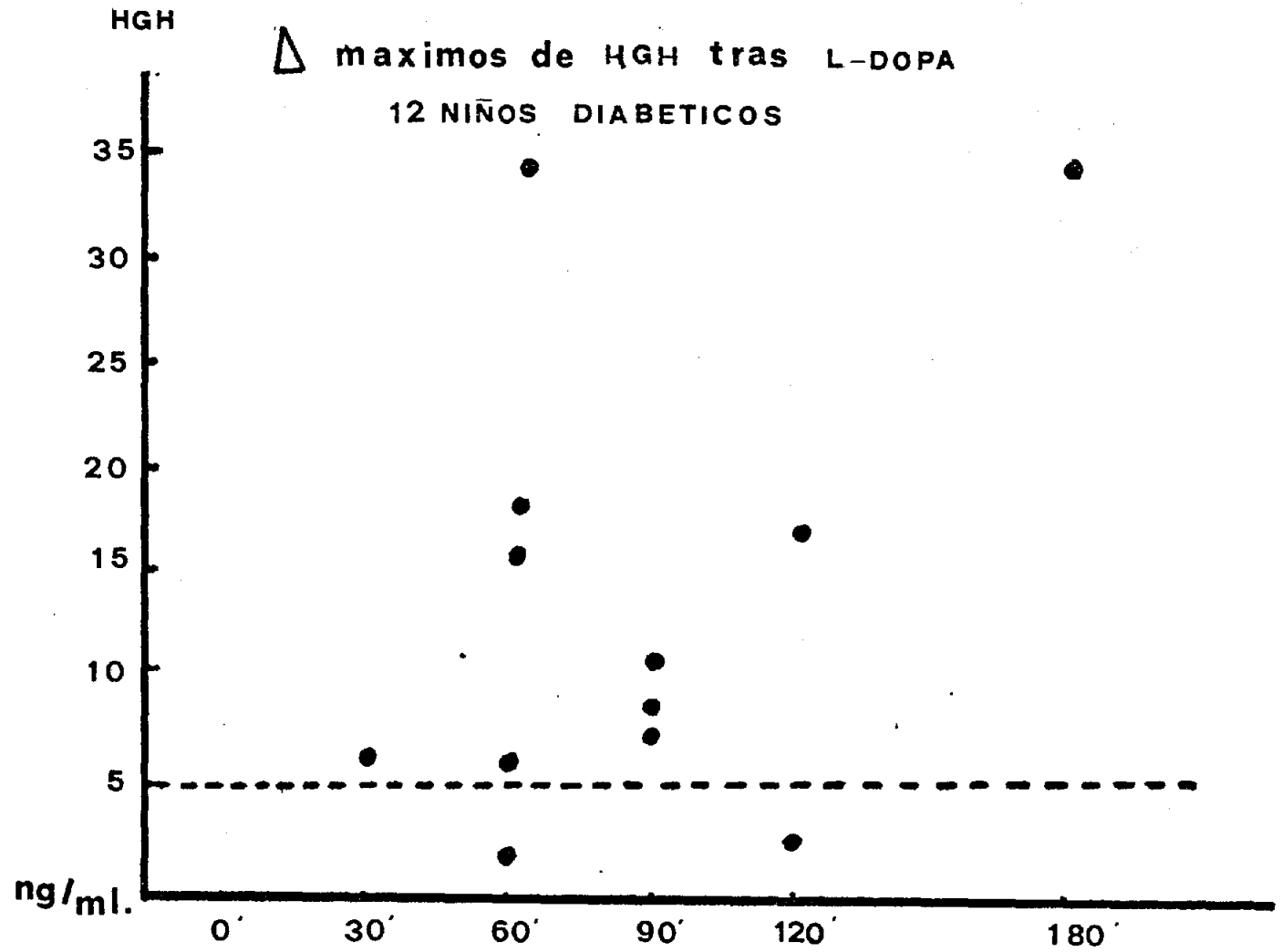


TABLA nº 20

Estudio estadístico comparativo entre incrementos  
máximos de H.G.H., tras estimulación con L-Dopa,  
entre grupos de niños sanos y niños diabéticos.

	<u>NIÑOS SANOS</u>	<u>NIÑOS DIABÉTICOS</u>
$\bar{x}$	12.18 ng / ml.	12.75 ng / ml.
$\sigma$	3.93 ng / ml.	7.72 ng / ml.

t = .209338

p > 0.1

Grafico 11

△ maximo de HGH tras L-DOPA

Estudio comparativo entre niños sanos y diabeticos

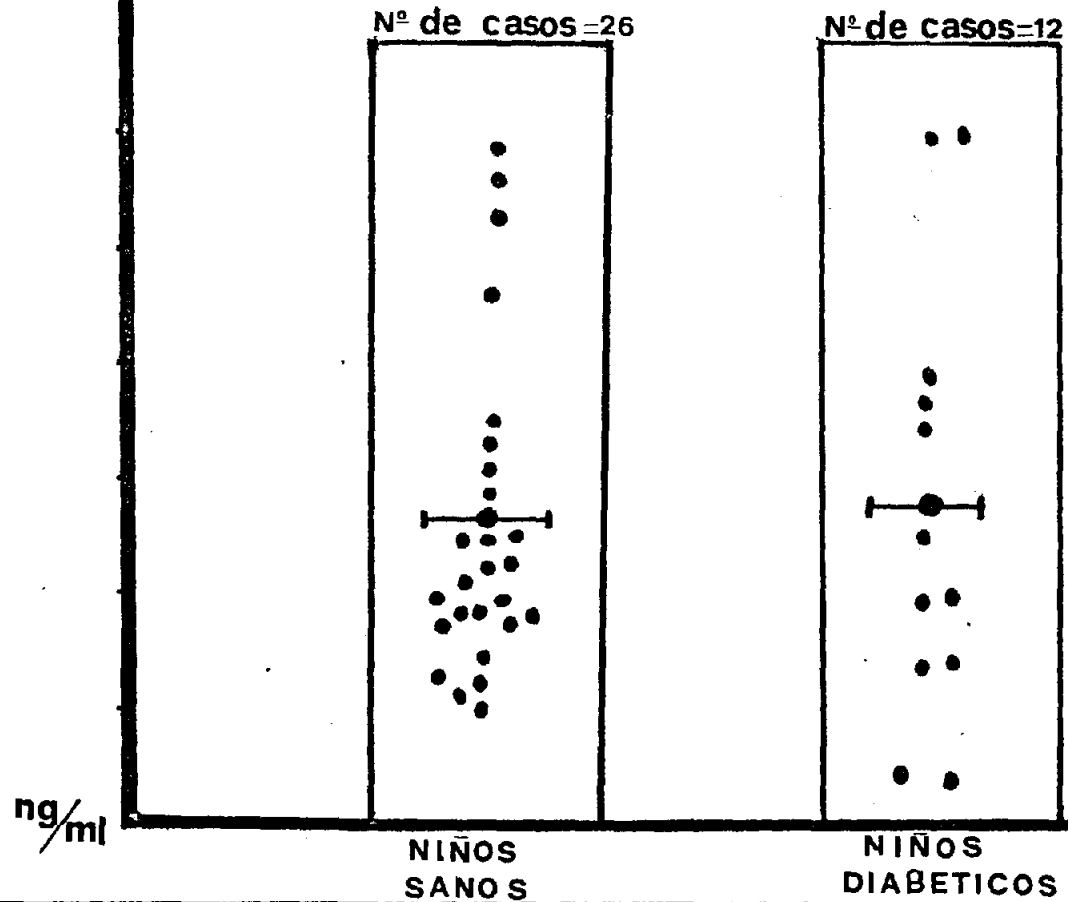


TABLA nº 21

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN OBESOS

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Peso(Kos)</u>	<u>Altura(cms)</u>	<u>Dosis</u> <u>L-Dopa (mos)</u>
1	FMR	14	V	57	150	500
2	JAGB	10	V	65	145	500
3	FJT	12	V	72	151	500
4	JRGG	7	V	27	110	250
5	CGG	37	H	93	174	500
6	CRD	49	H	107	163	1000
7	JMBA	7	V	53	136	500
8	RGR	12	H	70	152	500
9	TGR	12	V	65	156	500
10	CGP	39	H	93	174	500
11	MJGV	30	H	80	156	500
12	ABS	11	V	91	151	500
13	FLCM	8	V	44	135	500
14	ACJ	26	H	85	160	500
15	PRP	11	V	60	152	500

$\bar{X}$  19.1 años 72.1 Kgs.

$\sigma$  13.1 .. 21.5 ..

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN OBESOS

Curva de glucemia

Glucemia= mg %

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>
1	72	76	90	80	76	74
2	78	76	68	80	78	86
3	68	74	74	72	80	84
4	62	62	74	70	68	74
5	82	80	84	90	82	86
6	76	80	76	76	76	76
7	82	82	84	84	86	98
8	60	76	72	70	72	70
9	76	82	92	80	78	82
10	80	76	72	76	76	80
11	80	90	106	90	86	84
12	72	76	70	70	68	72
13	78	86	80	78	86	88
14	80	82	86	86	78	78
15	92	90	88	90	92	94
$\bar{X}$	75.0	79.2	81.0	79.4	78.8	82.8
$\sigma$	7.8	6.7	8.9	7.0	6.5	7.4
Error tipico	2.03	1.73	2.30	1.80	1.60	1.92
Valor t (Student)	1.100	1.203	1.369	1.272	1.070	1.984
		$p < 0.15$	$p < 0.10$	$p < 0.15$	$p = 0.15$	$p < 0.05$



Grafico 12

Estimulacion de HGH con L-Dopa  
en obesos: 14 casos  
CURVA DE GLUCEMIA

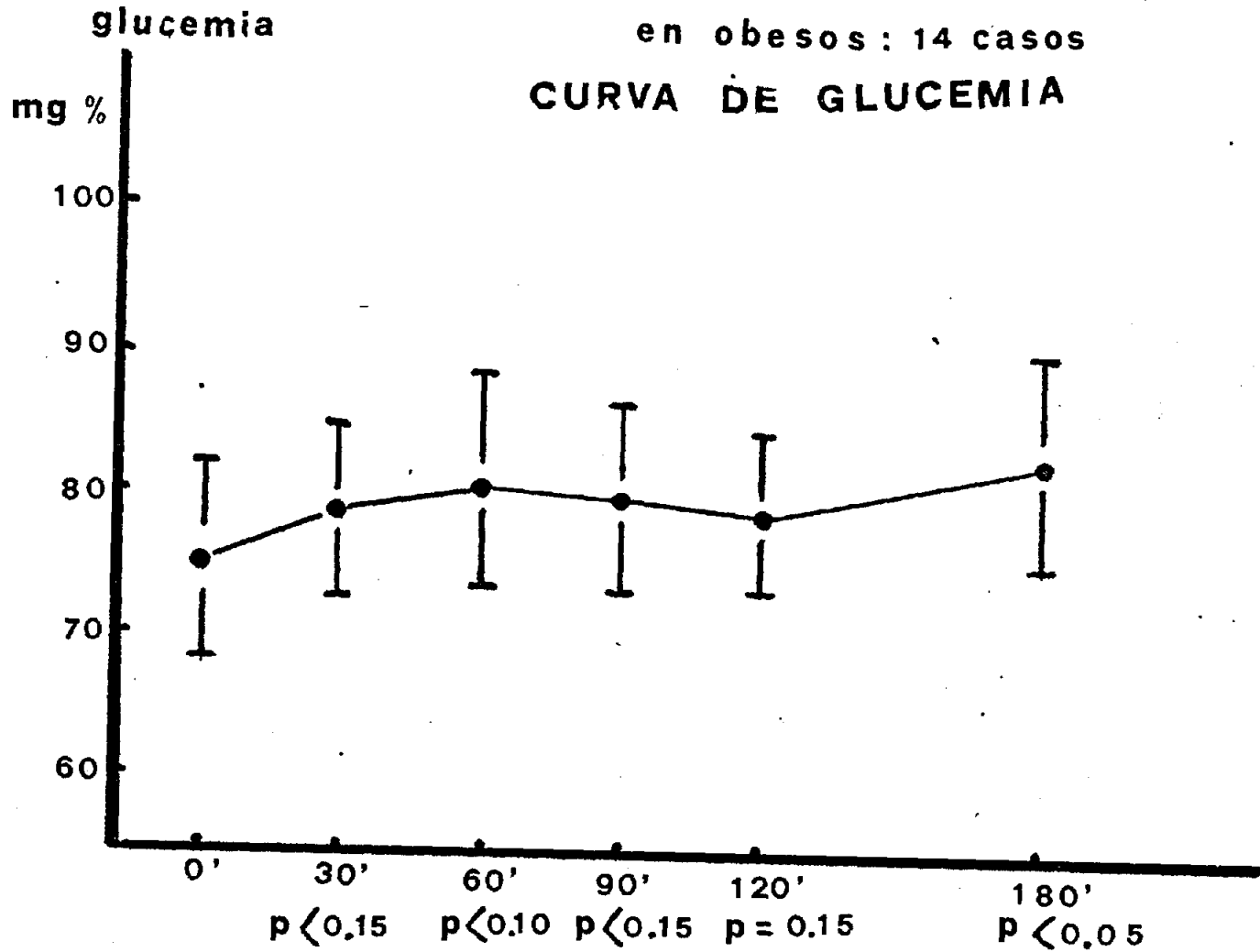


TABLA nº 23

ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA EN OBESOS

Curva de H.G.H.

H.G.H.=ng/ml. plasmatico

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Incremento maximo HGH</u>	<u>Tiempo maximo incremento HGH</u>
1	0.9	1.0	4.0	5.0	1.2	3.2	4.9	90 minutos
2	1.0	1.6	3.9	0.8	0.2	0.2	2.9	60 ..
3	3.5	2.9	7.0	1.6	1.3	1.4	4.5	60 ..
4	2.3	0.9	1.3	4.1	1.8	1.2	1.8	90 ..
5	2.5	1.1	1.5	0.8	0.6	0.8	0.0	--
6	1.0	1.4	2.2	2.4	2.7	0.5	1.7	120 ..
7	3.4	6.4	5.7	6.9	4.3	1.4	3.5	90 ..
8	0.8	4.2	1.3	1.0	0.7	0.5	3.4	30 ..
9	1.5	5.0	5.0	8.0	3.5	1.1	6.5	90 ..
10	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.0	--
11	0.3	0.3	0.4	0.4	2.0	0.3	1.7	120 ..
12	1.3	1.9	-	1.3	1.3	1.3	0.6	30 ..
13	3.3	1.3	1.2	3.2	1.5	1.0	0.0	--
14	2.0	1.5	1.2	1.0	1.8	3.1	1.1	180 ..
15	3.9	2.0	0.0	0.2	0.2	0.6	0.0	-- ..
$\bar{x}$	1.8	2.05	2.50	2.52	1.56	1.13	2.17	
$\sigma$	1.1	1.7	2.1	2.4	1.15	0.88	1.97	
Error tipico	0.30	0.44	0.56	0.63	0.29	0.22	0.50	

grafico 13

Test de estimulación de HGH con L-Dopa

en 15 niños obesos

CURVA DE HGH

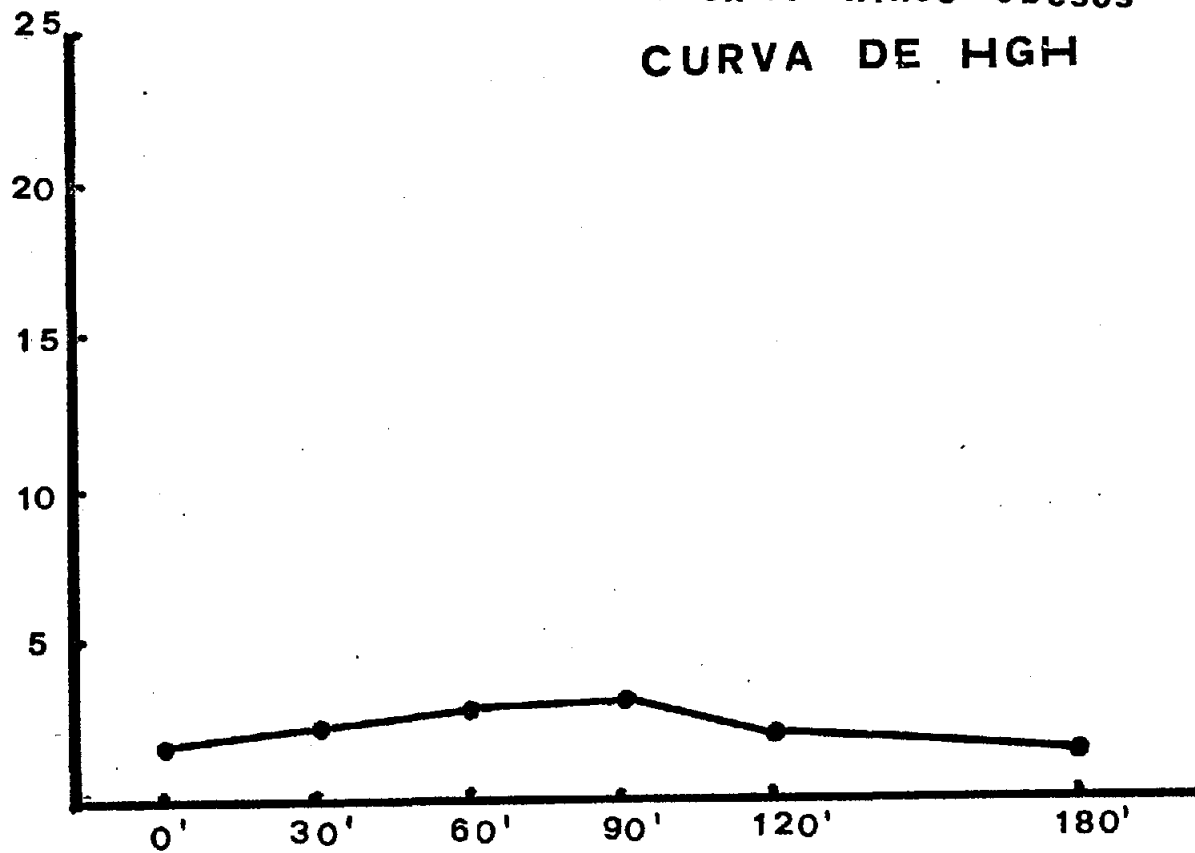


Grafico 14

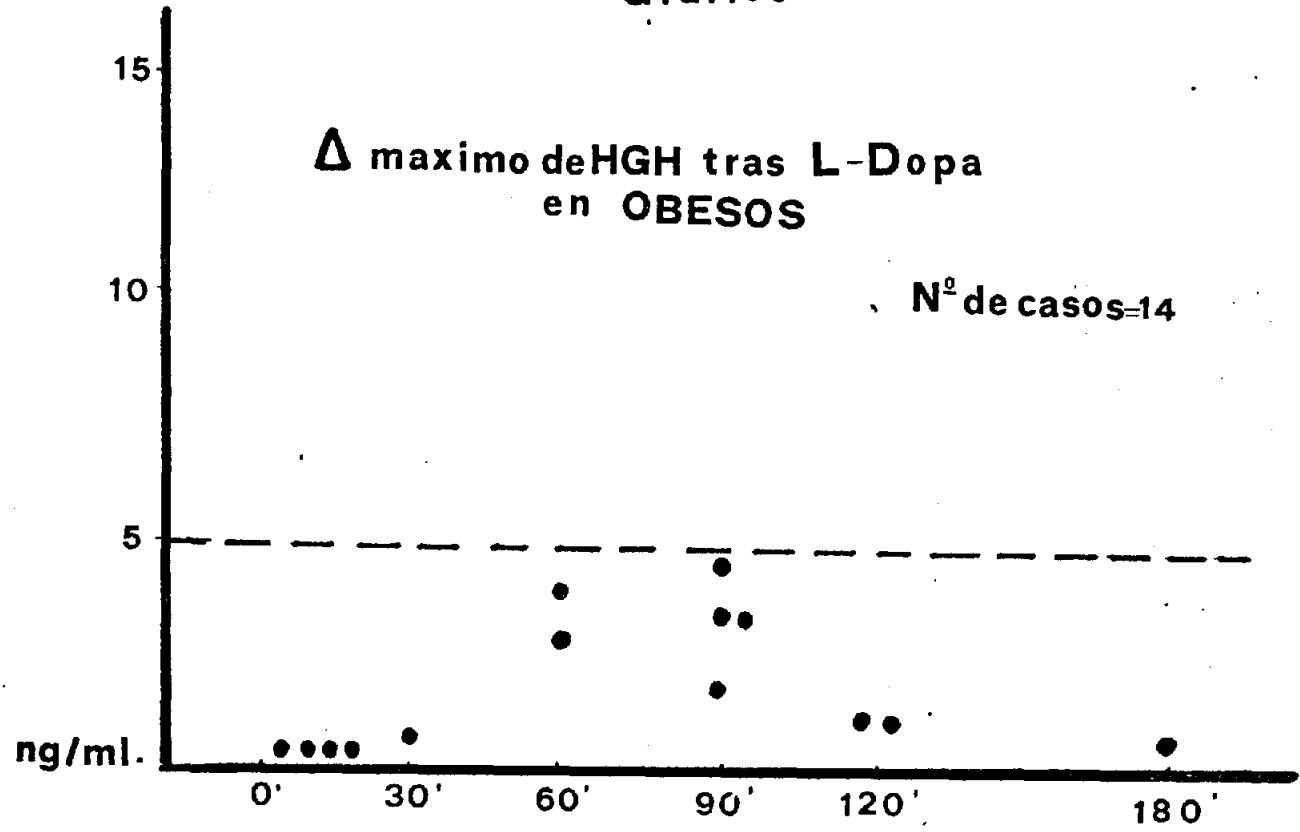


Grafico 15

$\Delta$  maximo de HGH tra L-Dopa en adultos  
niños sanos y obesos

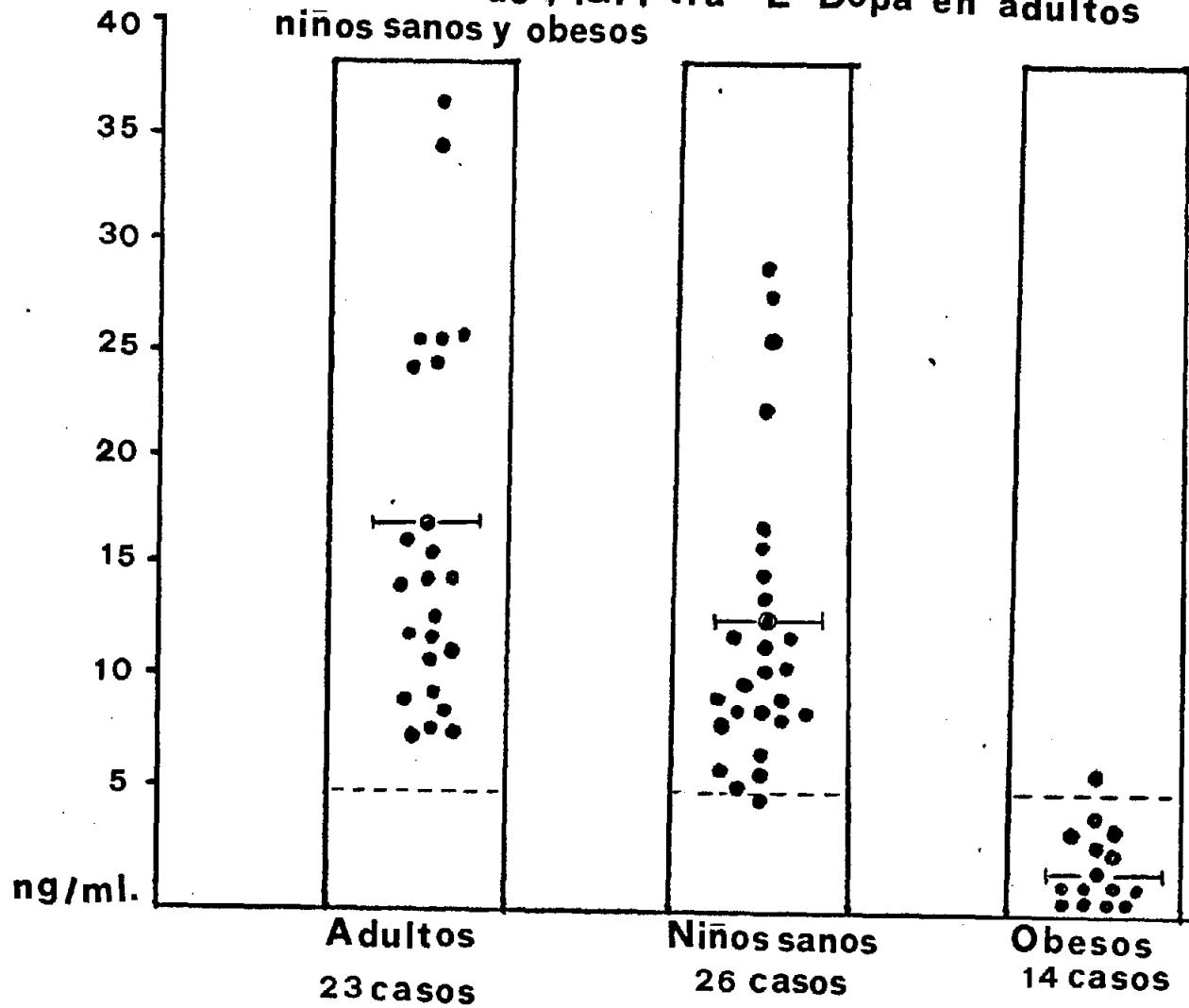


Grafico 16

Test de estimulación de HGH con L-Dopa

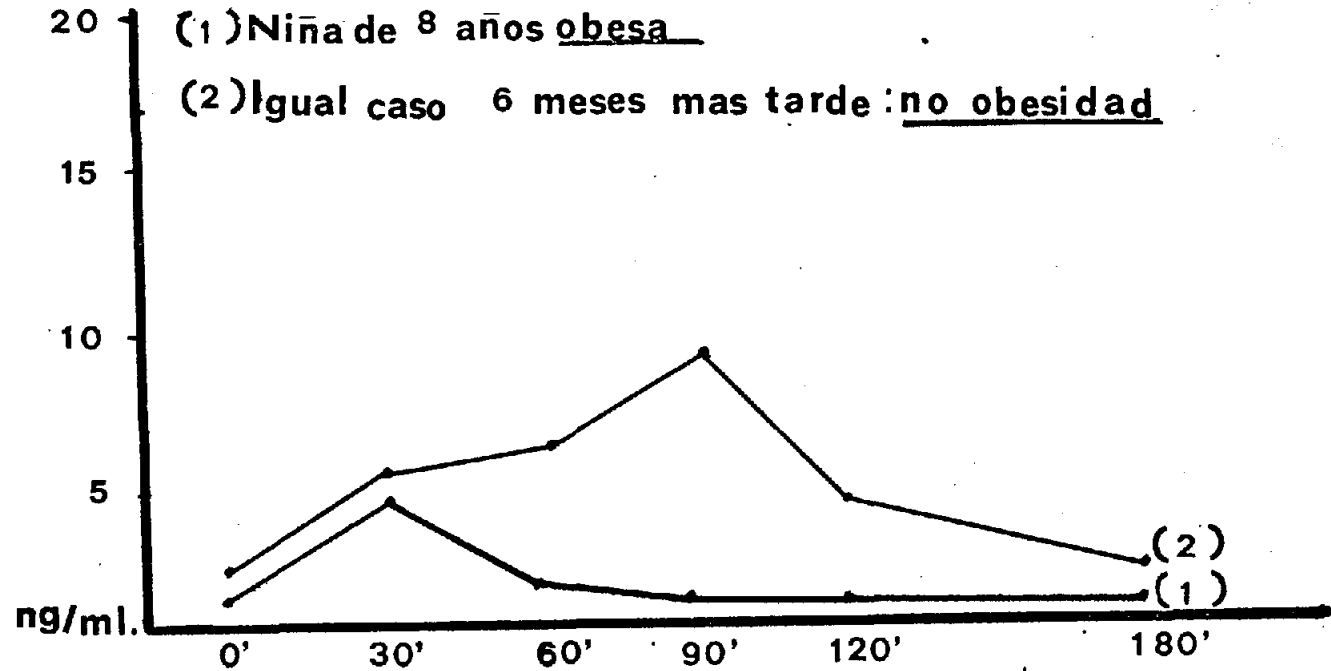


TABLA nº 24

ESTIMULACION DE H.G.H. tras L-DOPA Y ALCALINOS EN NIÑOS

Caso	Iniciales	Edad	Sexo	Dosis (gramos)	
				L-Dopa	Gelodrox
1	EFR	18	V	500	10
2	JFP	8	V	250	10
3	MMN	11	V	250	10
4	VFP	12	V	500	10
5	MMM	7	H	250	10
6	GMM	17	V	500	10
7	EMM	19	H	500	10
8	JAG	16	H	500	10
9	FRS	16	H	500	10
10	FGG	10	V	250	10
11	FJPF	14	V	500	10
12	FCM	10	V	250	10

$\bar{X}$  13.16 años

$\sigma$  3.86 ..

TABLA nº 25

ESTIMULACION DE H.G.H. tras L-DOPA Y ALCALINOS EN NIÑOS

<u>Caso</u>	<u>CURVA DE GLUCEMIA</u>					
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>
1	76	82	80	86	76	76
2	86	92	92	90	98	104
3	-	-	-	-	-	-
4	96	96	80	80	80	84
5	66	68	80	78	74	72
6	66	66	64	58	58	68
7	60	66	56	60	58	64
8	72	69	68	69	63	73
9	72	70	72	76	76	80
10	92	96	104	92	92	94
11	72	73	72	68	74	72
12	70	72	78	72	72	78
$\bar{x}$	75.27	77.27	76.90	75.54	74.63	78.63
$\sigma$	10.86	11.47	12.51	10.96	11.97	11.13



grafico 17

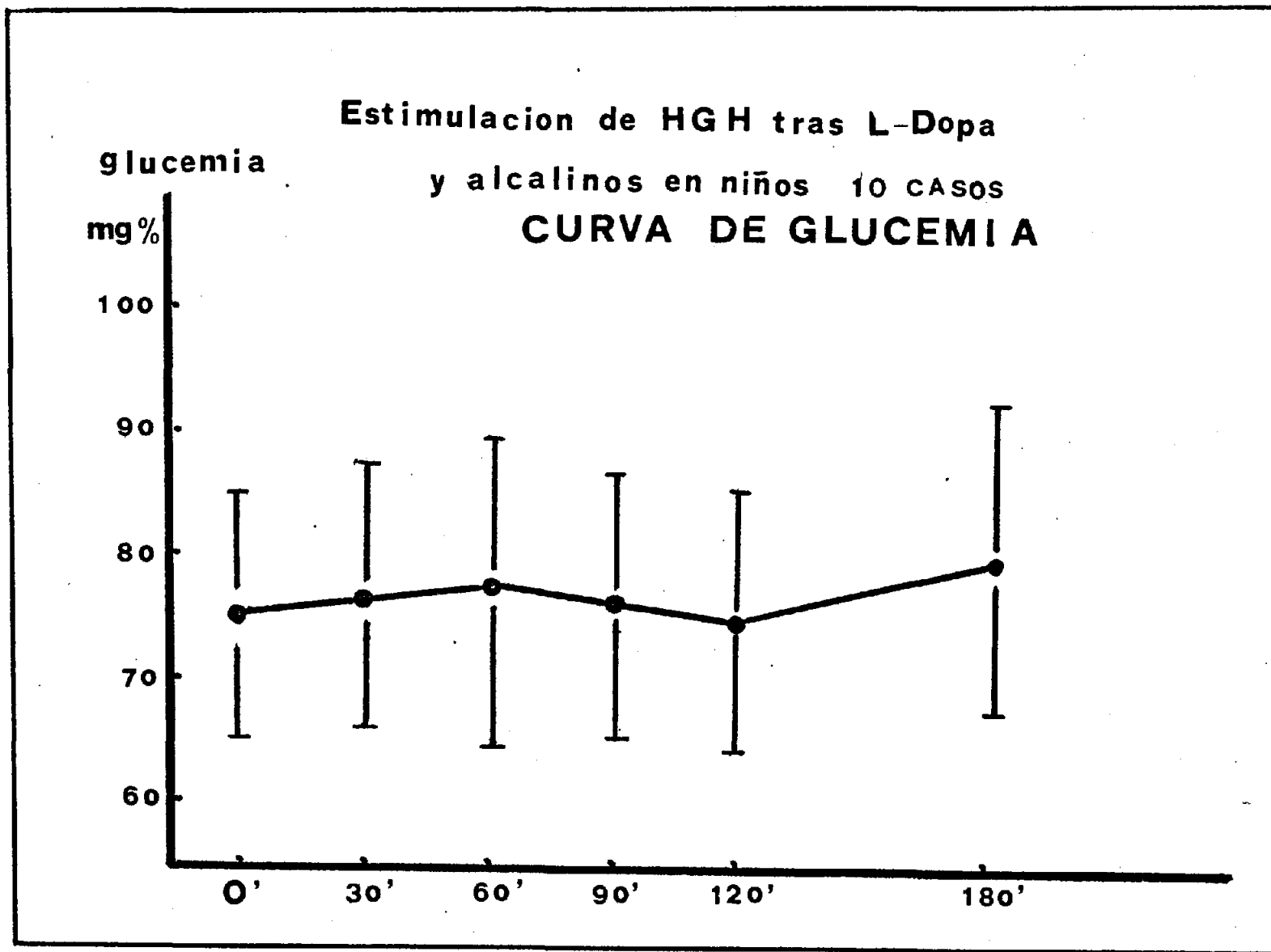


TABLA nº 26

ESTIMULACION DE H.G.H. tras L-DOPA y ALCALINOS EN NIÑOS

Curva de H.G.H.

H.G.H. = ng/ml. plasmatico

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Incremento</u> <u>maximo HGH</u>	<u>Tiempo</u> <u>incremento</u> <u>maximo HGH</u>
1	1.4	1.4	14.1	23.0	9.5	1.3	21.6	90 minutos
2	0.1	0.1	1.8	1.8	10.2	6.5	10.1	120 ..
3	1.0	0.0	0.0	0.0	6.1	0.0	5.1	120 ..
4	0.2	0.5	0.4	13.2	0.3	0.3	13.0	90 ..
5	1.3	0.6	0.6	8.3	0.6	2.9	7.0	90 ..
6	1.1	28.0	34.8	46.8	29.3	3.6	45.7	90 ..
7	0.0	0.0	17.0	6.1	0.7	0.0	17.0	60 ..
8	2.1	9.9	1.3	0.5	0.5	0.4	7.8	30 ..
9	2.1	2.7	2.4	10.2	6.8	2.7	8.1	90 ..
10	1.7	1.7	1.7	12.9	3.5	1.7	11.1	90 ..
11	0.0	0.0	17.8	10.9	2.1	0.0	17.8	60 ..
12	0.0	0.0	8.6	11.3	0.8	0.0	11.3	90 ..
$\bar{X}$	0.91	3.74	8.37	12.08	5.86	1.60	14.63	ng/ml.
$\sigma$	0.79	7.78	10.25	12.13	7.86	1.91	10.46	.. ..
Error tipico	0.228	2.246	2.960	3.503	2.269	0.552	3.021	

TABLA nº 27

Estudio estadístico comparativo entre la estimulación de hormona de crecimiento con L-DOPA y L-DOPA y Alcalinos en dos grupos de niños sanos.-

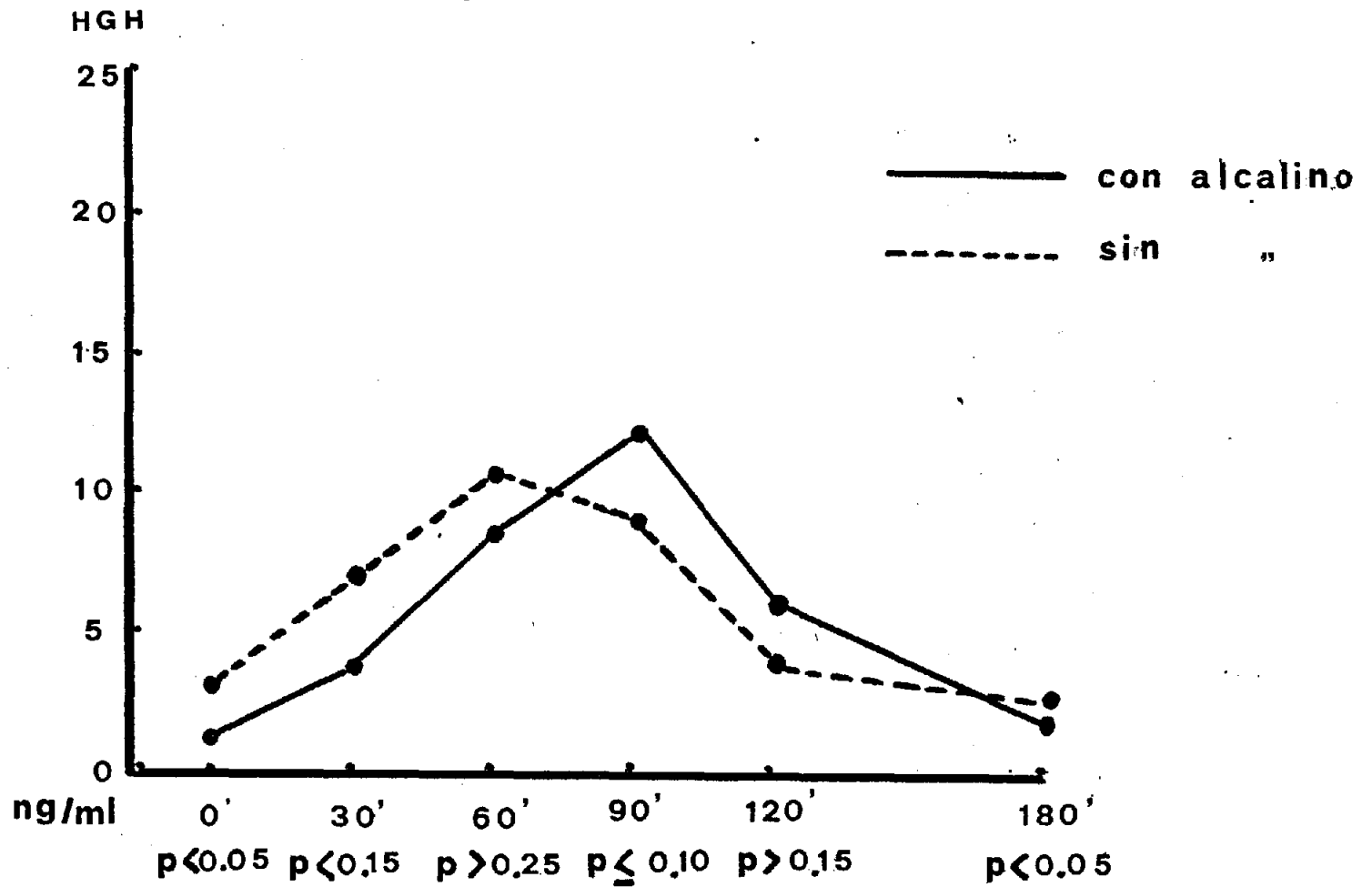
H.G.H.	<u>L-DOPA</u>						$\Delta_{\text{maximoHG}}$
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	
$\bar{X}$	2.68	6.8	10.2	8.32	4.22	2.80	12.18
$\sigma$	3.33	8.5	9.8	6.3	3.17	2.11	6.80
Error típico	0.66	1.67	1.93	1.26	0.62	0.43	1.33

	<u>L-DOPA Y ALCALINO</u>						
$\bar{X}$	0.91	3.37	8.30	12.0	5.8	1.60	14.6
$\sigma$	0.79	7.7	10.2	12.1	7.8	1.91	10.4
Error típico	0.22	2.24	2.96	3.50	2.26	0.55	3.02
<u>Valor t</u> (Student)	1.73	1.05	0.67	1.20	0.89	1.60	0.837

p > 0.05 < 0.15 > 0.25 < 0.10 > 0.15 < 0.05 > 0.15

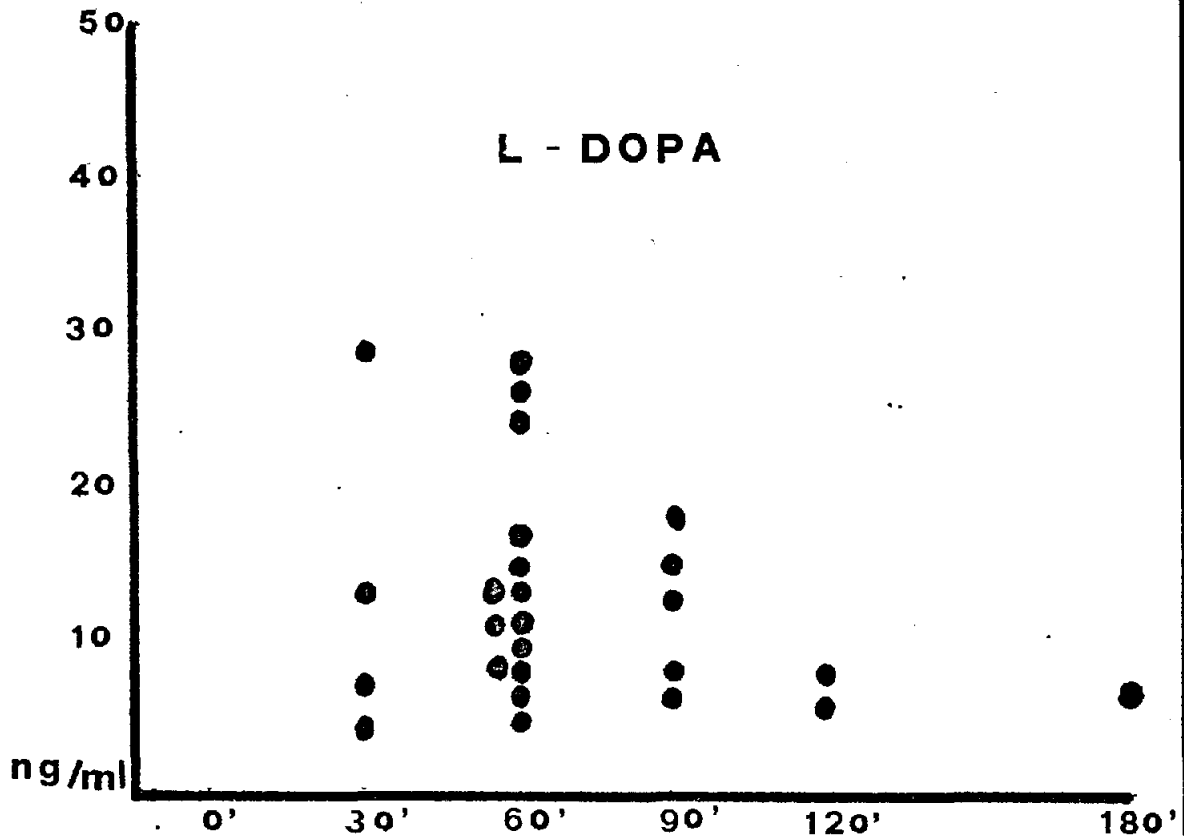
Grafico 18

ESTIMULACION DE HGH CON L-DOPA  
CURVAS DE HGH CON Y SIN ALCALINO



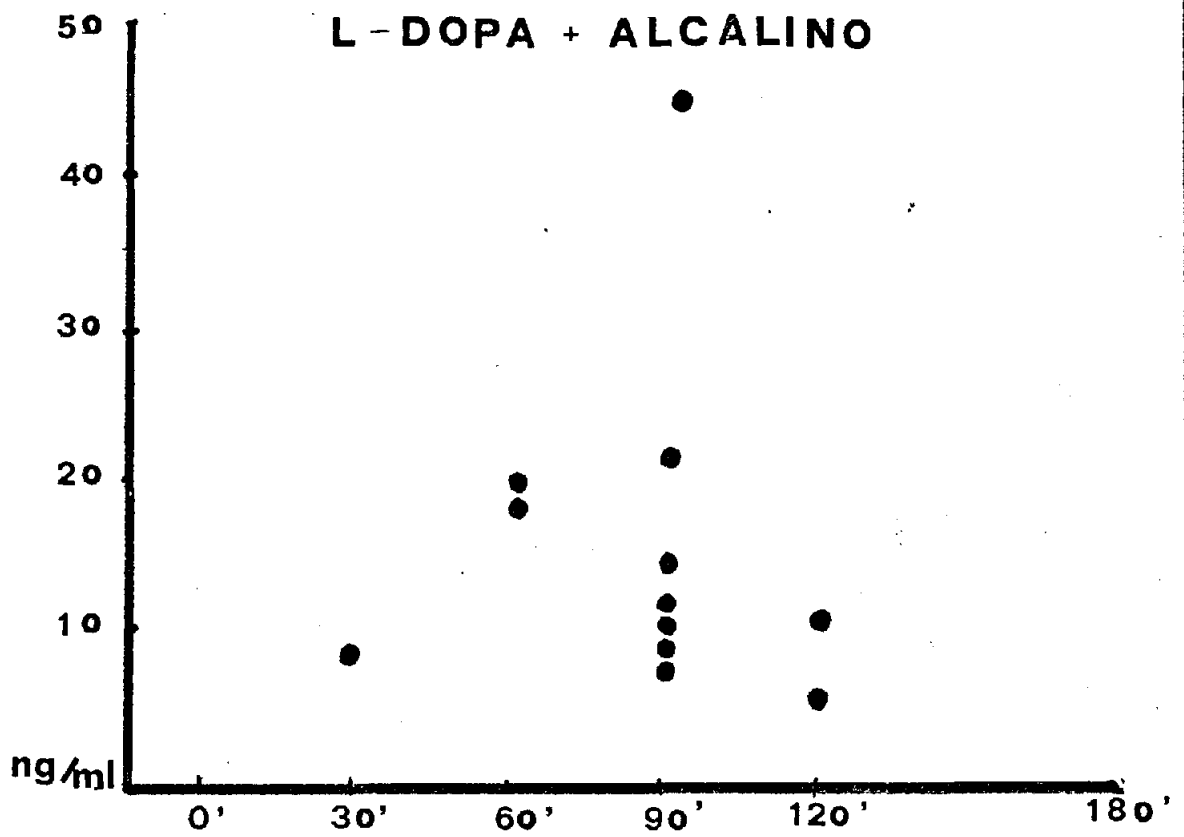
### Δ MAXIMOS DE HGH TRAS L-DOPA Y L-DOPA + ALCALINO

HGH



ng/ml

### L-DOPA + ALCALINO



ng/ml

grafico 20

$\Delta$  maximo de HGH tra L-Dopa  
Estudio comparativo entre añadir  
alcalinos o no en niños sanos

HGH

50

40

30

20

10

ng/ml

Sin  
Alcalinos

Con  
Alcalinos

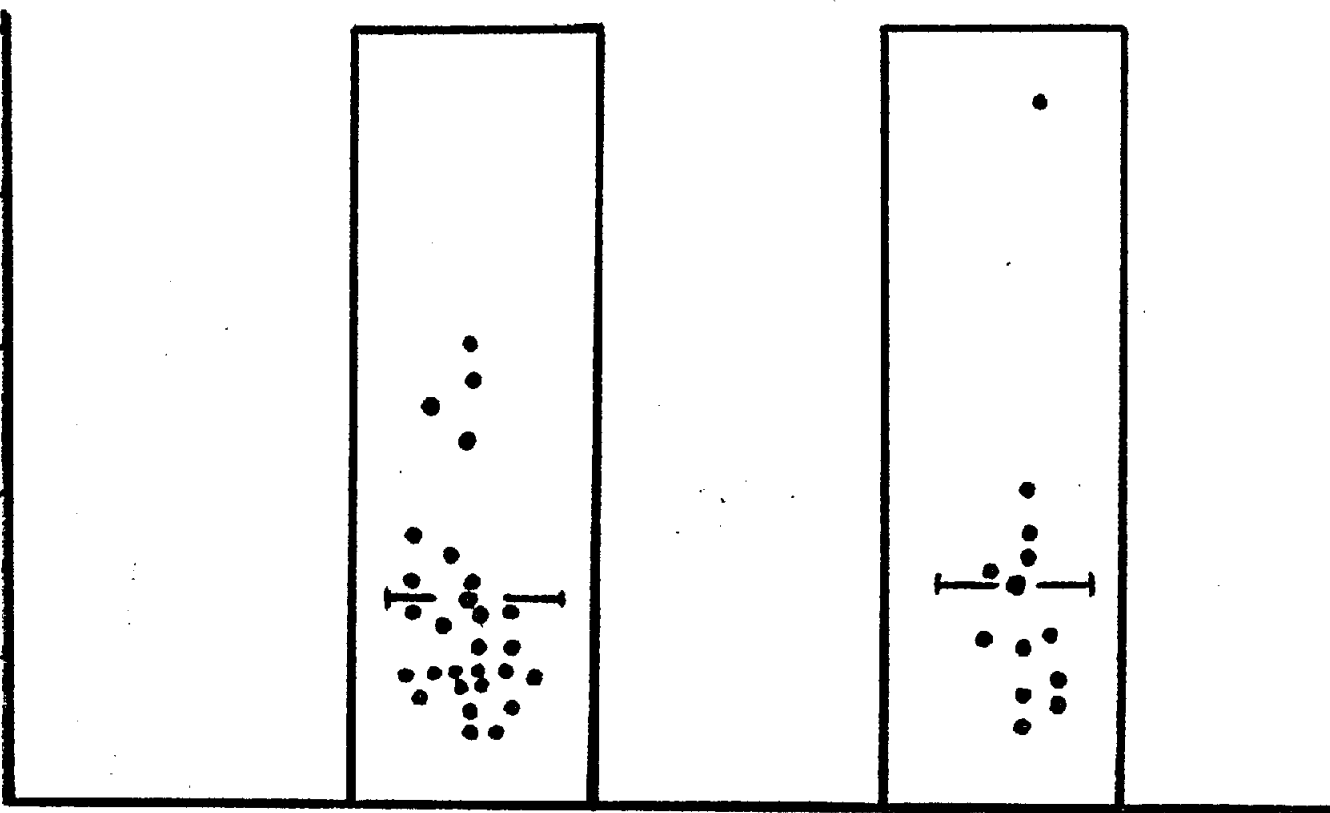


TABLA nº 28

NIÑOS CON RETRASO ESTADURAL

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>NºHistoria</u>	<u>Edad(años)</u>	<u>Peso(Kgs.)</u>	<u>Altura(cms.)</u>
1	JAP	9865	8	16	106
2	ACS	139779	13	34	138
3	JGC	9822	8 1/2	20	119
4	JLLR	9082	11 1/2	29	124
5	FMB	10291	9 1/2	20	109
6	JPOJ	10136	7	20	101
7	JOD	9940	11	19	113
8	APM	10779	9	23	115
9	MRM	11548	11	23	117
10	MRM	11594	9	18	106
11	RSP	10994	14 1/2	25	131
12	FSR	7475	9	26	122
13	RGC	10269	17 1/2	26	128
14	MCL	11912	7	20	103
15	DMR	12123	16	34	133
16	MAAT	10721	9	22	123
		$\bar{x}$	10.6	23.4	118
		6	3.0	5.1	10

N I Ñ O S CON RETRASO ESTATORAL

Test de estimulación de H.G.H. con L-Dopa

<u>Caso</u>	<u>Curva de glucemia</u>						Glucemia= mg% plasma
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	
1	72	76	72	76	84	-	
2	92	88	92	90	84	92	
3	96	80	92	82	80	100	
4	88	82	80	84	92	92	
5	68	72	74	72	80	96	
6	76	92	88	80	104	88	
7	60	80	76	60	56	56	
8	66	68	76	76	76	76	
9	76	96	92	84	84	84	
10	88	80	80	80	82	96	
11	100	96	128	108	104	112	
12	98	82	62	94	90	-	
13	92	80	100	88	84	68	
14	70	78	76	70	74	80	
15	82	90	82	80	82	82	
16	82	84	86	80	82	86	
$\bar{X}$	81.6	82.7	84.7	81.5	83.6	86.2	
$\sigma$	11.9	7.7	14.4	10.4	10.8	13.4	
Error típico	2.99	1.92	3.61	2.60	2.71	3.59	



TABLA nº 30

NIÑOS con RETRASO ESTATURAL

Test de estimulación de H.G.H. con L-Dopa

Curva de H.G.H.

H.G.H. = ng /ml.plasma

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Incremento</u> <u>maximo HGH</u>	<u>Tiempo</u> <u>incremento</u> <u>maximo HGH</u>
1	2.1	2.9	12.4	3.4	4.3	-	10.3	60 minutos
2	1.7	2.1	2.0	2.1	10.2	3.3	8.5	120 ...
3	3.9	4.7	6.9	6.2	8.6	9.1	4.8	180 ...
4	7.0	11.8	20.3	17.2	14.0	1.1	13.3	60 ...
5	1.2	1.1	0.3	0.5	0.8	1.0	0.0	— ...
6	0.6	4.9	17.8	3.9	1.8	0.7	17.2	60 ...
7	0.8	0.9	0.8	1.1	1.3	1.0	0.5	120 ...
8	0.1	11.3	6.1	1.5	0.2	0.1	11.2	30 ...
9	1.5	1.4	2.4	13.5	5.8	1.3	12.0	90 ...
10	2.3	10.0	15.0	50.0	3.5	1.0	47.7	90 ...
11	1.5	4.1	15.5	10.0	0.4	0.4	14.0	60 ...
12	2.6	2.2	2.9	4.3	3.9	4.0	1.7	90 ...
13	0.6	0.6	0.6	1.4	1.2	1.0	0.8	90 ...
14	0.2	5.0	1.0	1.0	0.4	0.2	4.8	30 ...
15	0.6	0.5	0.7	0.7	0.7	0.4	0.1	—
16	0.6	1.2	4.0	6.4	1.3	0.6	5.8	90 ...

TABLA nº 31

NIÑAS CON RETRASO ESTATORAL

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>nº Historia</u>	<u>Edad</u>	<u>Peso</u>	<u>Altura</u>
1	IAC	10053	10	38	126
2	DCS	9390	13	36	137
3	JMDZ	9773	8	21	117
4	RGR	215564	7	14	102
5	MLGF	205067	11	21	123
6	SGC	11142	14	31	140
7	DMM	9886	9	22	114
8	ENM	11500	9	24	112
9	ARS	220359	14	41	143
10	CGV	228116	10 1/2	32	122
11	MTMP	12150	12 1/2	33	138
12	RMGF	11988	13	30	128

$\bar{x}$  11.7 28.5 127

$\sigma$  3.3 7.7 12

Edad..... años

Peso ..... Kgs.

Altura ..... cms.

TABLA nº 32

N I Ñ A S CON RETRASO ESTATORAL

Test de estimulación de HGH con L-Dopa

<u>Caso</u>	<u>Curva de glucemia</u>					<u>Glucemia= mg %</u>
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>
1	60	72	84	68	74	72
2	80	100	84	80	84	86
3	90	88	88	88	94	94
4	76	80	76	76	80	84
5	88	88	88	88	72	80
6	76	88	88	84	84	84
7	80	96	80	76	76	80
8	62	62	64	68	72	84
9	64	60	60	56	64	72
10	75	98	92	88	82	82
11	80	90	74	74	74	74
12	72	76	72	78	82	84
$\bar{x}$	75.2	83.1	79.1	77.0	78.1	81.3
$\sigma$	9.1	12.7	9.7	9.2	7.4	6.0
Error típico	2.6	3.68	2.80	2.68	2.15	1.75

TABLA nº 33

N I Ñ A S con RETRASO ESTATURAL

Test de estimulación de H.G.H. con L-Dopa

Curva de H.G.H.

H.G.H. = ng /ml. plasma

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Incremento</u> <u>maximo HGH</u>	<u>Tiempo</u> <u>incremento</u> <u>maximo</u>
1	2.2	1.2	1.2	13.8	1.2	0.8	11.6	90 minutos
2	2.2	18.4	12.7	6.2	3.6	3.0	16.2	30 ...
3	0.4	0.7	4.7	1.8	6.8	6.4	6.4	120 ...
4	0.6	4.5	3.9	5.4	5.4	1.1	4.8	90 ...
5	0.2	8.6	3.0	0.8	3.0	1.6	8.4	30 ...
6	7.8	7.8	2.4	13.5	15.2	32.7	24.8	180 ...
7	0.2	7.1	10.3	3.3	0.1	0.6	10.1	60 ...
8	0.7	0.6	1.2	0.7	0.1	7.4	6.5	180 ...
9	4.8	4.3	9.8	6.7	7.7	6.9	5.5	60 ...
10	3.4	3.5	3.5	2.2	1.4	1.4	0.1	30 ...
11	0.6	1.0	6.2	2.2	0.5	0.6	5.6	60 ...
12	1.1	1.4	37.9	36.1	17.3	1.3	36.8	60 ...

RETRASO ESTATORAL DE ETIOLOGIA CONSTITUCIONAL

Comparacion entre estimulos con L-Dopa e Insulina: 7 casos

Caso	Sexo	Estimulo	Determin.	0'	30'	60'	90'	120'	180'	Incremento maximo HGH	
4	V	L-Dopa	HGH	7.0	11.8	20.3	17.2	14.0	1.1	13.3	
		L-Dopa	Gluc.	88	82	80	84	92	92		
		Insulina	HGH	0.8	5.5	3.2	-	1.8	-		4.7
		Insulina	Gluc.	76	24	48	-	92	-		
1	H	L-Dopa	HGH	2.2	1.2	1.2	13.8	1.2	0.8	11.6	
		L-Dopa	Gluc.	60	72	84	68	64	72		
		Insulina	HGH	5.0	8.0	36.0	-	23.0	-		31.0
		Insulina	Gluc.	60	28	40	-	64	-		
2	H	L-Dopa	HGH	2.2	18.4	12.7	6.2	3.6	3.0	16.2	
		L-Dopa	Gluc.	80	100	84	80	84	86		
		Insulina	HGH	1.5	9.0	2.1	-	1.3	-		7.5
		Insulina	Gluc.	76	58	76	-	80	-		
4	H	L-Dopa	HGH	0.6	4.5	3.9	5.5	5.4	1.1	4.8	
		L-Dopa	Gluc.	76	80	76	76	80	84		
		Insulina	HGH	1.0	12.3	4.2	-	3.6	-		11.3
		Insulina	Gluc.	68	48	68	-	76	-		
6	H	L-Dopa	HGH	7.8	7.8	2.4	13.5	15.2	32.7	24.8	
		L-Dopa	Gluc.	76	88	88	84	84	84		
		Insulina	HGH	5.0	4.0	3.0	-	4.0	-		0.0
		Insulina	Gluc.	78	38	57	-	83	-		
7	H	L-Dopa	HGH	0.2	7.1	10.3	13.3	0.1	0.6	13.1	
		L-Dopa	Gluc.	80	96	80	76	76	80		
		Insulina	HGH	0.3	1.4	10.0	-	17.0	-		16.3
		Insulina	Gluc.	76	32	28	-	56	-		
9	H	L-Dopa	HGH	4.8	4.3	9.8	6.7	7.7	6.9	5.5	
		L-Dopa	Gluc.	64	60	60	56	64	72		
		Insulina	HGH	1.0	1.0	14.1	-	0.8	-		13.1
		Insulina	Gluc.	98	40	80	-	80	-		

Glucemia = mg %

HGHI = ng / ml. plasma

TABLA nº 35

Estudio estadístico comparativo entre estimulación de HGH con L-Dopa e Insulina en un grupo de niños con retraso estatural constitucional

	<u>L-Dopa</u>						<u>Incremento HGH maximo</u>
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	
$\bar{X}$	3.5	7.8	8.6	10.8	6.8	6.6	12.7
$\sigma$	2.5	5.2	6.2	4.3	5.4	10.8	6.2
Error típico	1.06	1.99	2.36	1.63	3.10	4.10	2.36
	<u>Insulina</u>						
$\bar{X}$	2.08	5.8	10.3	-	7.3	-	11.9
$\sigma$	1.8	3.8	11.2	-	8.2	-	9.2
Error típico	0.70	1.44	4.24	-	3.10	-	3.49
$t =$	1.058	0.744	0.326	-	0.187	-	0.169
	$p > 0.15$	$p > 0.2$	$p > 0.35$		$p > 0.40$		$p > 0.10$

grafico 21

ENANISMO CONSTITUCIONAL

CURVAS DE HGH TRAS L-DOPA E INSULINA

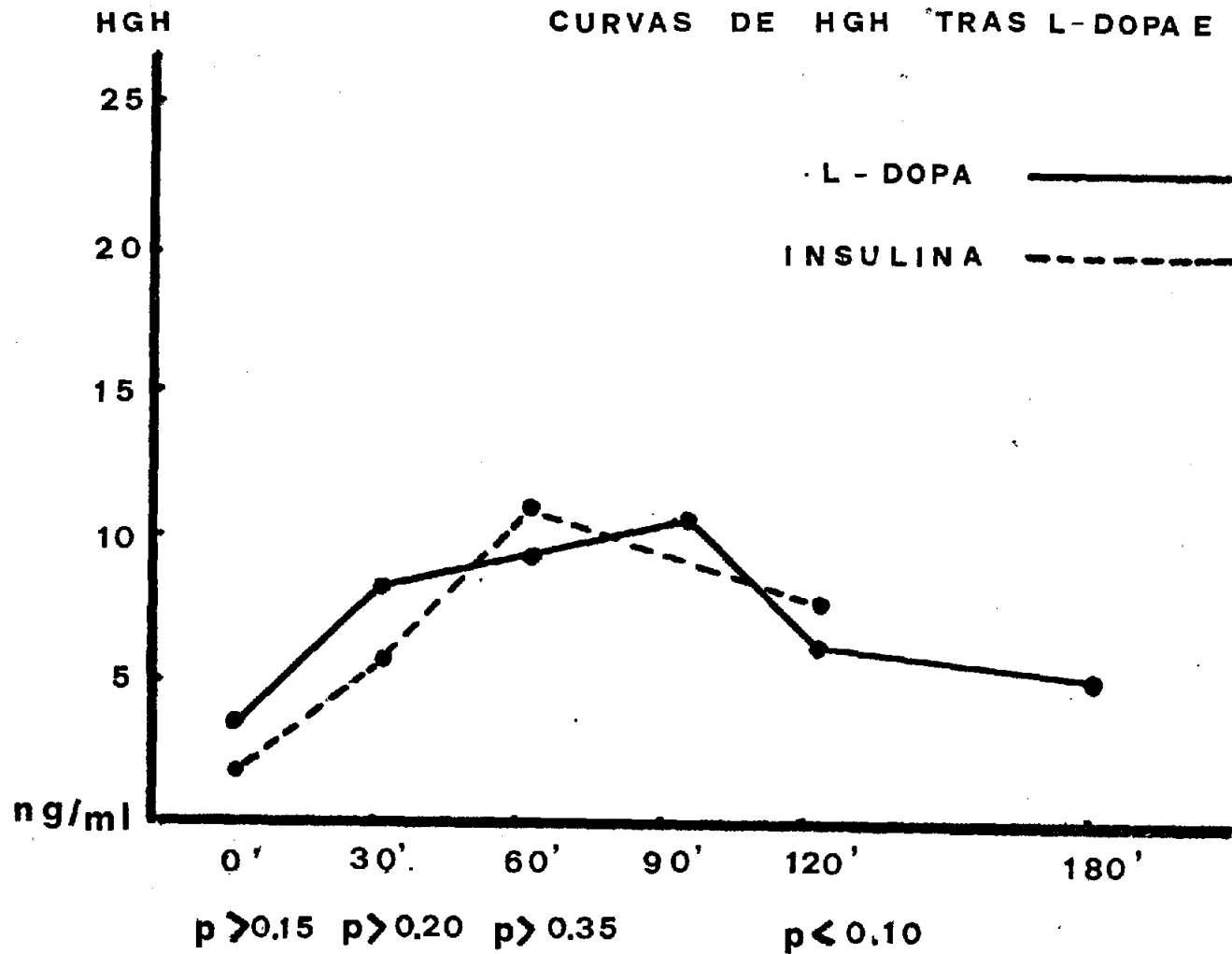


TABLA nº 36

RETRASO ESTATORAL POR DEFICIT DE H. GzH.

Comparacion entre estimulos con L-Dopa & Insulina

<u>Caso</u>	<u>Sexo</u>		0'	30'	60'	90'	120'	180'	<u>Incremento</u> <u>Maximo HGH</u>
5	V	• <u>L-Dopa</u> :HGH	1.2	1.1	0.3	0.5	0.8	1.0	0.0
		• Gluc.	68	72	74	72	80	96	
		• <u>Insulina</u> :HGH	1.8	1.2	1.2	-	1.6	-	0.0
		• Gluc.	70	42	40	-	72	-	
7	V	• <u>L-Dopa</u> :HGH	0.8	0.9	0.8	1.1	1.3	1.0	0.5
		• Gluc.	60	80	76	60	56	56	
		• <u>Insulina</u> :HGH	0.2	0.3	0.2	-	0.4	-	0.2
		• Gluc.	60	32	40	-	68	-	
12	V	• <u>L-Dopa</u> :HGH	2.6	2.2	2.9	4.3	3.9	4.0	1.7
		• Gluc.	98	82	62	94	90	-	
		• <u>Insulina</u> :HGH	0.4	0.0	0.0	0.5	0.0	-	0.1
		• Gluc.	80	40	48	59	87	-	
13	V	• <u>L-Dopa</u> :HGH	0.6	0.6	0.6	1.4	1.2	1.0	0.8
		• Gluc.	92	80	100	88	84	88	
		• <u>Insulina</u> :HGH	0.2	0.6	0.4	-	0.2	-	0.4
		• Gluc.	80	37	54	-	88	-	
15	V	• <u>L-Dopa</u> :HGH	0.6	0.5	0.7	0.7	0.4	0.4	0.1
		• Gluc.	82	90	82	80	82	82	
		• <u>Insulina</u> :HGH	0.5	0.5	0.5	-	1.1	-	0.6
		• Gluc.	92	36	62	-	86	-	

HGH = Ng/ ml de plasma

Gluc = Glucemia en mg %



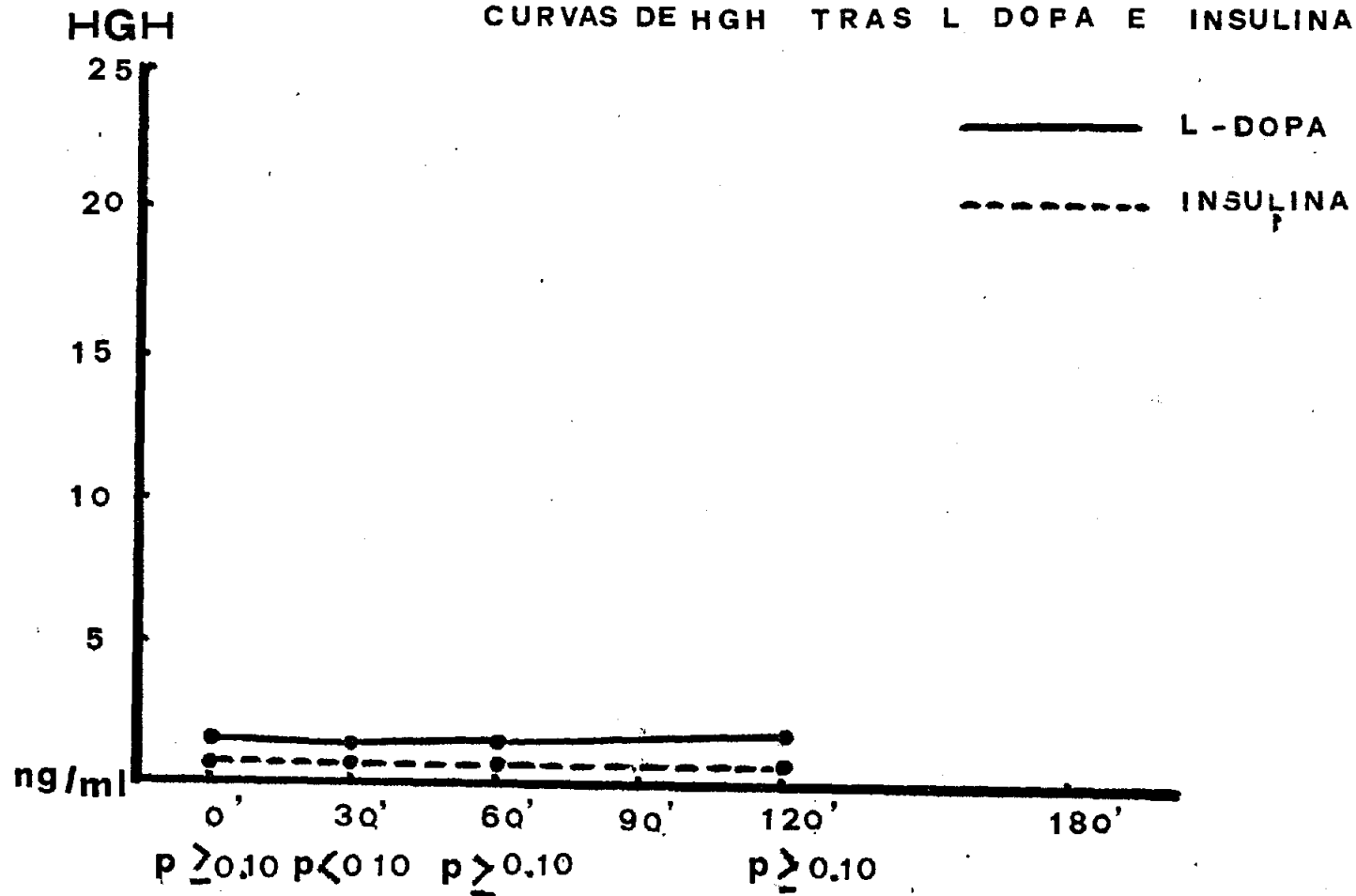
TABLA nº 37

Estudio estadístico comparativo entre estimulación de  
hormona de crecimiento con L-DOPA e INSULINA en un  
grupo de niños con retraso estatural por deficit de H.G.H.

H.G.H.	<u>L- DOPA</u>				$\Delta$ maximo HGH
	0'	30'	60'	120'	
$\bar{X}$	1.16	1.06	1.06	1.52	0.62
$\sigma$	0.75	0.60	0.93	1.23	0.61
Error típico	0.33	0.27	0.41	0.55	0.27
	<u>INSULINA</u>				
$\bar{X}$	0.62	0.52	0.46	0.76	0.26
$\sigma$	0.60	0.39	0.40	0.51	0.21
Error típico	0.26	0.17	0.18	0.23	0.09
Valor t (Student)	1.12	1.48	1.17	1.13	1.11
p	> 0.10	< 0.10	> 0.10	> 0.10	> 0.10

Grafico 22

ENANISMOS POR DEFICIT DE HGH  
CURVAS DE HGH TRAS L DOPA E INSULINA



# Estimulación de HGH por INSULINA y L-DOPA

grafico 23

$\Delta$  maximos comparados

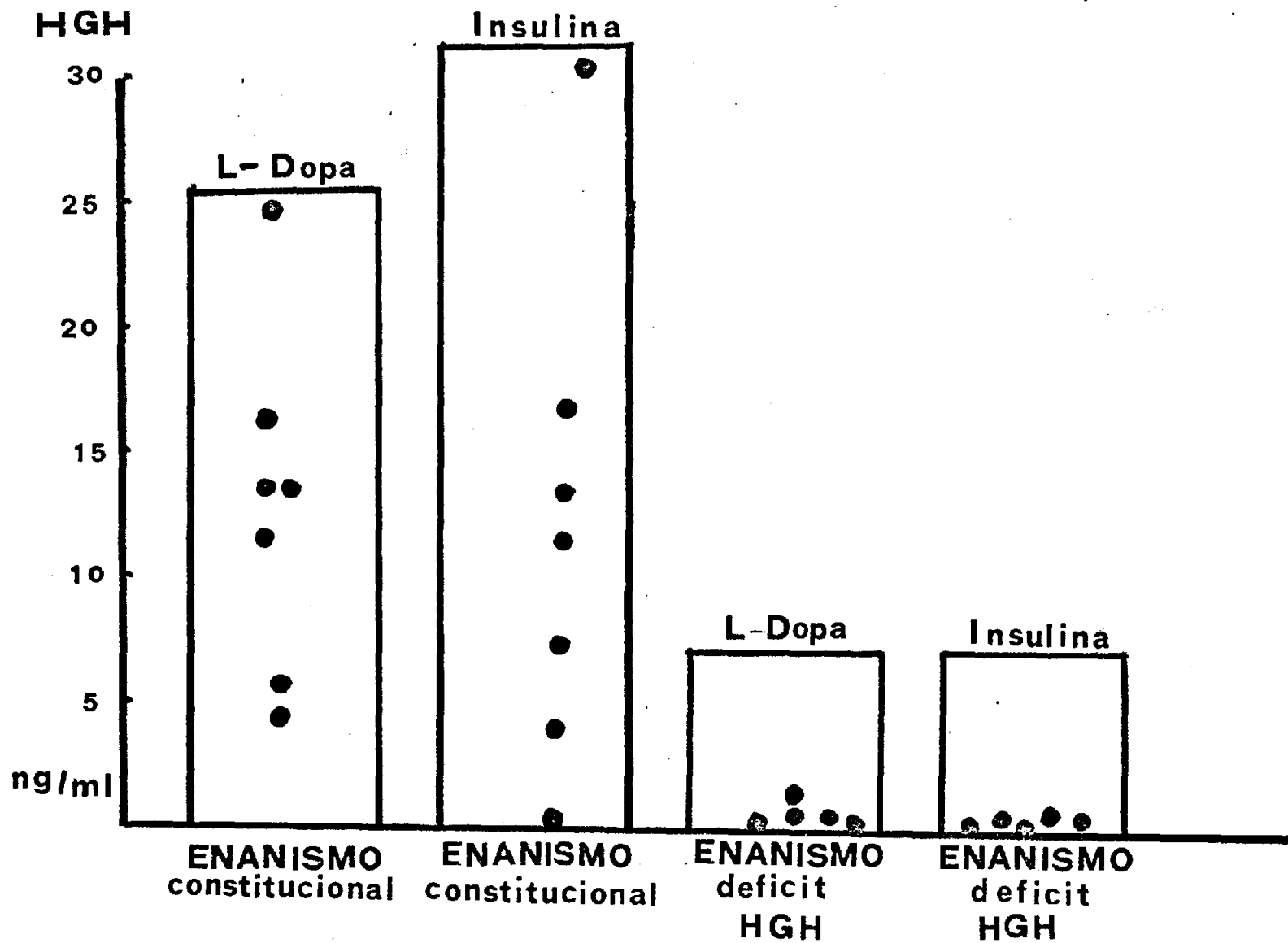


TABLA nº 38

S I N D R O M E D E S H E E H A N

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Nº Historia</u>	<u>Edad</u>	<u>Peso</u>	<u>Tiempo hemorragia post-partum</u>
1	RFR	2595	30	56	2 años
2	MJR	77897	38	45	2 ..
3	FGG	5207	56	72	18 ..
4	LLG	66627	42	50	13 ..
5	CPL	650	36	56	7 ..
6	MGS	6501	34	55	6 ..
7	VRG	223342	56	45	24 ..
8	CLD	8768	38	68	12 ..
9	CBR	60059	42	70	7 ..
10	NEJ	197997	58	58	18 ..

TABLA nº 39

S I N D R O M E D E S H E E H A N

Curva de glucemia tras estimulación con L-Dopa

	Glucemia= mg %					
<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>
1	80	72	72	70	68	68
2	68	68	72	76	68	72
3	72	70	78	74	74	78
4	60	60	88	68	84	60
5	76	76	76	76	76	80
6	68	72	92	88	76	80
7	72	72	72	68	68	68
8	74	70	72	74	70	68
9	68	64	72	68	72	72
10	84	76	76	88	76	76
$\bar{X}$	72.2	70.0	77.0	75.0	73.2	72.2
$\sigma$	6.4	4.7	6.8	7.1	4.8	6.0
Error típico	2.04	1.49	2.17	2.26	1.52	1.92

TABLA nº 40

S I N D R O M E D E S H E E H A N

Estimulación de H.G.H. con L-Dopa

Curva de H.G.H.

Caso	H.G.H. = ng/ml. plasma						$\Delta$ maximo H.G.H.
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	
1	0.2	0.7	0.6	0.3	0.3	0.3	0.5
2	0.4	0.5	1.5	1.2	0.4	0.4	1.1
3	0.0	0.3	0.2	0.4	1.2	1.2	1.2
4	1.6	1.5	0.7	0.6	0.5	1.0	0.0
5	0.5	0.6	2.7	4.5	3.8	3.3	4.0
6	0.9	0.8	1.1	0.6	0.4	0.5	0.2
7	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.0
8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0
9	0.4	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0
10	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.0
$\bar{x}$	0.4	0.4	0.7	0.8	0.7	0.7	0.7
$\sigma$	0.4	0.4	0.8	1.2	1.0	0.9	1.1
Error típico	0.14	0.13	0.25	0.40	0.33	0.29	0.37

grafico 24

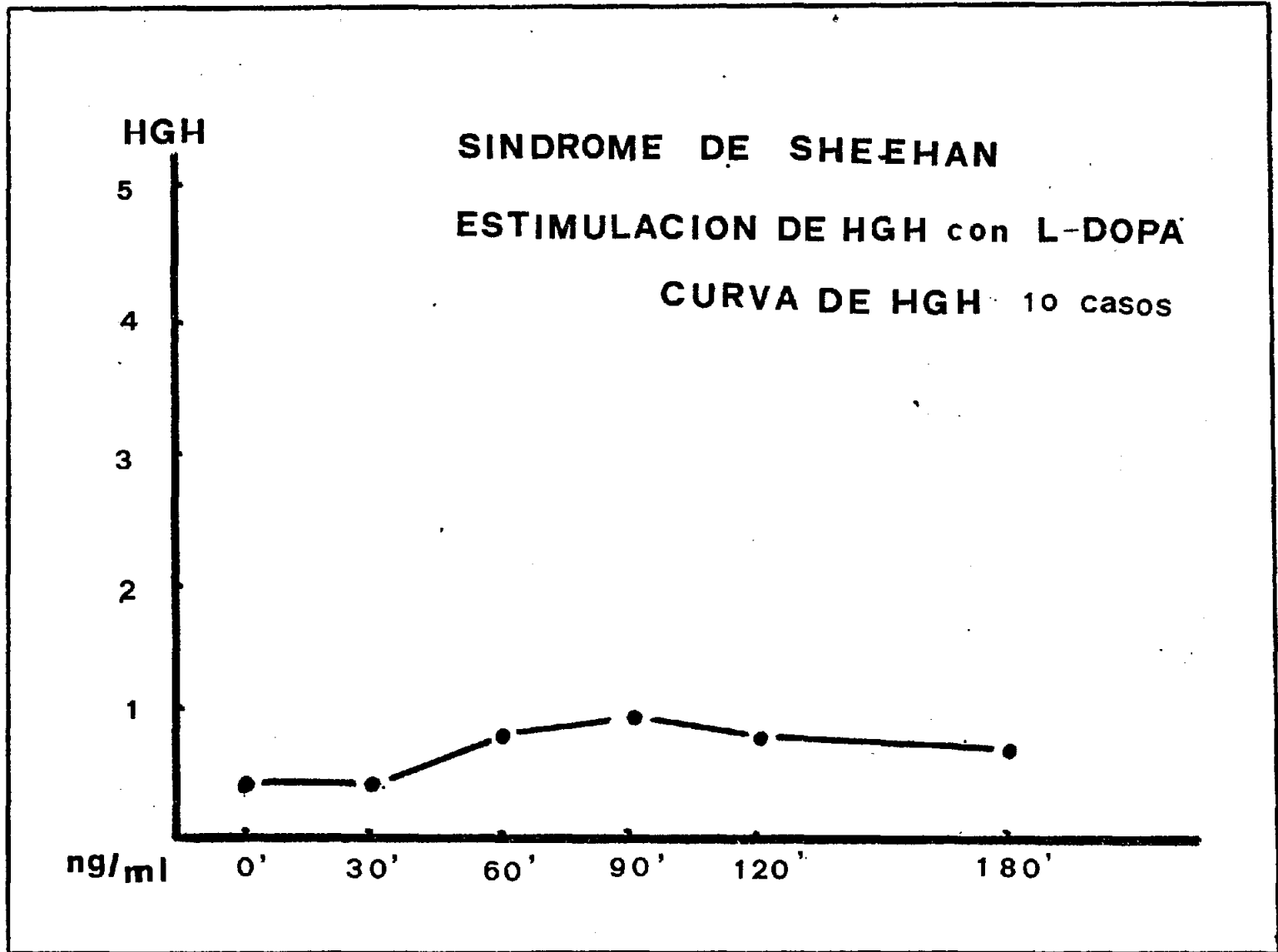


TABLA nº 41

A C R O M E G A L I A

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Nº Hº clinica</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Tipo de intervencion o terapeutica aplicada</u>
1	CGS	202486	43	H	Criocirugia hipofisaria
2	ANG	9647	39	V	Hipofisectomia transesfe- -noidal.-
3	MSD	176483	28	H	Hipofisectomia transfrontal
4	FBA	123373	51	H	Radioterapia. Acromegalia "quemada"
5	JBD	11046	60	H	Radioterapia Acromegalia "quemada"
6	HDA	10650	49	V	No intervenido
7	RFG	229948	31	V	Hipofisectomia transesfe- - noidal
8	FCC	239786	59	V	Hipofisectomia transesfe- - noidal
9	MMH	9073	40	H	Criocirugia hipofisaria
10	RSV	55624	42	V	Hipofisectomia transesfe- - noidal.-



TABLA nº 42

ACROMEGALIA

<u>Test de estimulación de GH con L-Dopa</u>							HGH= ng/ml.
<u>Test de frenación de GH con glucosa</u>							Glucemia=mg%
<u>Caso 1</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Condiciones del estudio</u>
<u>L-Dopa</u>							
HGH	12.5	10.9	9.3	2.5	8.1	7.6	Postcirugia
Glucemia	140	104	104	116	108	108	...
<u>Glucosa</u>							
HGH	9.7	7.8	8.0	9.9	9.9	-	...
Glucemia	100	172	204	140	100	-	...
<u>Caso 2</u>							
<u>L-Dopa</u>							
HGH	45	54	49	41	58	42	Antes cirugia
Glucemia	68	64	64	68	72	68	.. ..
HGH	18	57	27	24	21	-	Postcirugia
Glucemia	64	66	68	62	70	68	...
<u>Glucosa</u>							
HGH	22.5	9.3	11.4	10.6	9.8	-	Postcirugia
Glucemia	88	120	152	100	76	-	...
<u>Caso 3</u>							
<u>L-Dopa</u>							
HGH	52	50	42	40	41	41	Postcirugia
Glucemia	124	124	120	120	132	112	...
<u>Glucosa</u>							
HGH	47.6	64.8	47.2	47.5	47.1	-	Postcirugia
Glucemia	106	130	162	176	180	-	...
<u>Caso 4</u>							
<u>L-Dopa</u>							
HGH	5.4	6.2	12.4	3.9	2.5	1.3	Postradioterapia
Glucemia	76	96	80	84	88	92	...
<u>Glucosa</u>							
HGH	9.8	5.0	5.2	5.0	4.9	-	Postradioterapia
Glucemia	100	160	108	88	76	-	...

ACROMEGALIA

	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Condiciones del estudio</u>
<u>Caso 5</u>							
<u>L-Dopa</u>							
HGH	0.9	1.6	12.3	9.3	6.6	1.3	Postradioterapia
Glucemia	88	96	92	96	96		
<u>Glucosa</u>							
HGH	0.7	0.8	12.3	14.7	0.7	-	...
Glucemia	100	180	220	168	152	-	...
<u>Caso 6</u>							
<u>L-Dopa</u>							
HGH	31	33	43	39	30	32	Antes cirugía
Glucemia	74	70	72	73	75	62	.. ..
<u>Glucosa</u>							
HGH	34	29	31	36	30	38	.. ..
Glucemia	68	157	102	98	86		.. ..
<u>Caso 7</u>							
<u>L-Dopa</u>							
HGH	91	92	89	90	89		
Glucemia	70	80	98	88	100		
<u>Glucosa</u>							
HGH	89	88	89	90	89		
Glucemia	78	136	188	208	200		
<u>Caso 8</u>							
<u>L-Dopa</u>							
HGH	23.5	15.8	15.5	12.5	12.1	11.9	Antes cirugía
Glucemia	368	364	378	376	378	364	.. ..
<u>Glucosa</u>							
HGH	18	14	12.7	15.8	17.6	17.4	.. ..
Glucemia	338	412	584	592	568	540	

HGH = ng /ml. plasma

Glucemia = mg %

TABLA nº 44

A C R O M E G A L I A

<u>Caso 9</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Condiciones del estudio</u>		
<u>L-Dopa</u>									
HGH	19.6	19.6	27.0	21.5	21.9	21.4	Antes de cirugía		
Glucemia	108	112	116	128	124	112	..	..	..
<u>Glucosa</u>									
HGH	30.0	30.8	30.0	29.8	28.3	-	..	..	..
Glucemia	120	170	240	226	176	-	..	..	..
<u>Caso 10</u>									
<u>L-Dopa</u>									
HGH	24.4	25.1	25.5	26.2	23.3	-	Antes de cirugía		
Glucemia	128	124	120	116	112	120	..	..	..
HGH	13.6	13.1	13.1	11.6	11.6	-	Después de cirugía		
Glucemia	200	210	194	194	190	-	..	..	..
<u>Glucosa</u>									
HGH	24.5	24.8	22.1	21.8	22.5	-	Antes de cirugía		
Glucemia	160	200	260	306	212	-	..	..	..
HGH	17.2	12.5	7.3	7.3	5.3	-	Después de cirugía		
Glucemia	270	380	418	410	400	-	..	..	..

HGH = ng / ml. de plasma

Glucemia = mg %

.....

grafico 25

# TEST DE ESTIMULACION de HGH con L-DOPA ACROMEGALIA antes y despues de cirugia

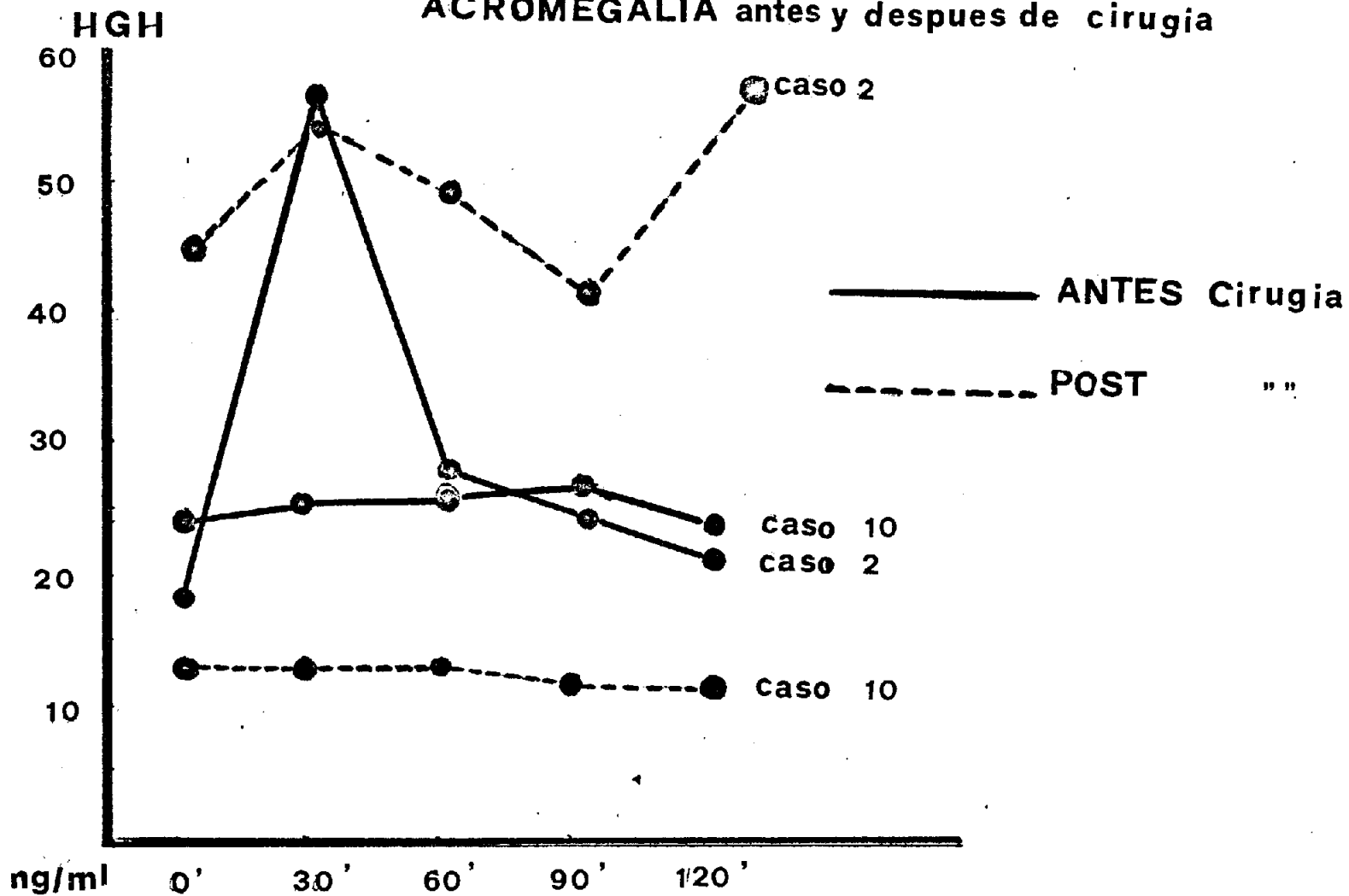


TABLA nº 45

A D E N O M A    C R O M O F O B O

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Nº H.clinica</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Condiciones del estudio</u>
1	AFR	238361	48	V	Post-intervencion
2	JDV	H <sup>2</sup> privada	55	V	Post-intervencion
3	FFA	181263	37	V	Post-intervencion
4	JFA	51564	45	V	Antes-intervencion
5	NMO	6036	47	V	Post-intervencion
6	MAB	12618	35	V	Post-intervencion
7	MGL	12683	38	V	Post-intervencion

A D E N O M A C R O M O F O R O

Test de estimacion de H.G.H. con L- Dopa

Caso	<u>Curva de H.G.H.</u>						HGH= ng/ml.
	0	30	60	90	120	180	Incremento maximo HGH
1	0.0	0.2	0.3	0.2	0.1	1.1	1.1
2	4.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	1.0
3	1.9	0.3	0.8	0.7	0.8	0.6	0.0
4	0.7	1.0	1.7	0.9	0.9	0.9	1.0
5	1.0	1.7	1.3	1.7	0.9	0.8	0.7
6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	-	0.1
7	0.5	0.5	0.5	0.4	0.3	-	0.0
$\bar{X}$	1.2	1.3	1.1	1.2	1.0	1.4	0.5
$\sigma$	1.2	1.5	1.2	1.2	1.2	1.2	0.4
Error tipico	0.47	0.59	0.46	0.46	0.46	0.56	0.17

	<u>Curva de glucemia</u>						<u>Glucemia = mg %</u>
	50	60	60	58	62	62	
1	50	60	60	58	62	62	
2	55	62	61	65	60	60	
3	74	74	72	78	74	70	
4	68	72	78	82	78	76	
5	60	56	60	52	56	60	
6	65	64	67	68	66	60	
7	72	76	84	82	86	-	
$\bar{X}$	63.4	67.7	68.8	69.2	68.8	68.0	
$\sigma$	8.2	7.1	8.8	10.9	10.0	7.9	
Error tipico	3.10	2.69	3.33	4.15	3.78	3.23	

# ADENOMA CROMOFOBO

TEST DE ESTIMULACION DE HGH  
CON L-DOPA

CURVA DE HGH 7 casos

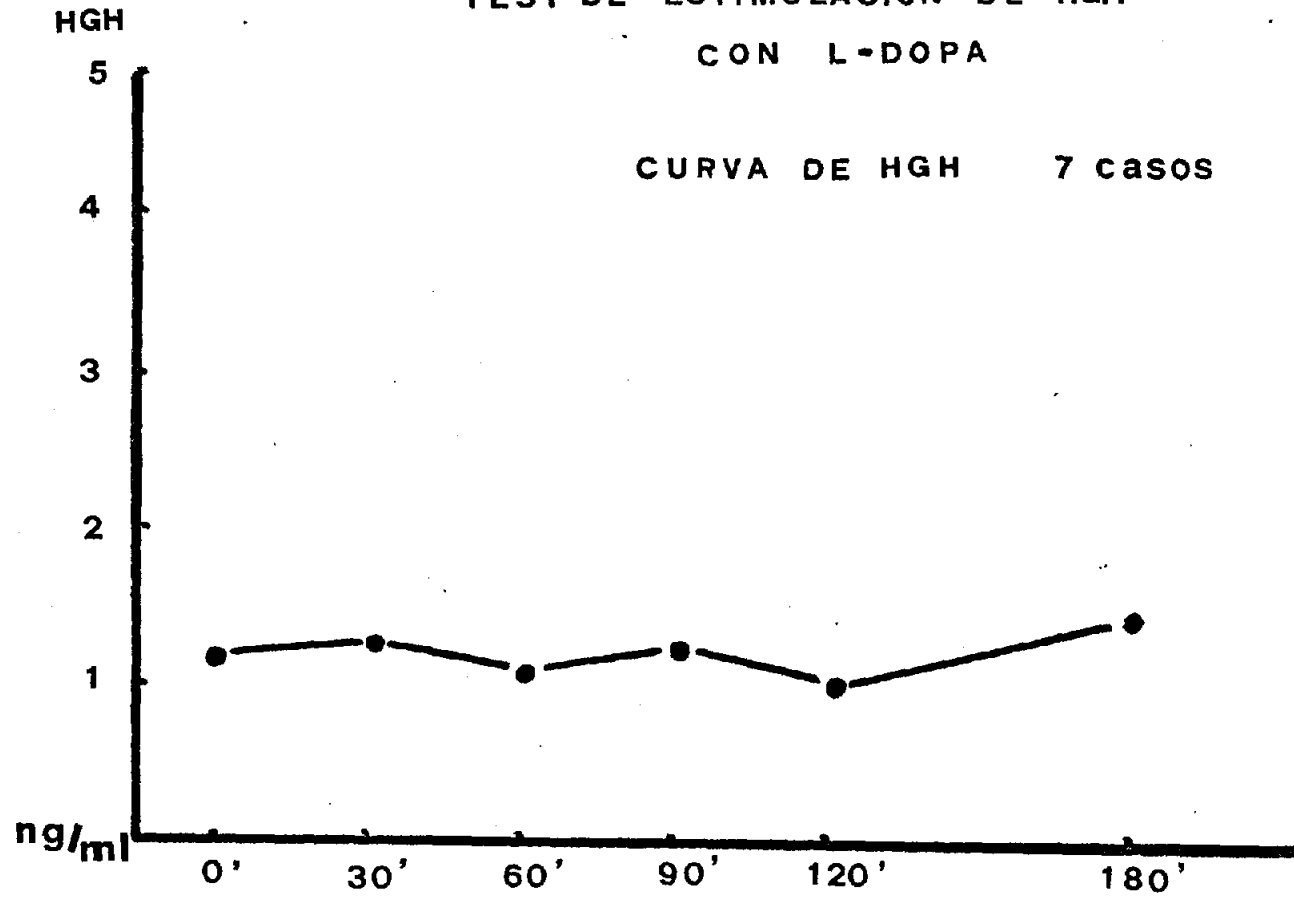


TABLA nº 47

C R A N E O F A R I N G I O M A

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Nº H.clinica</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Condiciones del estudio</u>
1	RCB	55126	17	V	Antes de la inter- - cion.
2	ARM	209246	22	H	Post-intervencion
3	AFH	9015	19	V	Post-intervencion
4	DGM	10351	17	V	Post-intervencion
5	SJB	9374	18	H	Post-intervencion
6	ELM	7002	12	H	Post-intervencion
7	MOC	49620	9	V	Post-intervencion



C R A N E O F A R I N G I O M A

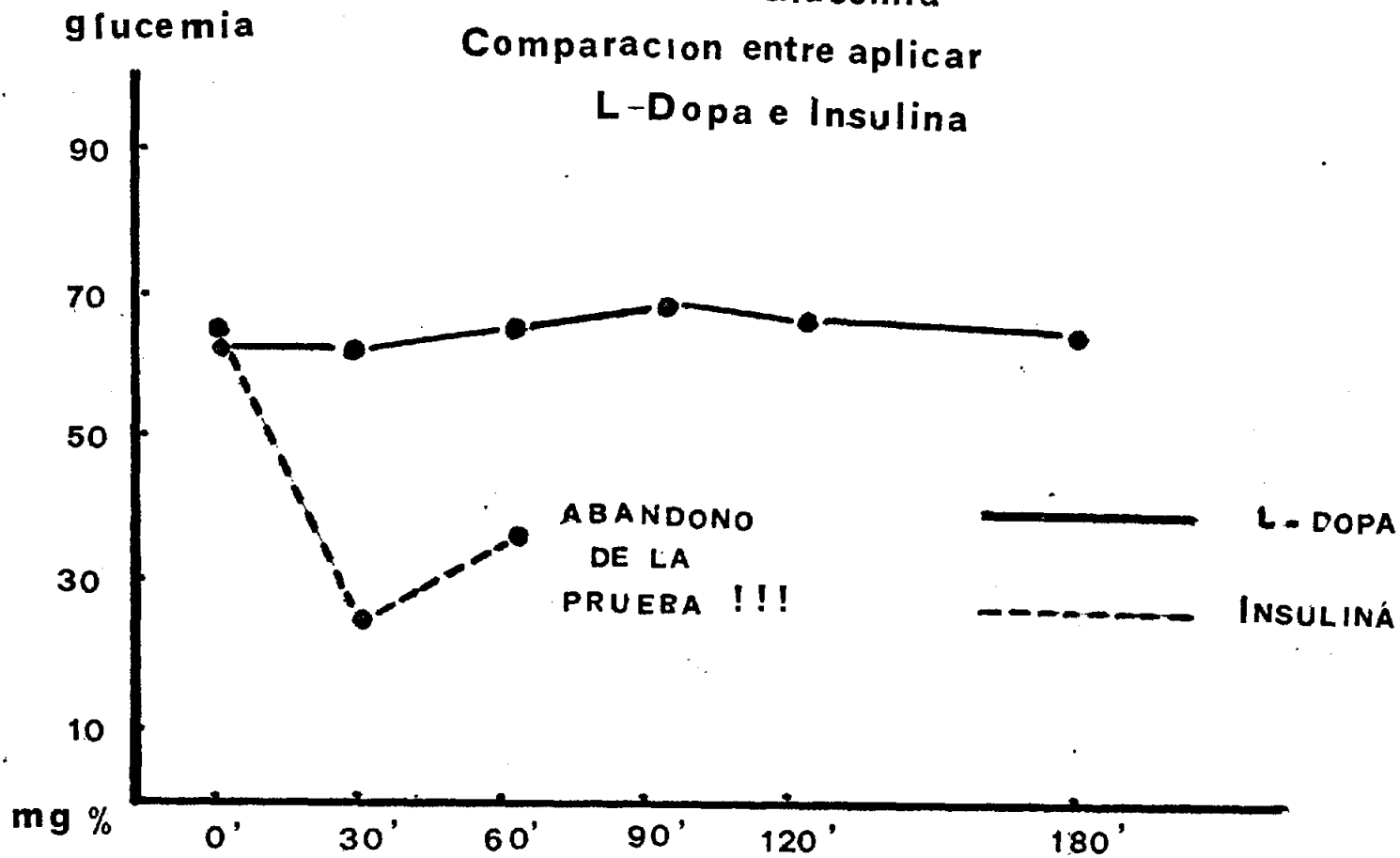
Estimulación de H.G.H. con L- Dopa

<u>Caso</u>	<u>Curva de glucemia</u>						<u>Glucemia = mg %</u>	<u>Observaciones</u>
	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>		
1	58	58	62	68	58	60	-	
2	49	49	50	50	54	54	-	
3	70	68	66	70	66	62	-	
4	52	52	56	56	52	56	-	
5	80	88	84	100	96	84	-	
6	68	64	72	76	72	76	-	
7	68	63	70	70	72	68	-	
$\bar{X}$	63.5	63.1	65.7	70.0	67.1	65.7		
$\sigma$	10.1	11.9	10.3	14.8	13.9	10.1		
Error típico	3.85	4.50	3.90	5.59	5.28	3.34		

<u>Caso</u>	<u>Estimulación de H.G.H. con Insulina i.v.</u>						
3	72	21	40	-	80	-	Hipoglucemia severa.
5	60	40	52	-	64	-	-
6	60	14	28	-	-	-	Hipoglucemia severa, abandono de la prueba 60'
7	66	28	30	-	-	-	Hipoglucemia severa, abandono de la prueba 60'
$\bar{X}$	64.5	25.7	37.5				
$\sigma$	4.9	9.6	9.5				
Error típico	2.43	4.80	4.76				

grafico 27

**Craneofaringioma. 4 CASOS**  
**Curvas de Glucemia**  
**Comparacion entre aplicar**  
**L-Dopa e Insulina**



C R A N E O F A R I N G I O M A

Estimulacion de H.G.H. con L-Dopa

Caso	Curva de H.G.H.						Incremento maximo HGH
	0'	30'	60'	90'	120'	180'	
1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1
2	1.3	1.8	2.0	2.2	1.8	0.3	0.7
3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0
4	0.1	0.6	0.3	0.7	0.4	0.5	0.6
5	0.6	0.6	0.6	1.9	2.7	3.5	2.9
6	0.8	2.2	0.5	0.3	0.5	0.4	1.4
7	1.4	1.7	1.6	1.9	5.9	2.3	4.5
$\bar{X}$	0.61	1.0	0.7	1.0	1.64	1.15	1.6
$\sigma$	0.53	0.8	0.7	1.9	0.8	1.17	1.44
Error tipico	0.20	0.30	0.26	0.32	0.74	0.44	0.54

CASO Estimulacion de H.G.H. con Insulina i.v.

3	1.0	1.9	1.2	-	1.1	-	0.9
5	0.6	0.7	0.6	0.9	1.6	-	1.0
6	0.7	1.2	1.8	-	-	-	1.1
7	0.3	5.3	0.6	-	0.7	-	5.0
$\bar{X}$	0.6	2.2	1.0	-	1.1	-	2.0
$\sigma$	0.2	1.7	0.4	-	0.3	-	1.7
Error tipico	0.12	0.89	0.24	-	0.21	-	0.86

Grafico 28

Craneofaringioma : 4 casos

CURVA de GH

Comparacion entre estimulos  
con L-Dopa e Insulina

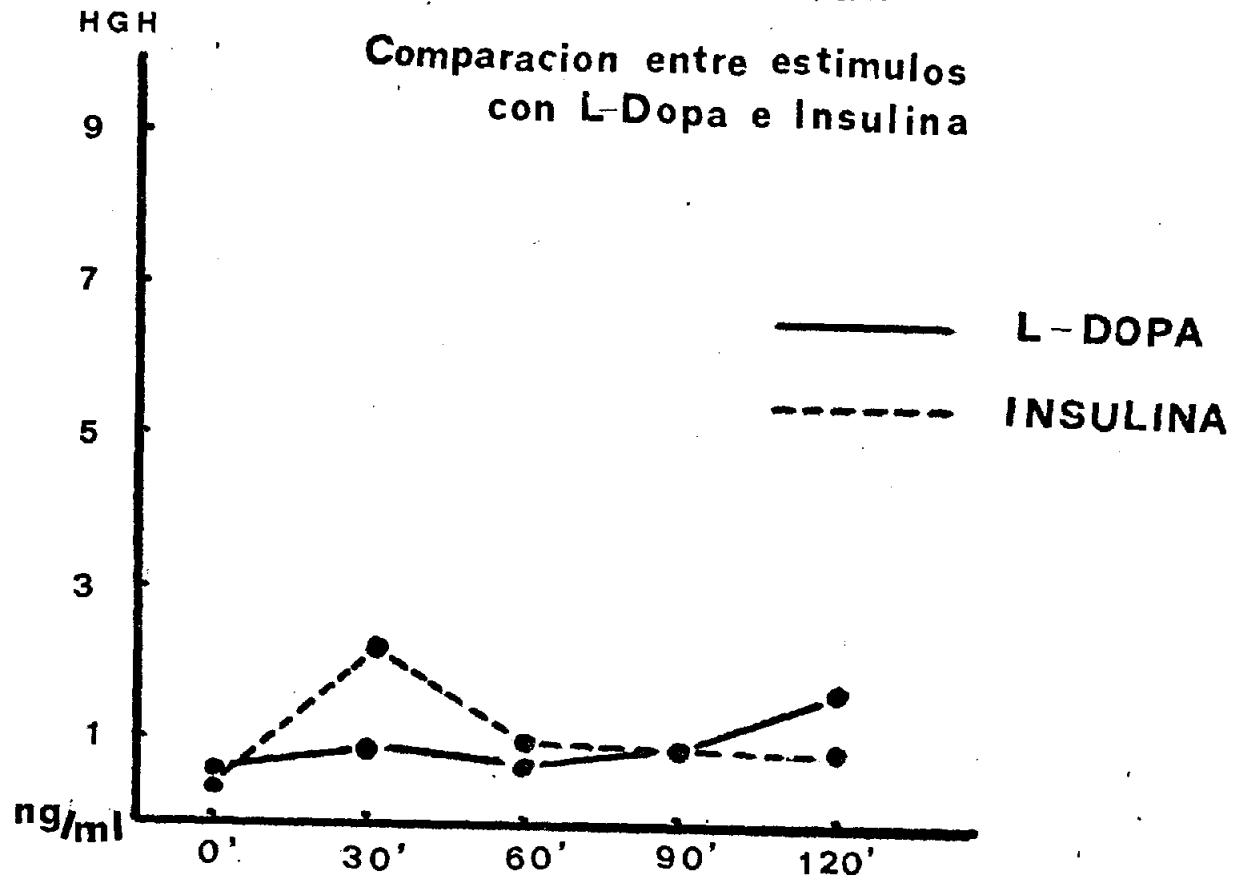


TABLA nº 50

HIPOFUNCION HIPOFISARIA DE ETIOLOGIA DIVERSA

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Nº H.clin.</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Diagnostico</u>
1	AGA	205679	50	H	Hipopituitarismo idiopatico
2	JLR	15909	41	V	Hipopituitarismo idiopatico
3	FRH	155799	14	V	Hipopituitarismo secundario a enferm. de Hand-Schuller-Cristh
4	ERS	175046	30	H	Hipopituitarismo secundario a hipofisectomia criogenica por sindrome de Cushing
5	EMG	9179	48	H	Hipopituitarismo secundario a meningioma del tuberculo selar.
6	AGA	189426	63	H	Hipopituitarismo secundario a hipofisectomia criogenica por carcinoma de mama.
7	MCG	233696	16	H	Hipopituitarismo secundario a anorexia nerviosa.
8	ACA	240087	36	V	Hipopituitarismo idiopatico Diabetes insipida.
9	RRD	12730	44	H	Hipopituitarismo secundario a intervencion sobre cordoma de base craneal.

TABLA nº 51

H I P O F U N C I O N      H I P O F I S A R I A

DE ETIOLOGIA DIVERSA

Test de estimacion de HGH con L-Dopa

	<u>Curva de glucemia</u>						Glucemia = mg %
<u>Caso</u>	<u>0</u>	<u>30</u>	<u>60</u>	<u>90</u>	<u>120</u>	<u>180</u>	
1	68	64	76	76	72	76	
2	52	68	64	60	52	60	
3	76	88	80	76	80	88	
4	60	80	68	72	76	70	
5	64	64	60	60	62	56	
6	116	108	120	108	112	112	
7	72	96	80	94	94	96	
8	64	68	76	72	68	72	
9	73	76	73	76	78	70	
<u>X</u>	71.6	79.1	77.4	77.1	76.6	77.7	
<u>σ</u>	17.1	14.5	16.4	14.4	16.6	16.8	
Error tipico	5.70	4.85	5.46	4.81	5.56	5.61	

TABLA nº 52

HIPOFUNCION HIPOFISARIA DE ETIOLOGIA DIVERSA

Test de estimulación de H.G.H. con L- Dopa

Curva de H.G.H.

<u>Caso</u>	<u>0</u>	<u>30</u>	<u>60</u>	<u>90</u>	<u>120</u>	<u>180</u>	<u>Incremento HGH</u> <u>maximo</u>
1	2.6	3.0	3.1	2.9	2.8	3.0	0.4
2	2.8	0.6	1.2	2.2	2.4	2.8	0.0
3	2.3	2.1	2.2	3.2	1.9	1.8	0.9
4	1.7	1.1	1.5	1.6	1.7	1.5	0.0
5	1.0	1.9	1.7	0.9	0.4	0.9	0.9
6	0.3	0.4	0.6	0.5	1.0	0.3	0.7
7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.5	1.9	1.4
8	0.7	0.8	1.3	1.8	1.1	0.7	1.1
9	3.1	2.8	2.1	1.7	2.7	3.8	0.7
$\bar{x}$	1.6	1.4	1.5	1.7	1.6	1.8	0.6
<b>6</b>	0.9	0.9	0.7	0.8	0.8	1.0	0.4
Error tipico	0.32	0.31	0.25	0.29	0.28	0.36	0.15

**HIPOFUNCION HIPOFISARIA**  
de etiologia diversa 9 casos

Test estimulación HGH con L-DOPA

**CURVA DE HGH**

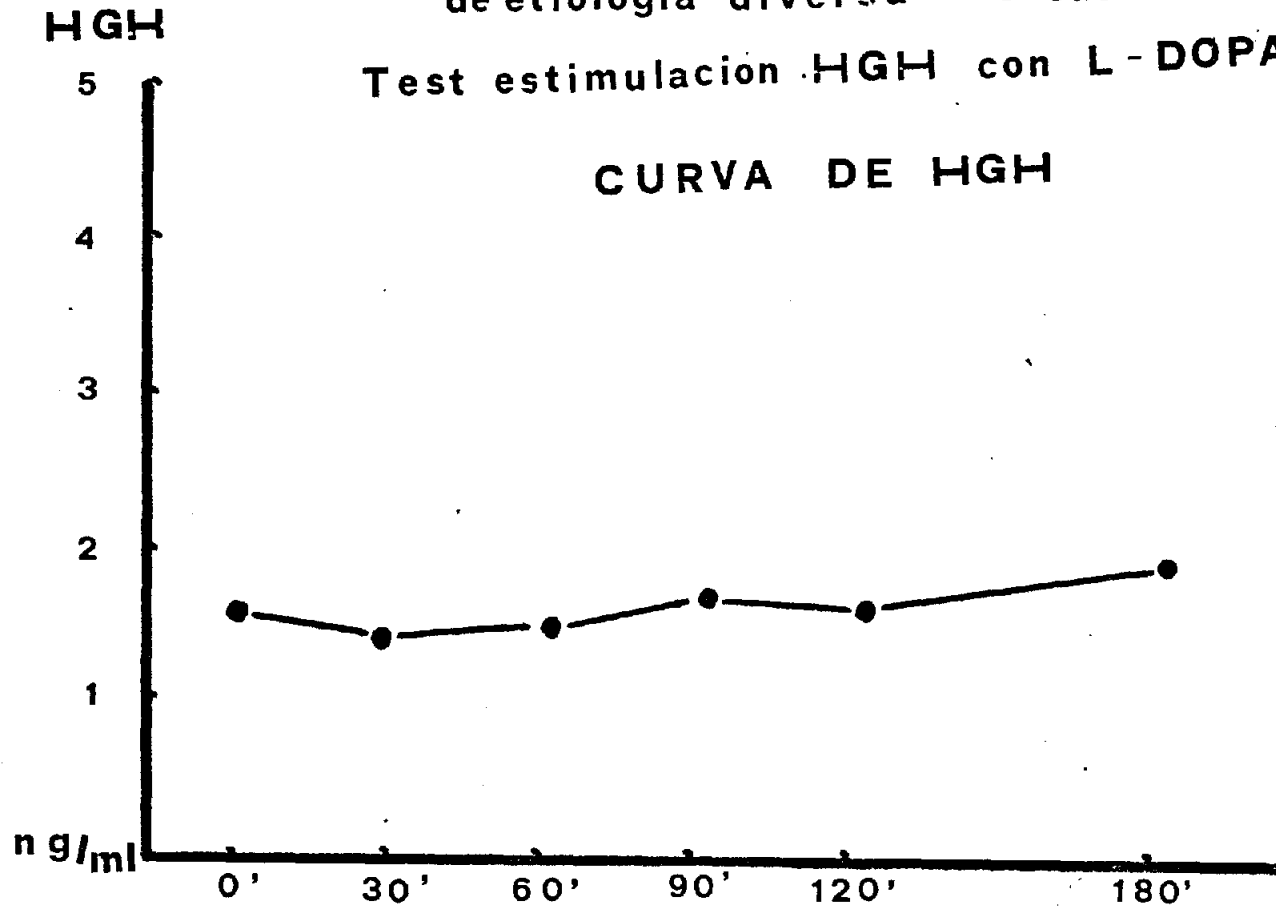




grafico 30

△ MAXIMOS DE HGH TRAS L-DOPA  
EN  
PATOLOGIA HIPOTALAMO-HIPOFISARIA

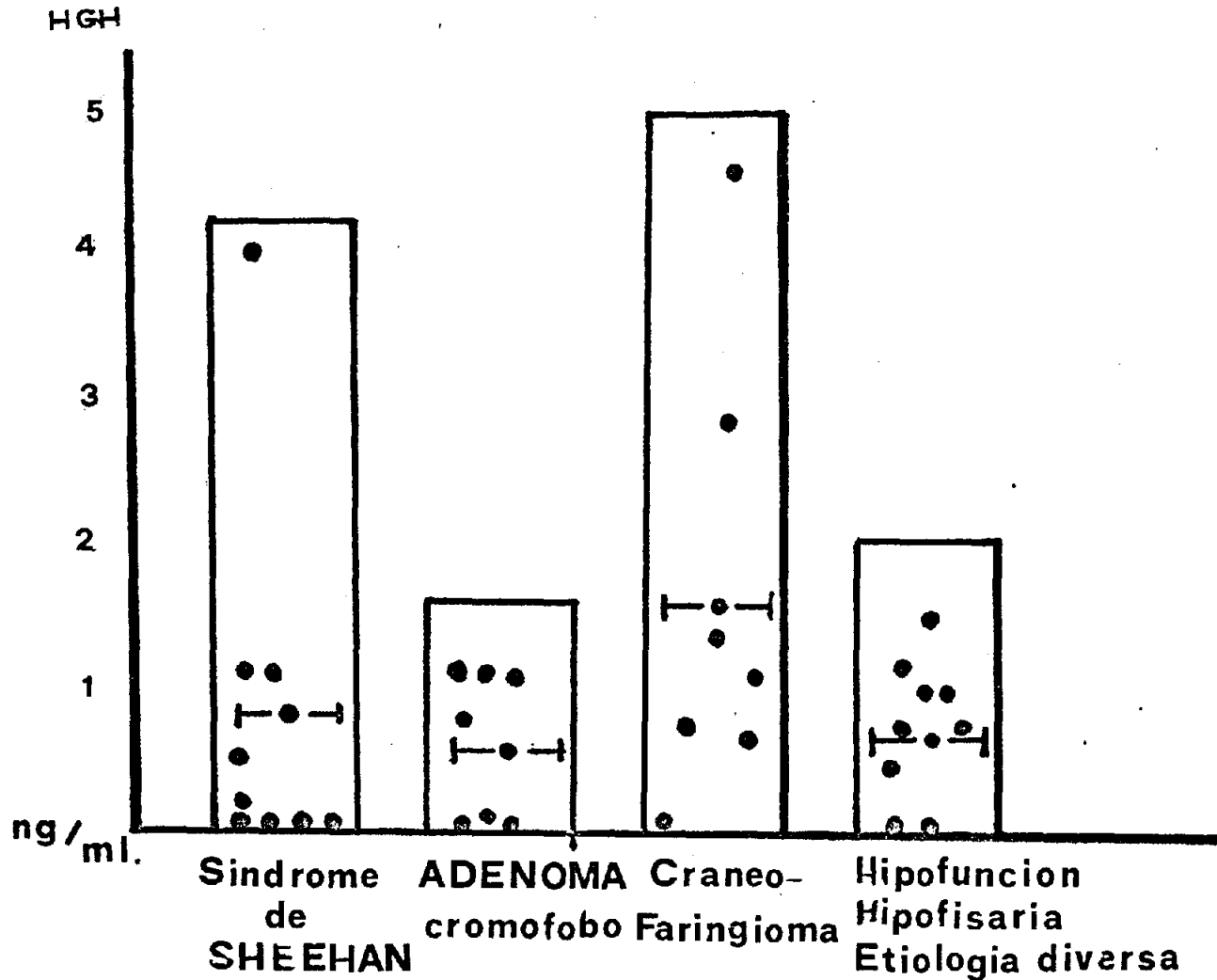


TABLA nº 53

D I A G N O S T I C O S    V A R I O S

<u>Caso</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Nº H.Clinica</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Diagnostico</u>
1	JAHC	3802	18	V	Hipotiroidismo
2	MPG	229444	38	H	Hipotiroidismo
3	BJG	179994	7	H	Hipotiroidismo
4	JLDC	8453	15	V	Hipotiroidismo
5	CMC	11587	13	H	Hipertiroidismo
6	SRP	213750	56	V	Enferm.de ADDISON
7	PCJ	10607	8	H	Pubertad precoz
8	MCAF	11176	28	H	Enferm.de RECKLINHOUSEN
9	JMRR	9909	9	V	Pubertad precoz
10	MCG	10314	18	H	Sindrome de Turner
11	DGM	10333	28	H	Sindrome de Turner
12	IMM	207478	16	H	Sindrome de Turner
13	AGR	9791	27	H	Pseudotumor cerebral
14	MGC	205336	20	H	Sindrome de Cushing

TABLA nº 54:

D I A G N O S T I C O S      V A R I O S

TEST DE ESTIMULACION DE H.G.H. con L-DOPA

<u>Caso</u>	<u>0'</u>	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>	<u>180'</u>	<u>Incremento HGh maximo</u>
1	1.4	1.4	2.7	2.9	3.0	3.3	1.9
2	1.5	3.2	1.4	1.0	1.0	1.4	1.7
3	0.4	1.0	2.4	3.3	1.6	0.7	2.9
4	1.1	1.7	1.1	1.1	0.9	1.2	0.6
5	0.7	0.6	2.5	3.1	1.4	0.6	2.4
6	0.4	1.0	1.3	7.7	3.1	1.6	7.3
7	1.1	6.5	6.6	3.6	1.0	1.0	5.5
8	3.4	2.3	4.0	36.1	24.5	4.4	32.7
9	1.2	3.6	8.1	12.2	5.4	-	11.0
10	1.6	2.3	1.7	1.2	7.5	0.3	5.9
11	4.2	8.7	12.0	14.0	7.2	4.2	7.8
12	0.6	2.5	12.4	2.5	0.7	0.5	11.8
13	1.8	2.3	10.7	4.9	3.6	2.0	8.9
14	0.1	0.1	0.3	1.0	1.0	-	0.9

HGH = ng / ml. plasmatico

Test DE ESTIMULACION DE HGH CON L-DOPA  
7 ADULTOS SANOS  
CURVA DE CORTISOL PLASMATICO

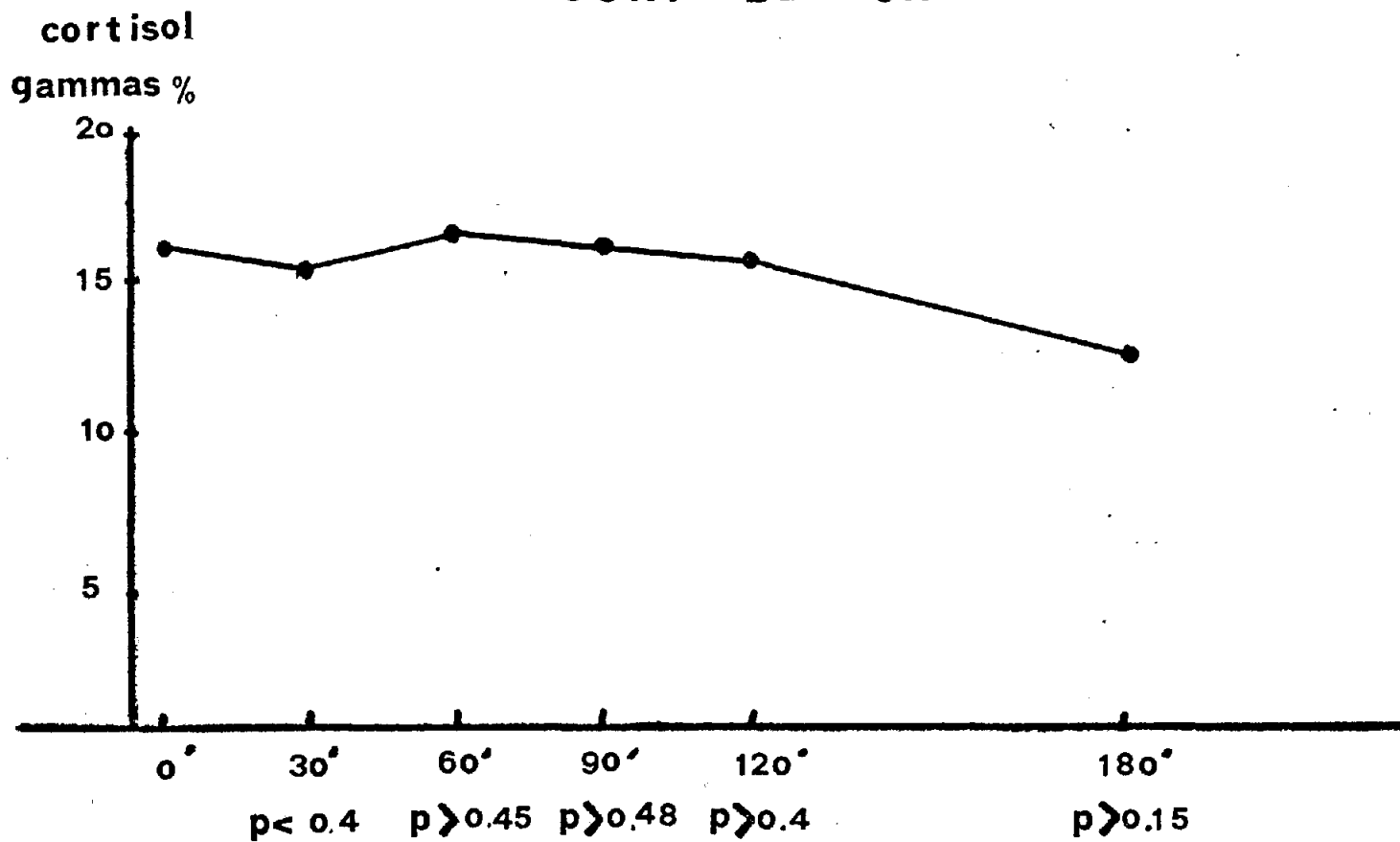


TABLA nº 55

S I N D R O M E      D E      S H E E H A N

<u>CASO</u>	<u>EXPLORACION FUNCIONAL</u>					<u>TIROIDEA</u>				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>Captacion %</u>										
<u>I-131</u>										
% 1ª hora	3.3	1.9	2.5	2.2	3.1	3.4	-	1.4	1.5	1.7
% 3ª ..	4.8	2.4	3.7	2.8	3.2	4.9	-	1.6	2.4	3.2
% 6ª ...	7.4	2.4	4.6	2.4	3.4	6.9	-	1.6	2.8	4.2
% 24ª ..	17.7	2.1	8.9	2.0	4.1	15.0	-	1.6	3.9	7.0
% 48ª ..	21.5	2.0	11.0	2.1	4.5	15.7	-	1.7	4.7	7.2
<u>Test de T-3</u>	112	122	135	122	122	102	124	120	138	120
<u>T-4</u>	0.4	4.2	4.0	0.5	4.0	2.2	4.0	1.6	3.0	2.0
<u>Captacion</u>										
<u>I-131</u>										
<u>tras TSH</u>										
% 1ª hora	-	5.0	5.0	-	-	10.7	-	3.6	25.4	4.2
% 3ª ..	-	7.0	15.0	-	-	21.2	-	4.6	28.7	10.8
% 6ª ..	-	7.4	23.0	-	-	30.4	-	6.6	-	18.0
% 24ª ..	-	7.6	51.0	-	35.0	46.0	-	13.1	-	44.9
% 48ª ..	-	6.0	47.0	-	-	50.2	-	14.7	-	50.0
<u>Test de T-3</u>										
<u>tras TSH</u>	-	77	121	-	-	98	106	124	-	127
<u>T-4 tras TSH</u>	-	6.0	4.0	-	-	8.2	8.8	0.1	-	2.4
<u>Estimulacion</u>										
<u>con TRH</u>										
TSH basal	10.9	-	2.4	-	-	-	9.5	-	-	-
TSH 15 '	18.6	-	2.6	-	-	-	-	-	-	-
TSH 30 '	18.4	-	2.6	-	-	-	-	-	-	-
TSH 60 '	17.3	-	2.4	-	-	-	-	-	-	-
TSH 120 '	10.7	-	1.7	-	-	-	-	-	-	-

TABLA nº 56

S I N D R O M E D E S H E E H A N

<u>CASO</u>	<u>EXPLORACION</u>			<u>FUNCIONAL</u>		<u>SUPRARRENAL</u>				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>Cortisol</u>										
plasmatica										
Basal	5.8	10.5	6.6	8.0	-	11.2	10.8	6.7	-	11.7
tras Muvacthen										
30'	6.4	16.0	5.2	8.3	-	14.2	16.0	14.3	-	-
120'	5.8	20.0	7.8	8.9	-	18.1	21.5	27.8	-	-
<u>Basales</u>										
<u>17- K. en</u>										
orina 24 h.	1.9	2.9	7.0	3.0	-	3.6	-	2.4	6.0	2.3
<u>17- OH en</u>										
orina 24 h.	8.0	0.5	1.5	2.8	-	1.2	-	1.2	4.8	2.5
<u>Tras ACTH:</u>										
1ª ACTH 17-K	6.2	-	7.0	1.5	-	9.1	-	-	-	-
2ª ACTH 17-K	7.2	-	7.8	2.4	-	16.6	-	-	-	-
Dia 3ª sin										
ACTH 17-K	8.0	-	8.4	0.0	-	12.5	-	-	-	-
<u>Tras ACTH:</u>										
1ª ACTH 17-OH	3.3	-	1.5	2.8	-	23.0	-	-	-	-
2ª ACTH 17-OH	4.4	-	3.2	2.0	-	15.5	-	-	-	-
Dia 3ª sin										
ACTH 17-OH	4.0	-	2.3	0.0	-	5.0	-	-	-	-
<u>Tras Metopirona</u>										
1ª .. 17-K	-	4.1	-	1.3	-	-	-	-	-	-
2ª .. 17-K	-	2.8	-	0.1	-	-	-	-	-	-
Despues 17-K	-	3.9	-	0.8	-	-	-	-	-	-
<u>Tras Metopirona</u>										
1ª .. 17-OH	-	1.4	-	2.1	-	-	-	-	-	-
2ª .. 17-OH	-	5.2	-	1.9	-	-	-	-	-	-
Despues 17-OH	-	0.0	-	5.3	-	-	-	-	-	-

Cortisol plasmatico expresado en gammas %

17-K = 17-cetosteroides expresado en mg /24 horas

17-OH = 17-hidroxicorticosteroides expresada en mg/ 24 horas

TABLA nº 57

S I N D R O M E      D E      S H E E H A N

<u>CASO</u>	EXPLORACION      FUNCIONAL      GONADAL									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>GONADOTROPINAS</u>										
Plasmaticas										
L H:	1.4	1.0	1.0	1.2	0.8	1.0	-	1.0	-	0.8
F S H:	3.8	2.1	0.0	1.1	3.7	0.8	-	0.8	-	0.8
<u>ESTROGENOS</u> en										
orina 24 horas										
ESTRONA	2.7	1.7	2.6	1.3	3.1	0.9	-	-	2.6	-
ESTRADIOL	2.6	0.9	2.8	0.0	3.1	0.3	-	-	2.2	-
ESTRIOL	12.0	2.0	3.0	2.6	4.2	3.5	-	-	6.0	-
Totales	17.3	4.6	8.4	3.9	10.4	4.1	-	-	10.8	-

Gonadotropinas LH y FSH expresadas en ng / ml.

Estrogenos expresados en gammas en orina de 24 horas.

TABLA nº 58

A C R O M E G A L I A

EXPLORACION FUNCIONAL TIROIDEA

<u>Caso</u>	<u>Curva de Captacion</u> I-131					<u>Test de T-3</u>	<u>T-4</u>	<u>Condiciones</u> <u>del estudio</u>
	<u>1ª hora</u>	<u>3ª</u>	<u>6ª</u>	<u>24ª</u>	<u>48ª</u>			
1	13.0	19.0	20.0	34.0	31.0	92	8.00	Postcirugia
2	4.1	8.0	12.0	24.2	25.6	88	7.5	Postcirugia
3	1.7	2.0	2.0	1.2	1.1	112	4.0	Postcirugia
4	5.0	9.4	11.3	28.9	28.5	107	8.1	Postradiote- -rapia.
5	-	-	-	-	-	100	8.0	Postradiote- - rapia.
6	2.0	2.5	2.6	3.0	6.2	99	5.3	Antes de inter- - vencion.
7	1.9	4.5	3.4	16.1	18.3	96	7.8	Antes de inter- - vencion.
8	4.8	8.5	11.4	14.0	15.7	109	11.3	Antes de inter- - vencion.
9	-	-	-	-	-	108	8.2	Postcirugia
10	3.3	4.4	6.3	8.5	7.1	103	9.0	Antes de inter- -vencion.



TABLA nº 59

A D E N O M A      C R O M O F O B O

EXPLORACION    FUNCIONAL    TIROIDEA

<u>Caso</u>	1	2	3	4	5	6	7
<u>Captacion I-131</u>							
% 1ª hora	-	-	4.0	2.4	5.0	-	7.0
% 3ª ...	-	-	5.0	3.1	8.0	-	14.0
% 6ª ...	-	-	7.0	3.4	11.0	-	21.0
% 24ª ..	-	-	17.0	6.5	16.0	-	56.0
% 48ª ..	-	-	18.0	7.2	16.0	-	22.0
<u>Test de T-3</u>	107	108	122	106	143	113	98
<u>T- 4</u>	6.3	3.9	3.5	2.3	2.7	4.7	2.6
<u>TSH basal</u>	3.1	9.0	2.9	6.1	11.3	-	-
<u>Estimulacion</u>							
<u>con T. R. H.</u>							
TSH 15'	3.5	-	3.8	12.0	12.8	-	-
TSH 30'	3.6	-	2.8	5.8	20.0	-	-
TSH 60'	3.2	-	2.7	6.0	19.3	-	-
TSH 120'	3.3	-	2.5	5.2	21.8	-	-

T-4 = Tiroxina plasmatica expresada en gammas %

TSH = Tirotrona plasmatica expresada en U / ml.

TABLA nº 60

A D E N O M A      C R O M O F O B O

<u>Caso</u>	1	2	3	4	5	6	7
<u>Cortisol basal</u> plasmatico	7.3	5.5	-	8.6	8.7	6.8	6.0
<u>Estimulacion</u> con <u>Nuvacthen</u>							
Cortisol 30'	-	-	-	13.3	10.7	19.2	-
Cortisol 120'	-	-	-	17.3	15.5	24.0	-
<u>Orina 24 horas</u>							
<u>17-K</u>	-	-	2.2	-	4.4	-	3.1
<u>17- OH</u>	-	-	2.0	-	5.0	-	4.2
<u>Gonadotropinas</u> <u>plasmaticas</u>							
FSH	1.7	0.4	0.6	1.0	1.7	0.4	0.7
LH	1.1	0.8	0.8	0.1	3.0	0.6	0.8

Cortisol plasmatico expresado en gammas %

17-K = 17-cetosteroides en orina de 24 horas expresados  
en mg / 24 horas

17- OH = 17-hidroxicorticosteroides expresados en  
mg / orina de 24 horas.

FSH y LH expresados en ng / ml.

C R A N E O F A R I N G I O M A

	<u>EXPLORACION</u>			<u>FUNCIONAL</u>		<u>TIROIDEA</u>	
<u>CASO</u>	1	2	3	4	5	6	7
<u>Captacion</u>							
<u>I-131</u>							
% 1ª hora	-	-	-	-	7.0	-	3.0
% 3ª ..	-	-	-	-	14.0	-	5.0
% 6ª ..	-	-	-	-	20.0	-	5.0
% 24ª ..	-	-	-	-	42.0	-	17.0
% 48ª ...	-	-	-	-	40.0	-	19.0
<u>Test de T-3</u>	103	100	96	118	102	115	113
<u>T - 4</u>	4.8	4.5	8.8	3.6	5.5	3.4	3.5
<u>TSH basal</u>	6.3	-	-	10.2	8.6	-	-
<u>Estimulacion</u>							
<u>con T R H</u>							
TSH 15'	17.6	-	-	-	11.9	-	-
TSH 30'	18.7	-	-	-	15.3	-	-
TSH 60'	8.7	-	-	-	14.0	-	-
TSH 120'	7.2	-	-	-	11.0	-	-

T - 4 = Tiroxina plasmatica expresada en gammas %

T S H = expresada en  $\mu$  U.I. / ml.

TABLA nº 62

C R A N E O F A R I N G I O M A

<u>Caso</u>	1	2	3	4	5	6	7
<u>Cortisol basal</u>							
<u>plasmatico</u>	5.5	-	7.0	13.5	11.0	3.0	21.5
<u>Estimulacion</u>							
<u>con</u>							
<u>Nuvacthen</u>							
Cortisol 30'	13.0	-	-	-	22.0	-	-
Cortisol 120'	15.0	-	-	-	30.0	-	-
<u>Gonadotropinas</u>							
<u>plasmaticas</u>							
<u>FSH:</u>	6.9	0.4	1.5	-	0.2	0.2	-
<u>LH:</u>	1.1	1.0	1.9	-	2.3	0.9	-

Cortisol plasmatico :expresado en gammas %

Gonadotropinas FSH y LH expresadas en ng/ ml.

TABLA nº 63

HIPOFUNCION HIPOFISARIA DE ETIOLOGIA DIVERSA

<u>Caso</u>	<u>EXPLORACION FUNCIONAL TIROIDEA</u>								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<u>Captacion</u> <u>I-131</u>									
% <u>1ª hora</u>	-	3.1	7.0	2.0	-	-	7.8	-	-
% <u>3ª ..</u>	-	3.2	11.0	2.1	-	-	8.3	-	-
% <u>6ª ..</u>	-	4.1	12.0	2.7	-	-	8.9	-	-
% <u>24ª ..</u>	-	5.6	22.0	5.2	-	-	13.5	-	-
% <u>48ª ..</u>	-	5.9	24.0	5.3	-	-	15.1	-	-
<u>Test de I-3</u>	109	110	120	109	110	110	89	106	94
<u>I - 4</u>	3.1	4.6	2.0	11.4	4.0	4.8	5.5	4.2	7.0
<u>ISH basal</u>	-	7.1	8.5	-	4.2	-	4.0	3.7	-
<u>Estimulacion</u> con <u>T.R.H.</u>									
TSH 15'	-	7.9	23.9	-	4.8	-	13.9	4.2	-
TSH 30'	-	7.2	21.5	-	5.3	-	16.9	4.5	-
TSH 60'	-	7.8	20.3	-	3.1	-	16.5	5.5	-
TSH 120'	-	7.9	10.9	-	4.6	-	9.9	3.5	-

T - 4 = tiroxina plasmatica expresada en gammas % ml.

TSH = tirotropa expresada en U / ml.

TABLA nº 64

HIPOFUNCION HIPOFISARIA DE ETIOLOGIA DIVERSA

<u>Caso</u>	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<u>Cortisol basal</u> <u>plasmatico</u>	2.1	-	13.6	11.8	5.8	-	15.0	11.8	14.0
<u>Estimulacion</u> <u>con</u> <u>Nuvacthen</u>									
Cortisol 30'	3.8	-	29.0	17.2	-	-	27.8	16.0	59.0
Cortisol 120'	9.6	-	41.0	25.0	-	-	38.5	18.0	36.0
<u>Orina 24 horas</u>									
17- K	1.6	5.8	5.0	8.2	-	-	-	-	10.6
17- OH	2.3	3.0	1.4	3.3	-	-	-	-	7.4
<u>Gonadotropinas</u> <u>plasmaticas</u>									
FSH:	0.8	-	-	0.2	0.2	-	0.4	0.0	0.5
LH:	1.3	-	-	1.5	1.5	-	0.6	1.2	2.0

Cortisol plasmatico expresado en gammas % ml.

17-K = 17-cetosteroides expresados en mg / orina de 24 horas

17-OH = 17-hidroxicorticosteroides expresados en mg/orina de

-24 horas.-

FSH y LH expresadas en ng / ml. de plasma.

CAPITULO V

DISCUSION

## D I S C U S I O N

Grupo de adultos sanos: Hemos estudiado en este grupo a 23 adultos sanos, no obesos, y sin ninguna patología endocrina. Una buena parte de ellos lo han constituido voluntarios pertenecientes a nuestro Hospital. De este grupo, son varones ocho y quince casos son hembras. La edad media de estos voluntarios es de 29 años y con unas edades extremas de 47 en su rango superior y de 19 años en su rango inferior. La dosis administrada de L-Dopa varió entre 500 y 1000 mgs. Hemos englobado todos estos sujetos que han tomado diferentes dosis de L-Dopa, ya que como demostraremos más tarde no existían diferencias significativas entre emplear una dosis u otra. Estos datos se reflejan en la tabla nº 3.

Los valores de la curva de glucemia se reflejan en la tabla nº 4. Como se demuestra en el estudio estadístico, las variaciones en la tabla de glucemia a lo largo de toda la curva son ciertamente escasas, elevándose discretamente sólo a los 30 minutos y descendiendo luego suavemente, como se comprueba en el gráfico nº 1. Esta elevación a los 30 minutos de la glucemia es estadísticamente significativa respecto al valor basal, con una p menor de 0.05 al aplicar el test de Student.

Los valores de determinación de hormona de crecimiento son recogidos en la tabla nº 5, en los distintos puntos de la curva, así como el incremento máximo de hormona de crecimiento obtenido sobre el valor basal y el tiempo de la curva en que este incremento máximo se ha alcanzado. El estudio estadístico de esta curva permite comprobar como a partir de los 30 minutos ya existe un incremento sobre el valor basal y siendo los puntos 60 y -



90 minutos, los puntos máximos de esta curva, tal como se observa en el gráfico nº 2. Llama la atención en el estudio estadístico - como las desviaciones standard son muy amplias lo que es debido - sin duda a la distinta presentación en el tiempo, del incremento máximo alcanzado. En la gráfica nº 3 se representan gráficamente los máximos incrementos obtenidos de hormona de crecimiento, en relación al tiempo en que han sucedido. De la visión de esta gráfica, se deduce que el tiempo en que sucede este máximo incremento, no siempre es regular en su presentación, sino que puede suceder en cualquier tiempo de la curva, aunque es menor en su frecuencia, a los 30 y a los 120 minutos. El mayor número de incrementos se presenta entre los 60 y los 90 minutos. En este mismo gráfico se comprueba, como todos los incrementos máximos de hormona de crecimiento superan los 5 ng/ml., que es el nivel que marca la línea discontinua en dicho gráfico. La media de los incrementos máximos de hormona de crecimiento obtenidos fué de 16.3 ng/ml, con una desviación standard de 5.2 ng/ml.

En la tabla nº 6 representamos el estudio estadístico entre aplicar distintas dosis de L-Dopa, en este grupo de adultos referidos en la tabla nº 3, en relación a los incrementos máximos de HGH obtenidos. Este estudio muestra al aplicar el test de Student como no existen diferencias significativas, entre aplicar 500 mgs o aplicar 1000 mgs de L-Dopa como estímulo.

En la tabla nº 7 hemos recogido las determinaciones de cortisol plasmático en un grupo de 7 pacientes, en que realizábamos esta determinación, al mismo tiempo que la glucemia y la HGH, - tras el estímulo con L-Dopa. El estudio estadístico realizado de esta curva, permite apreciar como los valores de cortisol, no

se modifican prácticamente en relación al valor basal. Estudiando estadísticamente cada punto de la curva en relación al valor inicial, se comprueba al aplicar el test de Student, cómo no hay diferencias significativas entre ningún punto de esta curva, en relación al valor basal. En la gráfica nº 3 representamos gráficamente estos datos.

Grupo de niños sanos: Hemos estudiado un grupo de 15 niños - varones, sanos, no obesos y con una estatura acorde con su edad - cronológica. La edad media de estos niños fué 11 años. El rango superior de edad de este grupo fué 15 años y el rango inferior 7 años. La dosis de L-Dopa empleada como estímulo de HGH estuvo en relación con el peso del niño. Los niños con peso menor de 35 kgs. se le administró 250 mgs y 500 mgs a los que superaban este peso. Estos datos se recogen en la tabla nº 8.

En la tabla nº 9 se muestran los valores de la curva de glucemia obtenidos, en este grupo de niños, así como el estudio estadístico de los puntos de la curva. No existen grandes diferencias en los valores de la curva, respecto a los valores basales.

La curva de HGH obtenida se representa en la tabla nº 10. Existe en esta curva, un incremento máximo a los 60 minutos. Con todo, como en los adultos, existen en todos los puntos de la curva, unas desviaciones standard muy amplias, debido a que los incrementos máximos obtenidos suceden a distintos tiempos y esto influencia el tratamiento estadístico. Todos los valores de incremento máximos obtenidos superan los 5 ng/ml. salvo en el caso 10 en que se acerca a este punto ( 4.8 ng/ml. ).

Grupo de niñas sanas: Hemos estudiado un grupo de 11 niñas - sanas, no obesas y con estatura acorde con su edad cronológica. La edad media de este grupo fué de 10.6 años. El rango superior de es- tas edades fué de 17 años y el rango inferior de 7 años. La dosifi- cación de L-Dopa se realizó análogamente al grupo de niños descri- tos. Estos datos se recogen en la tabla nº 11.

En la tabla nº 12 se muestran los valores de la curva de glu- cemia de este grupo.

En la tabla nº 13 realizamos un estudio estadístico recogien- do los valores de la curva de glucemia de ambos grupos, niños y ni- ñas, en un total de 26 casos. Del análisis estadístico de estos da- tos y de la visión de la gráfica obtenida (gráfico nº 4) se com- - prueba como existe un ligero ascenso que al aplicar el test de Stu- dent, se demuestra estadísticamente significativo en relación a - los valores basales en los puntos 60, 90, 120 y 180.

En la tabla nº 14 se señalan los valores de HGH obtenidos en este grupo de niñas. Se comprueba como existe unos valores máxi- mos en los tiempos 60 y 90 minutos, siendo el valor medio del in- cremento obtenido de 13.2 ng/ml. con una desviación standard de - 5.9 ng/ml. Todos los valores del incremento máximo de HGH alcanza- dos se elevan por encima de 5 ng/ml salvo en el caso nº 1.

En la gráfica nº 5 se expresan los valores de HGH obtenidos reuniendo ambos sexos. De la visión de esta gráfica comprobamos - cómo existe un techo de la curva a los 60 minutos pero siempre - con desviaciones standard muy amplias.

Hemos estudiado estadísticamente, tabla nº 15, si existen diferencias significativas en los incrementos máximos de HGH de niños y niñas. Los valores de la media y las desviaciones standard de ambos grupos son muy similares. Al aplicar el test de Student se obtiene un valor de p mayor de 0.3 lo que demuestra como no existen diferencias entre ambos grupos.

En la gráfica nº 6, representamos de una manera agrupada la representación de estos incrementos máximos de HGH, de niños de ambos sexos, en relación al tiempo en que suceden aquéllos. Se comprueba como todos superan los 5 ng/ml. salvo dos casos que están en el "bordeline" de este nivel. Estos incrementos suceden en su mayor parte entre los 60 y los 90 minutos, aunque pueden ocurrir en otros tiempos, aunque con menor frecuencia. En la gráfica nº 7 representamos gráficamente los incrementos máximos comparados de HGH, de niños y niñas.

En la tabla nº 16 hemos estudiado estadísticamente el grupo de niños sanos, comparándolos con el grupo de adultos, en relación a los incrementos máximos de HGH alcanzados. Dicho estudio, señala, cómo los valores de HGH en adultos tras L-Dopa, consiguen un incremento más alto que en los niños y que es estadísticamente significativo.

Grupo de niños diabéticos: Hemos estudiado el test de estimulación de HGH con L-Dopa en un grupo de 12 niños diabéticos, de los cuales son 5 varones y 7 son hembras. Su edad media es de 12.6 años y el rango superior de estas edades es de 17 años y el rango inferior de 8 años. La media de la cantidad de Insulina diaria que solían inyectarse fué de 37 U.I. y la edad media de los

años que eran diabeticos fué de 2.5 años. Estos datos se reflejan en la tabla nº 17.

En la tabla nº 18 expresamos los datos de la glucemia obtenidos tras la administración de la L-Dopa. Los pacientes estudiados se inyectaban, su última dosis de insulina a las 21 horas del día anterior a la prueba, lo que explica que gran parte de las glucemias estén claramente elevadas.

En la gráfica nº 8 representamos gráficamente estos datos, comprobando como no existen diferencias significativas, entre los valores de glucemia de la curva en relación a la glucemia basal, cuando se estudia estadísticamente.

Los valores de HGH de este grupo de niños diabéticos se muestran en la tabla nº 19. Los valores máximos de HGH se producen a los 60 minutos, siendo el valor medio del incremento máximo conseguido de 12.7 ng/ml., con una desviación standard de 7.7 ng/ml. - En esta tabla se comprueba como existen dos casos, uno de ellos - un síndrome de Mauriac, en que se obtienen valores de HGH por debajo de 5 ng/ml. En la gráfica nº 9 se representan estos valores de HGH obtenidos, en relación al tiempo.

En la gráfica nº 10, señalamos los valores de incremento máximo de HGH que hemos obtenido en estos diabéticos y como en dos de ellos, los valores de este incremento no superan la línea discontinua.

Hemos estudiado estadísticamente si existen diferencias, entre analizar los incrementos máximos de HGH obtenidos en niños

sanos, comparándolos con este grupo de diabéticos. Después de este estudio estadístico, se comprueba como no existen diferencias significativas entre ambos grupos. En la gráfica nº 11 representamos estos datos de un modo más simple.

Grupo de obesos: Hemos estudiado a 15 obesos con un sobrepeso de más del 20 % del teórico. En este grupo se incluyen adultos y niños con edades diversas tal como se recogen en la tabla nº 21. De ellos son 9 varones y 6 hembras. La edad media fué de 19 años con un rango superior de 49 años y un rango inferior de 7 años. - El peso medio fué de 72 kgs.

La curva de glucemia de estos pacientes se muestra en la tabla nº 22. El estudio estadístico de estos datos muestra como los valores de glucemia no difieren significativamente del basal salvo a los 180 minutos. Gráfica nº 12.

La curva de HGH se recoge en la tabla nº 23. En ella se aprecia claramente como los incrementos de HGH en todos los puntos de la curva se elevan muy discretamente, sobre el valor basal. El máximo incremento medio de HGH obtenido es de 2.17 ng/ml. Estos hallazgos los representamos gráficamente ( gráficos nº 13 y 14 ), comprobando la nula respuesta de la HGH a la L-Dopa. En la gráfica nº 14 expresamos los incrementos máximos en función del tiempo y salvo un caso en que se acerca a 5 ng/ml., el resto de los puntos son valores muy bajos.

En el gráfico nº 15 representamos comparativamente los incrementos máximos de HGH tras L-Dopa, en los grupos de adultos, niños de ambos sexos y obesos. Esta gráfica es lo suficiente -

mente expresiva para demostrar la nula respuesta de la HGH a la L-Dopa en obesos. En el gráfico 16 se demuestra como al dejar de ser obeso, se recupera la capacidad de respuesta a este estímulo.

Grupo de niños sanos con adición de alcalinos:

Al analizar la curva de HGH en adultos y niños tras L-Dopa, ya hemos señalado como los incrementos de HGH obtenidos, no son homogéneos en cuanto a su presentación en tiempos diferentes. Una buena parte de ellos suceden entre los 60 y los 90 minutos, pero también puede suceder más tardíamente o más tempranamente. Con objeto de impedir que la L-Dopa fuera inactivada por la acidez gástrica, hemos tratado de alcalinizar el estómago y con ello tratar de mejorar la absorción de este producto y conseguir una mejor estimulación de HGH y que ésta fuera de presentación más homogénea.

En este sentido, hemos estudiado a un grupo de 12 niños sanos con edad media de 13 años, no obesos y con una estatura acorde con su edad cronológica. De ellos son 8 varones y 4 son hembras. A todos ellos se le administró 10 grs, junto a la L-Dopa, de un alcalino y cuya composición y poder de alcalinización se han descrito en el capítulo del método.

La curva de glucemia de este grupo se muestra en la tabla nº 25 y en el gráfico nº 17. No se comprueban diferencias en los puntos de la curva estudiados respecto al valor de glucemia basal.

En la tabla nº 26 se recoge la estimulación de HGH tras -

la L-Dopa. El punto máximo de la curva sucede a los 90 minutos, - es decir, más tardío en relación a los otros grupos estudiados. - En la gráfica nº 18 expresamos las dos curvas de HGH en niños sanos y en niños a los que se le ha añadido el alcalino, con objeto de comparar estadísticamente ambas experiencias. En esta gráfica se comprueba, cómo el utilizar un alcalino el máximo punto de la curva, es más tardío al utilizar el alcalino a diferencia del otro grupo en el que el punto máximo sucede a los 60 minutos.

Analizando estadísticamente, tabla nº 27, ambas curvas se - comprueba cómo no existen diferencias significativas en los tiempos en que suceden los máximos incrementos de HGH. En la gráfica nº 19 representamos los incrementos máximos de HGH tras L-Dopa y tras L-Dopa más alcalinos, en función del tiempo en que se producen. La simple visión de la gráfica concuerda claramente con el estudio estadístico anterior. En el gráfico nº 20 representamos los incrementos máximos de ambos grupos estudiados.

Grupo de niños con retraso estatural: En esta parte del trabajo estudiamos a un grupo de niños que consultaban exclusivamente por un problema de retraso estatural y en los que era necesario estudiar junto a otros parámetros genéticos, ambientales, radiográficos, hormonales, etc., la hormona de crecimiento.

Hemos separado en este grupo a niños y niñas, fundamentalmente para tratar de determinar si existen diferencias en la aplicación del estímulo de HGH, en relación al sexo, al igual que ocurre en otros estímulos de la HGH y que fueron precisados en el capítulo de Introducción.



En la tabla nº 28 recogemos los datos de 16 niños con edad media de 10.6 años, el rango superior de estas edades fué de 17 años y el rango inferior de 7 años. Expresamos también los pesos, peso medio 23.4 kgs. y la estatura media que fué de 118 cms. Todas estas estaturas estaban por debajo del tercer percentil.

En la tabla nº 29 se expresa la curva de glucemia de estos niños que ofrecen un perfil muy parecido a los grupos de niños sa nos anteriormente estudiados.

En la tabla nº 30 están expresados los valores de hormona de crecimiento y el incremento máximo obtenido con el estímulo que estamos estudiando. En élla comprobamos cómo el caso 5, 7, 12, 13 y 15 representan valores de incremento máximo de HGH por debajo de nuestro límite de normalidad y menores todos de 4.8 ng/ml.

En la tabla nº 31 recogemos las características del grupo de niñas con retraso estatural. Comprende 12 casos con una edad media de 11.7 años. El peso medio fué de 28.5 kgs. Y la estatura media fué de 127 cms. Todas éllas mostraban una estatura por debajo del tercer percentil.

En la tabla nº 32 se expresa la curva de glucemia que como en el grupo análogo de niños no señala alteraciones llamativas.

En la tabla nº 33 expresamos los valores de HGH obtenidos y los incrementos máximos alcanzados. Esta tabla permite apreciar cómo todas las respuestas superan los 5 ng/ml. de incremento máximo de HGH, salvo el caso nº 10, que señala un incremento prácticamente nulo de HGH.

Con objeto de comparar el estímulo de HGH con L-Dopa con el obtenido por hipoglucemia insulínica, hemos realizado ambas pruebas, en un grupo de niños, en que estimamos su retraso de crecimiento como constitucional, ya que todos los parámetros, bioquímicos, hormonales ( determinación de hormonas tiroideas, etc. ) - eran normales, incluido el estudio dinámico de hormona de crecimiento con L-Dopa.

Este estudio comparativo, tabla nº 34, corresponde a los casos 4. de nuestra serie de varones y 1, 2, 4, 6, 7 y 9 de nuestra serie de hembras. Expresamos también los valores de glucemia con ambos estímulos y demostrando cómo la glucemia tras insulina fue en todos los casos por debajo del 50 % de la glucemia basal.

El análisis estadísticos de ambos estímulos en relación a los incrementos máximos de HGH alcanzados, permitió comprobar cómo el estímulo con L-Dopa fue superior al de insulina en 3 casos, en un caso los valores son muy parecidos y en otros tres casos - el estímulo hipoglucémico es superior a la L-Dopa. En el caso nº 6 se comprueba cómo el estímulo de hipoglucemia insulínica fue de 0 ng/ml. mientras que la L-Dopa alcanzó valores de 24.8 ng/ml.

Estudiando comparativamente en la tabla nº 35 bajo el punto de vista estadístico ambos estímulos en los tiempos en que son comunes, los incrementos de HGH máximos, se comprueba como no hay diferencias significativas en todos los puntos de la curva, con valores de significatividad no representativo.

En el gráfico nº 21 expresamos de una manera más clara estos datos y permite apreciar cómo el alcance de ambos estímu -

los es muy similar.

En la tabla nº 36 recogemos un estudio comparativo de niños con déficit de HGH al ser estimulados con L-Dopa y que fueron expuestos posteriormente al estímulo con hipoglucemia insulínica, para tratar de confirmar este déficit y comprobar si existían - falsos negativos al emplear aquel estímulo.

En la tabla nº 36 expresamos los valores de glucemia, con - ambos estímulos, así como los valores de incremento máximo alcan- zado de HGH. Las respuestas conseguidas con ambos estímulos son muy parecidas y al estudiar estadísticamente los puntos comunes de ambos estímulos se comprueba ( tabla nº 37 ) como no existen diferencias significativas entre L-Dopa e insulina.

En la gráfica nº 22 comprobamos el claro perfil de las dos curvas obtenidas de HGH, con estos dos estímulos, que es sensi- blemente igual.

En el gráfico nº 23 recogemos estos cuatro grupos de enfer- mos con los incrementos máximos de HGH comparados.

Síndrome de Sheehan: Hemos estudiado la prueba propósito - de nuestro trabajo, en 10 casos de síndrome de Sheehan. Se tra- ta de un grupo de mujeres con historia clínica típica de dicho síndrome y con edades comprendidas entre los 30 y los 56 años - y con un tiempo de hemorragia post partum que oscilaba entre 2 y 24 años. Tabla nº 38.

Los datos característicos de afectación hipofisaria es -

tan recogidos en sus aspectos de afectación tiroidea (captación - I-131, test de T-3, T-4, captación de I-131 tras TSH, test de T-3 y T-4 tras este estímulo y test con TRH con medida de TSH) constan en la tabla nº 55.

Los datos de afectación suprarrenal (cortisol plasmático, test de estimulación con tetracosáctido, 17-cetosteroides, 17-hidroxicorticoides y test de reserva hipofisaria con metopirona) constan en la tabla nº 56.

Los datos de afectación gonadal con medida de gonadotropinas plasmáticas, estrógenos totales, estrona, estradiol y estriol se recogen en la tabla nº 57.

En la tabla nº 39 se muestra los datos de la curva de glucemia obtenida tras estímulo con L-Dopa. Se recoge una discreta elevación a los 60 minutos, a diferencia del perfil de las curvas que hemos comentado en que su ascenso suele ser a los 30 minutos.

En la tabla nº 40 expresamos los valores de hormona de crecimiento obtenidos tras este estímulo y los incrementos máximos de HGH obtenidos. Se comprueba cómo los valores de HGH son prácticamente nulos a lo largo de todo el curso de la curva, salvo en el caso nº 5, en que se alcanza un incremento máximo de 4 ng/ml. cifra que con todo está por debajo de 5 ng/ml. que es nuestro rango de normalidad. En el gráfico nº 24 expresamos la curva obtenida con estos valores después del estudio estadístico, en el que se muestra esta nula secreción de un modo más expresivo en concordancia con la afectación de esta secreción de hormona de crecimiento en este síndrome.

Acromegalia: Hemos realizado el test de estimulación con L - Dopa en 10 casos de acromegalia. Las edades de estos pacientes oscilaban entre 28 y 60 años y de los cuales 5 eran varones y 5 hembras. En la tabla nº 41 constan estos datos y el tipo de terapéutica que se aplicó a cada caso.

En la tabla nº 58 se expresan los valores de exploración funcional tiroidea realizados.

Las tablas nº 42, 43 y 44 señalan los datos de estimulación de hormona de crecimiento con L-Dopa y de frenación con glucosa, en estos 10 casos de acromegalia. En algunos casos dicho estudio pudo ser realizado comparativamente antes y después de la cirugía. En otros, dicho estudio al haber sido intervenidos o radiados, no fue posible conseguir este extremo.

Los datos de esta tabla muestran cómo la L-Dopa se comporta de manera paradójica, es decir, consiguiendo disminución de la hormona de crecimiento en los casos 1, 3 y 8, de los cuales los dos primeros casos fueron después de la cirugía y el último antes de la intervención quirúrgica. La L-Dopa consigue efectos de estimulación de HGH en los casos, 2, 4, 5, 6, y 9, de los cuales los casos 2, 6 y 9 consiguen este estímulo antes de ser intervenido el paciente, En los casos 4 y 5 consigue efectos estimulativos después de radioterapia hipofisaria. En el caso nº 3, hemos comprobado una respuesta paradójica con L-Dopa y una respuesta paradójica con la glucosa, elevándose las cifras de HGH tras esta prueba. Esta misma respuesta paradójica a la frenación con glucosa, la hemos encontrado en el caso nº 5. En los casos nº 7 y 10 los valores de HGH no se modifican a lo largo de toda la prue-

ba, después de la administración de L-Dopa.

En el grafico nº 25 hemos representado las curvas de hormona de crecimiento obtenidas tras estimulación con L-Dopa antes y después de la cirugía. En dicho gráfico podemos comprobar cómo la respuesta en ambos casos, fué muy dispar antes de la cirugía. Después de ésta, uno de los casos mantiene unos valores de HGH elevados, pese a la intervención e incluso realiza una respuesta bifásica.

Adenoma cromófobo: Hemos estudiado 7 casos de adenoma cromófobo, en pacientes varones, con edades comprendidas entre 35 y 48 años. Todas las pruebas fueron realizadas después de intervención quirúrgica, salvo el caso nº 4. Tabla nº 45.

En las tablas nº 59 y 60 se muestran los datos de exploración funcional, tiroidea y suprarrenal de estos casos.

La tabla nº 46 expresa las curvas de glucemia y HGH tras estimulación con L-Dopa. Los valores de hormona de crecimiento obtenidos son muy similares y el valor medio del incremento máximo es de 0.5 ng/ml. Valor pues muy bajo en relación a nuestra normalidad. De una manera más expresiva el gráfico nº 26 representa la nula respuesta secretora a la L-Dopa. La curva de glucemia muestra unos perfiles similares a los estudios realizados en anteriores grupos.

Craneofaringioma: Hemos estudiado 7 casos de craneofaringioma, 4 varones y 3 hembras, con edades comprendidas entre 9 y 22 años. Todos los estudios fueron realizados postintervención

salvo en el caso nº 1. Tabla nº 47.

En las tablas nº 61 y 62 mostramos los datos de exploración funcional tiroidea, suprarrenal y gonadal de estos enfermos.

En la tabla nº 48 expresamos las curvas de glucemia tras estimulación con L-Dopa y en la misma señalamos 4 casos, en que - fué también realizado el test de hipoglucemia tras insulina en - otro momento. ( Casos 3, 5, 6 y 7 ). En esta tabla se señala la clara sensibilidad insulínica de estos pacientes y como 3 de é - llos tuvieron hipoglucemias severas y 2 de ellos ( caso 6 y 7 ) fué necesario suspender la prueba a los 60 minutos y administrar glucosa intravenosa. Por contra, la curva de glucemia tras L-Dopa señaló unos valores normales y muy similares a lo largo de - toda la prueba, aunque el ascenso que hemos recogido de la glucemia en otros grupos es mucho más tardío ( a los 90 minutos ). En el gráfico nº 27 se expresan comparativamente las curvas de glucemia tras estos diferentes estímulos.

La secreción de hormona de crecimiento tras L-Dopa y tras - insulina se señalan en la tabla nº 49. Los valores medios de la curva de HGH tras L-Dopa señala valores muy por debajo de la norumalidad, salvo en el caso nº 7; los valores medios de los increumentos máximos de HGH son de 1.6 ng/ml. valor que está muy por - debajo del límite de la normalidad.

Al repetir el estudio de secreción de HGH en 4 pacientes - del grupo anterior, casos 3, 5, 6 y 7 con hipoglucemia tras insuulina, hemos encontrado también valores muy bajos salvo en el causo nº 7 en uque el incremento máximo de HGH obtenido es de 5 -

ng/ml., valor que se acerca al obtenido con estimulación con L-Dopa.

En el gráfico nº 28 comparamos las curvas de HGH obtenidas con ambos estímulos mostrando un trazado muy similar, salvo a los 30 minutos en que el valor de HGH obtenido tras insulina se ve ligeramente más elevado que con L-Dopa, circunstancia, que no es extraña dado que el estímulo hipoglucémico es más precoz que el de la L-Dopa. Ambas curvas con todo están muy por debajo de la normalidad.

#### Hipofunción hipofisaria de etiología diversa:

Hemos incluido en este grupo a un conjunto de nueve casos, en que existía una hipofunción hipofisaria, con posible alteración de la hormona de crecimiento y cuya etiología se mostraba de causa diversa.

Las características de edad y sexo se señalan en la tabla nº 50, con edades comprendidas entre 14 y 63 años de los cuales, 3 son varones y 6 son hembras.

Respondían etiológicamente a causas distintas cuyo diagnóstico consta en la antedicha tabla.

En las tablas 63 y 64 se muestran los datos referentes a la exploración funcional tiroidea, suprarrenal y gonadal de este conjunto de casos.

En la tabla nº 51 expresamos los valores de la curva de



glucemia que señala un aumento a los 30 minutos y permaneciendo en valores similares, en una curva de "plateau" a lo largo de toda la prueba. En la tabla nº 52 comprobamos en el estudio de estimulación de HGH con L-Dopa, cómo en todos los casos estudiados hay un nulo estímulo de esta hormona, con una respuesta máxima media de 0.6 ng/ml. y como expresamos gráficamente, en el gráfico nº 29.

En el gráfico nº 30 agrupamos los incrementos máximos de hormona de crecimiento obtenidos en los casos de síndrome de Sheehan-adenoma cromóforo, craneofaringioma e hipofunción hipofisaria de etiología diversa. Se puede comprobar de una manera clara cómo todos los incrementos máximos hallados, están muy por debajo de nuestro límite de normalidad, salvo en dos casos en que se acerca algo a este límite.

Diagnósticos varios: Hemos estudiado también esta prueba en una miscelánea de casos que no están relacionados con patología hipotálamo-hipofisaria.

Las características de edad, sexo y diagnóstico se expresan en la tabla nº 53.

Hemos estudiado cuatro hipotiroidismos, un hipertiroidismo, una enfermedad de Addison, una pubertad precoz familiar, una pubertad por espongiblastoma precoz, una enfermedad de Recklinhausen, tres síndromes de Turner, un pseudotumor cerebral y un síndrome de Cushing. En la tabla nº 54 mostramos los valores obtenidos de HGH tras estímulo con L-Dopa.

En los cuatro hipotiroidismos estudiados no hemos encon-

trado respuesta secretora de HGH con valores muy bajos, en relación a nuestros límites de normalidad.

El caso nº 5 diagnosticado de hipertiroidismo tampoco señala respuesta normal.

Los casos de síndrome de Turner, señalaban una respuesta de secreción de HGH normal, así como el caso de enfermedad de Addison y los de pubertad precoz. El caso nº 8 ( enfermedad de Recklin housen ) mostró unos valores muy elevados 32.7 ng/ml. Un caso de pseudotumor cerebral, mostró unos valores normales y un caso de síndrome de Cushing señaló unos valores patológicos en su respuesta.

C A P I T U L O    V I

C O N C L U S I O N E S

## C O N C L U S I O N E S

1a) La administración por vía oral de L-Dopa consigue incrementos de hormona de crecimiento por encima de 5 ng/ml. de plasma, en un grupo de 23 adultos sanos. El mayor número de incrementos máximos de hormona de crecimiento obtenidos, sucedieron entre los 60 y los 90 minutos de esta toma oral. No existen diferencias significativas entre utilizar como estímulo dosis distinta de L-Dopa (500 o 1000 mgs). Existen en el grupo de adultos sanos estudiados una elevación de la glucemia a los 30 minutos de tomar la L-Dopa sobre el valor basal, que es estadísticamente significativa. No existen alteraciones en el cortisol plasmático a lo largo de toda la prueba, en un grupo de 7 adultos sanos estudiados.

2a) La administración por vía oral de L-Dopa en un grupo de 26 niños sanos, consigue incrementos en plasma de hormona de crecimiento por encima de 5 ng/ml. en todos los casos estudiados, salvo en uno. No existen diferencias estadísticas entre ambos sexos, en relación al incremento máximo de hormona de crecimiento obtenidos. En este grupo hemos encontrado una elevación de la glucemia a los 60, 90, 120 y 180 minutos, estadísticamente significativa, respecto al valor basal.

3a) Hemos comprobado un mayor incremento máximo de hormona de crecimiento en el grupo de adultos sanos en relación al grupo de niños sanos, diferencia que es estadísticamente significativa.

4a) En un grupo de 11 niños diabéticos estudiados hemos conseguido un incremento de hormona de crecimiento tras L-Dopa, por encima de 5 ng/ml. plasmático salvo en dos casos. Con éllo

demostramos que la hiperglucemia no interfiere el estímulo de hormona de crecimiento por la L-Dopa. No existen diferencias estadísticas, entre la media de los incrementos máximos de hormona de crecimiento alcanzados del grupo de niños diabéticos, respecto al de niños sanos estudiados.

5ª) La adición de un alcalino oral a la toma de L-Dopa, no es útil ni para incrementar la tasa plasmática de hormona de crecimiento, ni para acortar el tiempo en que aparece el pico de secreción máximo de esta hormona.

6ª) La L-Dopa no es un buen estímulo de la secreción de hormona de crecimiento en el obeso. El nivel plasmático del incremento máximo de hormona de crecimiento en un grupo de 15 obesos estudiados es por debajo de 5 ng/ml.

7ª) Hemos estudiado el test de estimulación de hormona de crecimiento con L-Dopa en un grupo de 28 niños con retraso estatural. En 6 de estos casos la respuesta de secreción de hormona de crecimiento fué por debajo de 4.8 ng/ml. De estos 6, en 5 fueron estudiados con hipoglucemia insulínica, mostrando también un déficit de secreción de hormona de crecimiento tras este estímulo, y comprobándose cómo no existían diferencias estadísticamente significativas entre aplicar uno u otro estímulo.

8ª) De los 28 casos referidos en la conclusión anterior, se estudiaron 7 casos de retraso estatural constitucional con el test de L-Dopa y con hipoglucemia insulínica comparativamente. El estímulo de hormona de crecimiento tras L-Dopa se mostró superior al conseguido con hipoglucemia insulínica en tres casos,

en uno mostró un parecido incremento y en otros tres la hipoglucemia insulínica se mostró superior.

9a) El test de estimulación de hormona de crecimiento tras L-Dopa oral, fué estudiado en 10 casos de síndrome de Sheehan. Los valores de hormona alcanzados son muy bajos o nulos, salvo en un caso en que el incremento máximo alcanza a 4 ng/ml. La L-Dopa pone claramente de manifiesto la afectación hipofisaria en este síndrome, en relación a la hormona de crecimiento.

10a) Hemos estudiado la secreción de hormona de crecimiento tras L-Dopa oral en 10 casos de acromegalia. Este test se comportó de manera paradójica, disminuyendo la tasa de hormona de crecimiento, en 3 casos; no modificó la tasa plasmática de esta hormona en 2 casos, y en 5 casos consiguió un claro efecto de estimulación. El comportamiento de dicho test en 2 casos de acromegalia antes y después de la intervención quirúrgica no fué claro y su respuesta fué dispar. Este test no representa una prueba homogénea en el estudio de la secreción de la hormona de crecimiento en la acromegalia.

11a) El test de estimulación de hormona de crecimiento tras la L-Dopa en 7 adenomas cromófobos estudiados, consigue incrementos máximos de secreción de esta hormona de sólo 0.5 ng/ml. de media en plasma, mostrando por tanto una nula respuesta y confirmando la afectación de esta hormona en este cuadro clínico.

12a) La secreción de hormona de crecimiento tras la L-Dopa en 7 casos de craneofaringioma estudiados, señaló un incremento máximo medio de esta hormona de 1.6 ng/ml., como expresión de

respuesta deficitaria de hormona de crecimiento en esta afección. Hemos comparado esta prueba con la hipoglucemia insulínica en 4 - casos de esta enfermedad, alcanzando valores similares a esta última y sin el riesgo de hipoglucemia severa por la insulina, que tienen estos pacientes.

13a) El estudio realizado en un grupo de 9 casos de hipofunción hipofisaria de distinta etiología, mostró una respuesta de hormona de crecimiento a la L-Dopa de 0.6 ng/ml. de media, señalando claramente el déficit de hormona de crecimiento en este grupo de enfermos.

14a) El test de estimulación de hormona de crecimiento tras L-Dopa mostró una respuesta baja de esta hormona en 4 hipotiroideos y en un hipertiroideo. Tres síndromes de Turner señalaron una respuesta normal a este estímulo, así como en un cuadro de enfermedad de Addison y en una enfermedad de Recklinhausen. Un caso de síndrome de Cushing señaló una respuesta baja a este estímulo.

15a) Concluimos por fin lo siguiente:

El test con L-Dopa es una prueba fácil de realizar, sobre todo en los niños.

Evita la inyección intravenosa de los estímulos más comúnmente usados de la hormona de crecimiento ( insulina, glucagón, arginina, etc. ).

Tiene muy pocos efectos secundarios, sólo algunas náuseas

aisladas.

No produce hipoglucemia y no exige el ser realizada en ayunas.

No exige la presencia del médico durante el transcurso de la prueba.

Proponemos en fin, esta sustancia, por su simplicidad como test de estímulo de secreción de hormona de crecimiento, en toda la patología hipotálamo-hipofisaria.



**CAPITULO VII**

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 ) CATT K.J.  
Endocrinologia Fundamental, 23  
Editorial The Lancet Ltd. Londres. 1971
- 2 ) CROWE S.J. CUSHING y HOMANS J.  
Experimental hypophisectomy  
John Hopk. Bull. 21; 127; 1910
- 3 ) ALBEAUX-FERNET M.  
Encyclopedie Medico-Chirurgicale.Glandes endocrines  
10017, c-10,2  
Ediciones Techniques. Paris
- 4 ) EVANS H.M. y LONG J.A.  
The effect of the anterior lobe of the hypophysis administe-  
red intraperitoneally upon growth and the maturaty and oes-  
trus cycles of the rat.  
Anat. Rec. 21; 61, 1921
- 5 ) LI C.H. y EVANS H.M.  
The isolation of pituitary growth hormona  
Science 99; 183, 1944
- 6 ) LI C.H. y PAPKOFF H.  
Preparation and properties of growth hormona from human, and  
monkey pituitary glands.  
Science 124; 1295, 1955
- 7 ) LI C.H., LIU W.K. y DIXON J.S.  
Human pituitary growth hormone. The amino acid sequence of  
the hormone. J.Amer.Chem.Soc. 88; 2050, 1966
- 8 ) LI C.H. y YAMASHIRO  
The synthesis of a protein possessing growth-promoting and  
lactogenic activities. J.Amer.Chem.Soc. 92; 7608, 1970
- 9 ) NIALI H.D.  
Revised primary structure for human growth hormone

- Natured New Biology 230; 90, 1971
- 10 ) LI C.H. y STARMAN B.  
Human pituitary growth hormone. IX Molecular weight of the monomer. Biochem. Biophys. Acta. 86; 175, 1964.
- 11 ) RABEN M.S.  
"Human Growth Hormone"  
Editado por A. Stuart Mason, 4, 1972  
William Heinemann, Medical Books Ltd. Londres
- 12 ) LI C.H.  
"Human Growth Hormone"  
Editado por A. Stuart Mason, 3, 1972  
William Heinemann, Medical Books Ltd. Londres
- 13 ) WALLACE A.L. y FERGURSON K.A.  
Preparation of human growth hormone.  
J. Clin. Endocr. 23; 285, 1961
- 14 ) ROOS P., FEVOLD H.R. y GENZELL C.A.  
Preparation of human growth hormone by gel filtration  
Biochem. Biophys. Acta. 74; 525, 1963
- 15 ) LEWIS U.J., CHEEVER E.V. y SEAVEY B.K.  
Aggregate-free human growth hormone I-isolation by ultra -  
filtration. Endocrinology 84; 325, 1969
- 16 ) MARX W. SIMPSON M.E. y EVANS H.M.  
Bioassay of the growth hormone of the anterior pituitary.  
Endocrinology, 30; 1, 1942
- 17 ) GREENSPAN F.S., COPELL J.A. LEN N. y PENG C.T.  
Assay of human growth hormone with I-131- labelled- anti-  
body. J.Lab.Clin. Med. 59; 520, 1962
- 18 ) BOUCHER B.J.  
Immuno-electrophoresis of human serum with antiserum to -  
Raben growth hormone. Nature 188; 1025, 1960

- 19 ) READ C.H. EASH S.A. y NAJJAR S.  
Human Growth Hormone  
Editado por A. Stuart Mason, 97, 1972  
William Heinemann, Medical Books Ltd. Londres
- 20 ) TRENKLE A. MONDGAL N.R. SADRI K.K. y LI C.H.  
Complement fixing antibodies to human growth hormone and -  
sleep interstitial cell stimulating hormone.  
Nature 192; 260, 1969
- 21 ) BERSON S.A. y YALOW R.S.  
Immunoassay of protein hormones  
The hormones, 4; 557, 1964
- 22 ) HUNTER W.M. y GREENWOOD F.C.  
Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of  
high specific activity. Nature 194; 495, 1962
- 23 ) HUNTER W.M. y GREENWOOD F.C.  
Studies on the secretion of human pituitary growth hormone.  
Brit.Med.J. 1; 804, 1964
- 24 ) JACOBS V.H. y NABARRO J.D.  
Plasma 11-hydroxycorticosteroid and growth hormone level in  
acute medical illness. Brit.Med.J. 1; 595, 1969
- 25 ) MITCHELL M.L. COLLIN S. y BYRON J.  
Radioimmunoassay of growth hormone by enzyme partition  
J.Clin.Endocr. 29; 257, 1969
- 26 ) WIDE L. y PORATH J.  
Radioimmunoassay of proteins with the use of Sephadex cou -  
pled antibodies. Biochem.Biophys.Acta 130; 257, 1966
- 27 ) CATT K. NIALL H.D. y TREGAU G.W.  
A solid disc. radio-immunoassay for human growth hormone  
J.Lab.Clin.Med. 70; 820, 1967

- 28 ) MILES L.E.M. y HALES C.N.  
Immunoradiometric assay of human growth hormone  
Lancet ; 492, 1968
- 29 ) HALES C.N. y RANDLE P.J.  
Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate  
Biocem. J. 88; 137, 1963
- 30 ) PONTE C., GAUDIER B., FRANCHIMONT P, DECOMINK B., FOURLIN-  
NIE J.C. y DELABRE M.  
Etude des secretions de l'hormone et de L'insuline chez le  
nouveau- ne. Arch. Franc. Ped. 8; 35, 1972
- 31 ) QUABBE H.J., SCILLING E. y HELGE H.  
Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast  
in normal adults. J. Clin. Endocr. 26; 1173, 1966
- 32 ) TAKEBE K., KUNITA H., SAWANO S., HORIUCHI Y. y MASHIMO K.  
Circadian rhythmus of plasma growth hormone and cortisol  
after insulin. J. Clin. Endocr. 31; 147, 1970
- 33 ) MACE J.W., GOTHIN R.W., SASSIN J.F., PARKER D.C. y ROSSMAN  
L.G.  
Usefulness of post-sleep human growth hormone release as  
a test phisiologie growth hormone secretion.  
J. Clin. Endocr. 31; 225, 1970
- 34 ) THOMPSON R.G., RODUGNER A. KOWASKI A., MIGEN C.J. y BLIS-  
SARD R.M.  
Integrated concentrations of growth hormone correlated with  
plasma testosterone and bone age in preadolescent and ado-  
lescent males. J. Clin. Endocr. 35; 334, 1972
- 35 ) TAYLOR A.L., FINSTER J.L. y MINTZ D.H.  
Metabolic clearance and production rates of human growth  
hormone. J. Clin. Invest. 48; 2349, 1969

- 36 ) CAMERON D.P. BURGER H.H. CATT K.J. y DOIG A.  
Metabolic clearance rate of radiiodinated human growth hormone in man. J.Clin. Invest. 48; 1600, 1969
- 37 ) REFETOFF S. y SONSKEN P.H.  
Disappearance rate of endogenous and exogenous human growth hormone in man. J.Clin. Endocr. 30; 386, 1970
- 38 ) MCGILLIBRAY M., FROHMAN L.A. y DOE J.  
Metabolic clearance and production rates of human growth hormone in subjects with normal and abnormal growth.  
J.Clin. Endocr. 30; 632, 1970
- 39 ) GLICK S.M., ROTH J. y LONEGAN E.T.  
Survival of endogenous human growth hormone in plasma  
J.Clin. Endocr. 24; 501, 1964.
- 40 ) FRANZ J. HASSELBACH C.H. LIBERT O.  
Studies of the effect of hypothalamic extracts on somatotropic pituitary function. Acta Endocr. 41; 336, 1962
- 41 ) DEUBEN R.R. y MEITES J.  
Stimulation of pituitary growth hormone release by a hypothalamic extract in vitro. Endocrinology 74; 408, 1964
- 42 ) KRULICH L., DHARIWALL A.P. y McCONN S.M.  
Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extract on growth hormone release from rat pituitary in vitro. Endocrinology, 93; 783, 1968
- 43 ) SCHALLY A.V., YOSHIHIKO B. y NAIR R.M.  
The amino acid Sequence of a Peptide with Growth hormone releasing activity isolated from porcine hypothalamus.  
J.Bio.Chem. 246; 21; 6647, 1971
- 44 ) FASTIN A.J., SCHALLY A.V., GUAL C., GLICK S. y ARIMURA A.  
Clinical evaluation in man of a substance with growth hormone releasing activity in rats. J.Clin. Endocr. 35; 326, 1972

- 45 ) BURGUS R., LING N., BUTCHER M. y GUILLEMIN R.  
Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide  
that inhibits the secretion of pituitary growth hormone.  
Proc.Nat.Acad.Sci. (USA) 70; 684, 1973
- 46 ) BRAZEAU P. y GUILLEMIN R.  
Somatostatin : Newcomer from the hipothalamus  
N.Eng.J.Med. 25; 964, 1974
- 47 ) SILER T.M., VANDENBERG G., YEN S.S., BRAZEAU P., VALE W. y  
GUILLEMIN.  
Inhibition of growth hormone release in human by somatosta-  
tin.J.Clin.Endocr. 37; 632, 1973
- 48 ) HAGEN T.C., LAWRENCE A.M. y KIRSTEIMS L.  
Autorregulation of growth hormone secretion in normal sub -  
jets. Metabolism, 21; 7; 603, 1972
- 49 ) IWATSUBO H., OMORI K., OKADA Y. FUKUCHI M. MIYAI K., ABE H.,  
y KUMAHARA Y.  
Human growth hormone secretion in primary hypothyroidism,  
before and after treatment.J.Clin.Endocr. 27; 1751, 1967
- 50 ) HARRISON M.R., FIERRO BENITEZ R., RAMIREZ I., REFETOFF S.,  
y STANBURY J.B.  
Immunoreactive growth hormone in endemic cretine in Ecuador.  
Lancet: 376: 1968
- 51 ) FINSTER J.L., TAYLOR A.L. y MINTZ D.H.  
Metabolic clearance and production rates of human growth -  
hormone. J.Clin.Invest. 47; 35, 1968
- 52 ) GOTLIN R.W. MACE J.W., SASSIN J.F., ROSSMAN L.G. y PARKER D.  
Human Growth Hormone  
Editado por A. Stuart Mason, 45, 1972  
William Heinemann, Medical Books. Londres

- 53 ) KATZ H.P., YOULTON R., KAPLAN S.L., y GRUMBACH M.M.  
Growth and growth hormone. III Growth hormone release in -  
children with primary hypothyroidism and thyrotoxicosis.  
J.Clin.Endocr. 59: 1414, 1969
- 54 ) FREYCHET P.  
Appreciation de la secretion de l'hormone de croissance -  
par la perfusion intraveineuse d'arginine dans huit car -  
d'hypothyroide primaire. Dosage de l'hormone thyreotrope -  
hypophysaire et de l'insuline plasmatique au cours de la -  
meme apreuve. Ann.Endocr. 31: 68, 1970
- 55 ) VINICK A., PIMSTONE B., y BUCHANAN L.B.  
Impairment of hiperglycaemia-induced growth hormone suppres -  
sion in hyperthyroidism, J.Clin.Endocr. 28: 1534, 1968
- 56 ) ZACHMANN M. y PRADER A.  
Human Growth Hormone. III. Interactions of growth hormones  
with other hormones. 39, 1972. Editado por A. Stuart Mason  
William Heinemann Medical Books Londres.
- 57n) ROTH J. GLICK S.M., CUATRECASAS P., y HOLLANDER C.S.  
Acromegaly and other disorders of growth hormone secretion.  
Ann.Intern.Med. 66: 760, 1967
- 58 ) CHARTERS A.C., ODELE W.D. y THOMPSON J.C.  
Anterior pituitary function during surgical stress and con-  
valescence radioinmunoassay measurement of blood, TSH, LH, FSH  
and growth hormone. J.Clin.Endocr. 29: 64, 1969
- 59 ) McLEDD R.M., ABAD A., y EIDSON L.L.  
In vivo effect of sex hormones on the in vitro synthesis of  
prolactin and growth hormone in normal and pituitary tumor  
bearing rats. Endocrinology 84: 1475, 1969



- 60 ) RUDD B.T. y STIMMLER L.  
Human growth hormone and insulin. Lancet: 446, 1967
- 61 ) JOB J.C., SIZENENKO P.C., CANLORBE P., y ROSSIER A.  
Hypothyroïde d'origine hypophysaire chez l'enfant. Signifi-  
cation d'un deficit somatotrope associé a un deficit thy -  
reotropo. Arch. Franc. Ped. 26: 1121, 1969
- 62 ) ROOT A.W., BONGIOVANNI A.M., y EBERLEIN W.R.  
Inhibition of thyroidal radioiodine uptake by human growth  
hormone. J. Pediat. 76: 422, 1970
- 63 ) RIMOIN D.L., MERIMEE T.J., RABINOWITZ D., CAVALLI-SFORZA L.,  
y McKUSICK V.A.  
Genetic aspects of isolated growth hormone deficiency  
Pecile A. and Muller E.  
Growth hormone proc. International Symp. Milan. Sepbre 1967, 418
- 64 ) GAGLIARDINO J.J., BAYLEY J.D. y MARTIN J.M.  
Effect of vasopressin on serum levels of human growth hor -  
mone. Lancet: 1357, 1967
- 65 ) HENNEMANN P.H., FORBES A.P., MOLDAWER M., DEMPSEY E.F. y -  
CARROLL E.F.  
Effects of human growth hormone in man.  
J. Clin. Invest. 39: 1223, 1960
- 66 ) PRADER A., ZACHMAN M., POLEY J.R. y ELLIG R.  
The metabolic effect of a small uniform dose of human growth  
hormone in hypopituitary dwarfs and control children. I Ni -  
trogen, alpha-amino N, creatine, creatinine and calcium ex -  
cretion and serum, urea-N, alpha-amino-N, inorganic phospho-  
rus and alkaline phosphates.  
Acta Endocrinologica 57: 115, 1968
- 67 ) GERSHBERG H.  
Metabolic and renotropic effects of human growth hormone

- in disease. J. Clin. Endocr. 20: 1107, 1960
- 68 ) CORVILAIN J. y ABRAMOV M.  
Effect of growth hormone on tubular transport of phosphate in normal and parathyroidectomized dogs.  
J. Clin. Invest. 43: 1608, 1964
- 69 ) FRANTZ A.G. y RABKIN M.T.  
Human growth hormone. Clinical measurement, response to hypoglycaemia and supression by corticosteroids.  
N. Engl. J. Med. 25: 1375, 1964
- 70 ) MORRIS H.G., JORGENSEN J.R. y JENKINS S.A.  
Plasma growth hormone concentration in corticosteroid treated children. J. Clin. Invest. 47: 427, 1968
- 71 ) SADEGHI-NEJAD A. y SENIOR B.  
Adrenal function growth and insulin in patients treated with corticoids on alternale days. Pediatrics 43: 277, 1969
- 72 ) RABINOWITZ D., MERIMEE T.J., NELSON J.K., SCHULZ R.B. y -  
BURGESS J.A.  
The influence of proteins and amino-acids in growth hormone release in man.  
Pecile A. and Muller E.E. Growth Hormone. Excerpta Medica 1968, pag. 105.
- 73 ) NAKAGAWA K. , HORIUCHI y MASHIMO K.  
Responses of plasma growth hormone of corticosteroids to insulin and arginine or without prior administracion of dexametason. J. Clin. Endocr. 29: 35, 1969
- 74 ) FRIEDMAN M. y STRAUG L.B.  
Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children. Lancet: 568, 1966
- 75 ) BINOUX M., DONNADIEU M., CAMBORIEN M., SCHIMPF R.M., GIRARD F., y MOZZICANOCCI.

- Etude des taux d'hormone de croissance et d'ACTH plasmatiques dans divers états de dysfonctionnement hypophysosurrenaliem. Ann. Ped. 15: 367, 1968
- 76 ) BECK J.C., McGARRY E.E., DYRENFURTH I., MORGEN R.O., BIRD E. y VENNING E.H.  
Primate growth hormone studies in man  
Metabolism 9: 699, 1960
- 77 ) MULLER E.E., SAWAND S., ARIMURA A. y SCHALLY A.V.  
Mechanism of action of growth hormone in altering its own secretion rate: Comparison with the action of dexametasone.  
Acta Endocr. (Kbh) 56: 499, 1967
- 78 ) GAGLIARDINO J.J. y MARTIN J.M.  
Stimulation of growth hormone secretion in monkeys by adrenalin, pitressin and adenosine - 3'5'-cyclic monphosphoric acid ( 3'5'-AMP ). Acta Endocr. (Kbh) 59: 390, 1968
- 79 ) HERTELENDY F. MACHLIN L. y KIPNIS D.M.  
Further studies on the regulation of insulin and growth hormone secretion in the sheep. Endocrinology 84: 192, 1969
- 80 ) IMURO H., KATO Y., IKEDA M., MORIMOTO M., YAWATA M. y FUKASE M.  
Increase plasma levels of growth hormone during infusion of propranolol. J.Clin.Endocr. 28: 1079, 1968
- 81 ) BLACKARD W.C. y HEIDINGFELDER S.A.  
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion. J.Clin. Invest. 47: 1407, 1968
- 82 ) BUCKLER J.M., BOLD A.M., TABERNER M. y LONDON D.R.  
Modification of hormonal responses to arginine by alpha-adrenergic blockade. Brit. Med. J.: 153, 1969
- 83 ) ABRAMSON E.A., ARKY R.A. y WOEBER K.A.  
Effect of beta-adrenergic blockade on growth hormone and

- catecholamine counter-regulation in acute hypoglycaemia.  
Clin.Res. 14: 476, 1966
- 84 ) TROYER W.G., FRIEDBERG S.J., HORTON E.S. y BOGDONOFF G.  
The effect of beta-adrenergic blockade upon the plasma free  
fatty acid and growth hormone response to exercise.  
J.Clin.Invest. 45: 1081, 1966.
- 85 ) PARRA A., SCHULTZ R.B., FOLEY T.P. Jr. y BLIZZARD R.M.  
Influence of epinephrine- propranolol infusions on growth -  
hormone release in normal and hypopituitary subjects.  
J.Clin.Endocr. 30; 134, 1970
- 86 ) MARTIN L.G., CLARK J.W., y CONNOR T.B.  
Growth hormone secretion enhanced by androgens  
J.Clin.Endocr. 28: 425, 1968
- 87 ) UNGER R.H., EISENTRANT A.M., MADISON L.L. y SIPERSTEIN M.D.  
Fasting levels of growth hormone in men and women  
Nature 205: 804, 1965
- 88 ) SORRENTINO S. Jr., SCHALCH D.S., y REITER R.J.  
Environmental control of growth hormone and growth.  
Growth and Growth Hormone. Editado por Pecile A. y Muller  
E.E., 330, Excerpta Medica Amsterdam 1972
- 89 ) MERIMEE T.J., BURGESS J.A., y RABINOWITZ D.  
Sex determined variation in serum insulin and growth hormo-  
ne response to amino-acids stimulation.  
J.Clin.Endocr. 26: 791, 1966
- 90 ) KATZ H.P., GRUMBACH M.M. y KAPLAN S.L.  
Diminished growth hormone response to arginine in the puer-  
perium. J.Clin.Endocr. 59: 1414, 1969
- 91 ) SCHWARTZ E., WIEDEMANN E., SIMON S y SCHIFFER M.  
Estrogenic antagonism of metabolic effect of administered  
growth hormone. J.Clin.Endocr.29: 1176, 1969

- 92 ) SIMON S., SCHIFFER M., GLICK S.M. y SCHAWARTZ E.  
Effect of medroxyprogesterone acetate upon stimulated re -  
lease of growth hormone in man. J.Clin.Endocr. 27:1633, 1967.
- 93 ) LUFT R. y CERASI E.  
Human growth hormone as a regulator of blood glucose con -  
centration an a diabetogenic substance.  
Acta Endocr. (Kbh) Suppl. 124: 9, 1967
- 94 ) STEIN M., KIPNIS D.M. y DAUGHADAY W.H.  
The effect of human growth hormone on plasma insulin dyna -  
mics in man. J.Lab.Clin.Med. 60: 1022, 1962
- 95 ) PRADER A., ZACHMANN M. POLEY J.R. y ILLIG R.  
The metabolic effect of a small uniform dose of human growth  
hormone in hypopituitary dwarfs and in control children  
II. Blood glucosa response to insulin-induced hypoglicaemia.  
Acta Endocr. (Kbh) 57: 129, 1968
- 96 ) FROHMAN L.A., MCGILLIBRAY M.H. y ACETO T. Jr.  
Acute effects of human growth hormone on insulin secretion  
and glucose utilizacion in normal and growth hormone defi -  
cient subjets. J.Clin.Endocr. 27: 561, 1967
- 97 ) LEVINE R. y LUFT R.  
The relation between the growth and diabetogenic effects of  
the so-called growth hormone of the anterior pituitary.  
Diabetes 13: 651, 1964.
- 98 ) BECK P., SCHALCH D.S., PARKER M.L. KIPNIS D.M. y DAUGHADAY  
W.H.  
Correlative studies of growth hormone and insulin plasma -  
concentrations with metabolic abnormalities in acromegaly.  
J.Lab.Clin.Med. 66: 366, 1965.
- 99 ) BECK P., PARKER M.L., y DAUGHADAY W.H.  
Paradoxical hypersecretion of growth hormone in response

- to glucose. J.Clin.Endocr. 26: 463, 1966
- 100 ) FINKELSTEIN J.W., KOWARSKI A., SPANODING J.S. y RIGEON C.  
Effect of various preparations of human growth hormone -  
on aldosterone secretion rate of hypopituitary dwarfs.  
Amer. J.Med. 38: 517, 1965
- 101 ) YALOW R.S. y BERSON S.A.  
Dynamics of insulin secretion in hypoglycaemia  
Diabetes 14: 341, 1965
- 102 ) SCHWARZ F. FER HAAR D.J., VAN RIET H.G. y THIJSEN J.H.  
Response of growth hormone FFA, blood sugar and insulin  
to exercise in obese patients and normal subjects.  
Metabolism 18: 1013, 1969
- 103 ) SAMRAAN N.A., STONE D.B. y ECKHARDT R.D.  
Serum glucose insulin and growth in chronic hepatic ci -  
rrhosis. Arch.Int.Med. 124: 149, 1969
- 104 ) WEBER B., HELGE H. y QUABBE H.J.  
Glucagon - induced growth hormone release in children  
Acta Endocr. (Kbh) 65: 323, 1970
- 105 ) R. CALDERA J.C., JOB C. y ROSSIER A.  
L'épreuve au glucagon chez le nouveau-né de faible poids.  
Nouv.Press.Med. 39: 2603, 1972.
- 106 ) POWELL E.D.U., FRANTZ A.G., RABKIN M.T. y FIELD R.A.  
Growth hormone in relation to diabetic retinopathy  
New.Engl.J.Med. 275: 922, 1966
- 107 ) WRIGHT A.D., KOHNER E.M., OAKLEY N.W., HARTOG M., JOPLIN  
G.F. y RUSSELL FRASER T.  
Serum growth hormone levels and the response of diabetes  
retinopathy to pituitary ablation.  
Brit.Med.J.: 346, 1969

- 108 ) MITCHELL M.L., RABEN M.S. y ERNESTI M.  
Use of growth hormone as a diabetic stimulus  
Diabetes 19: 196, 1970.
- 109 ) BOULET P., MIROUZE J., BARJON P., NAVARRO M. y DANAN M.  
Hypophysectomy et diabete sucre.  
Sem.Hop.Paris 36: 667, 1960.
- 110 ) REUGO F., TRIMARCHI F. y CARDUCCI A.  
Ricerca sul tasso plasmatico dell'STH in regetti con -  
diabete latente sottoposti a carico di glucosio per os.  
Prog.Med.Roma 26: 512, 1970
- 111 ) YDE H.  
The immunoreactive growth hormone in serum from patients  
with various types of diabetes mellitus.  
Acta Endocrin. (Kbh) 64: 339, 1970
- 112 ) HANSEN L.P.  
Abnormal serum growth hormone response to exercise in ju-  
venile diabetes.J.Clin.Invest. 49: 1467, 1970
- 113 ) MOLNAR G.D., FATOURECHI Y., ACKERMAN E., TAYLOR W.F., -  
ROSEVAR J.W., GATEWOOD L.C.,SERVICE F.S., y MOXNESS K.E.  
Growth hormone and glucose interrelationships in diabe -  
tes: studies of inadvertent hypoglycemic episode during  
continuous analysis.J.Clin.Endocr. 34: 837, 1972
- 114 ) MOLNER G.D., TAYLOR W.F., LANGNORTHY A. y FATOURECHI Y.  
Diurnal growth hormone and glucose abnormalities in insta-  
ble diabetics: studies of ambulatory fed subjects during -  
continuous analysis.J.Clin.Endocr. 34; 837, 1972
- 115 ) CRYER T. y DAUGHADAY W.H.  
Diabetes ketosis serial plasma growth hormone concentra -  
tions during therapy. Diabetes 19: 519, 1970

- 116 ) BREZEL J.A. y CHECK D.B.  
The effect of growth hormone on the cellular mass of hipo -  
pituitary dwarfs : "Growth Hormone". Proc. First Intern. -  
Symp. Milan Italia. Sepbre 1967. Editado por A. Pecile and  
E. Muller., p. 443. Excerpta Medica. Amsterdan.
- 117 ) DAUGHADAY W.H. y PARKER M.L.  
Sulphation factor measurement as an acid in the recognitum  
of pituitary dwarfism. J.Clin.Endocr. 23: 638, 1963.
- 118 ) PARKER M.L., UTIGER R.D. y DAUGHADAY W.H.  
Studies in human growth hormone. The physiological dispo -  
sition and metabolic fate of human growth hormone in man.  
J.Clin.Invest. 41: 262, 1962
- 119 ) RABINOWITZ D., KLASSER G.A. y ZIERLER K.L.  
Effect of human growth hormone on muscle and adipose tis -  
sue metabolism the forearm of man.  
J.Clin.Invest. 44: 51, 1965
- 120 ) HENNEMAN D.H. y HENNEMAN P.H.  
Effects of human growth hormone on levels of blood urinary,  
carbohydrate and fat metabolices in man.  
J.Clin.Invest. 39: 1239, 1960
- 121 ) IKKOS D., LUFT R., y GEMZELL C.  
The effect of human growth hormone in man  
Acta Endocrinologica. 32: 341, 1969
- 122 ) BECK J.C., McGARRY E.E., DYRENFURTH I. y VENNING E.H.  
Primate growth hormone studies in man.  
Metabolism 9: 699, 1969
- 123 ) SALMON W.D. Jr., y DAUGHADAY W.H.  
A hormonally controlled serum factor which stimulates sul -  
fate incorporation by cartilago in vitro.  
J.Lab.Clin.Med. 68: 357, 1968



- 124 ) DAUGHADAY W.H. y REEDER C.  
Synchronous activation of DNA synthesis in hypophisectomized rat cartilage by growth hormone.  
J.Lab.Clin.Med. 68: 357, 1968
- 125 ) SALMON W.D. Jr. y DAVALL M.R.  
In vitro stimulation of leucine incorporation into muscle and cartilage protein by a serum fraction with SF activity: differentiation on effects from the those of growth hormone and insulin. Endocrinology 87: 1168, 1970
- 126 ) ALMQVIST S.  
Studies on sulphatation factor ( SF ) activity of human serum. Effect of human growth hormone on SF levels in pituitary dwarfism. Acta Endocrinologica 35: 381, 1960
- 127 ) DAUGHADAY W.H.  
Sulphation factor regulation of skeletal growth  
Amer.J.Med. 50: 277, 1971
- 128 ) VANWYCK J., HALL K., VANDERBANDIE J.L.  
Partial purification from human plasma of a small peptide with sulfation factor and thymidine activity.  
Proceedings of the "2nd International Symposium in Growth Hormone". Pecile A y Müller E.E. editores, pag. 155  
Excerpta Medica Amsterdam
- 129 ) VAN WYCK J.J., HALL K., VAN den BRANDE J.L. y WEAVER R.P.  
Further purification and characterization of sulphation factor and thymidine factor from acromegalic plasma.  
J.Clin.Endocr. 32: 389, 1971
- 130 ) Mc CONAGHEY P. y SLEDGE C.B.  
Production of sulphation factor by perfused liver  
Nature 225: 1249, 1970

- 131 ) LARON Z., PERTZELEN A. y MANNHEIMER S.  
Genetic pituitary dwarfism with high serum concentrations of human growth hormone. A new inborn error in metabolism. Israel J.Med.Sci. 2: 152, 1966
- 132 ) PARKER M.L., SAISSIN J.F., MACE J.W., GOTLIN R.W y ROSSMAN G.C.  
Human growth hormone release during sleep; electroencephalographic correlation. J.Clin.Endocr. 29: 871, 1969
- 133 ) MACE J.W., GOTLIN R.W. y BECK P.  
Sleep related human growth hormone release: a test of physiologic growth hormone secretion in children. J.Clin.Endocr. 34: 339, 1973
- 134 ) HUNTER W.M. y GREENWOOD F.C.  
Studies on the secretion of human pituitary growth hormone. Brit.Med.J. 1: 804, 1964
- 135 ) ROTH J., GLICK S.M., y YALOW R.S.  
Secretion of human growth hormone physiologic and experimental modifications. Metabolism 12: 577, 1963
- 136 ) GREENWOOD F.C. y LANDON J.  
Growth hormone secretion in response to stress in man. Nature 210: 540, 1966
- 137 ) SCHALCH D.S.  
The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin in man. J.Lab.Clin.Med.69: 256, 1967
- 138 ) JACKSON D., GRANT D.B. y CLAYTON B.E.  
A simple test of growth hormone secretion in children Lancet, II: 375, 1968
- 139 ) COPINSKI G., WEGIENKA L.C., HORE S., y FORSHAN P.H.  
Effects of arginine on serum levels of insulin and growth hormone in obese subjects. Metabolism 16: 485, 1967

- 140 ) FRANTZ A.G. y RABKIN M.T.  
Effects of estrogen and sex difference on secretion of -  
human growth hormone. J.Clin.Endocr. 25: 1470, 1965
- 141 ) MERIMEE T.H. y FINDBERG S.E.  
Studies of the sex based variation of human growth hormo-  
ne secretion. J.Clin.Endocr. 33: 896, 1971
- 142 ) SAMAAAN N.A., GOPLEND C.P. y BRADBURY J.T.  
Effect of arginine infusion on plasma levels of growth -  
hormone, insulin and glucose during pregnancy and the puer  
perium. Amer.J.Obst.Gyn.107: 1002, 1970
- 143 ) ROTH J., GLICK S.M., YALOW R.S. y BERSON S.A.  
Hypoglycemia: Potent stimulus to secretion of growth hor-  
mone. Science 140: 987, 1963
- 144 ) GLICK S.M.  
Hypoglycaemia threshold for human growth hormone release.  
J.Clin.Endocr. 30, 619, 1970
- 145 ) KNOPF R.F., CONN J.W., FAJANS S.S., FLOYD J.C., GUNTSCHKE  
E.M. y RULL J.A.  
Plasma growth hormone response to intravenous administra-  
tion of aminoacids. J.Clin.Endocr. 25: 1140, 1965
- 146 ) MERIMEE T.J., LILLICRAP D.A. y RABINOWITZ D.  
Effect of arginine on serum levels of human growth hormo-  
ne. Lancet 2: 668, 1965
- 147 ) SPERLING M.A., KENNY F.M. y DRASH A.L.  
Arginine induced growth hormone response in children.  
Effect of age and puberty. J.Pediat.77: 462, 1970
- 148 ) PENNY R., BLIZZARD R.M. y DAVIES W.T.  
Sequential arginine and insulin tolerance test on the -  
sameday. J.Clin.Endocr. 29:1494, 1969

- 149 ) SCHEWEDIE H., HAOUR F. y BERTRAND J.  
Reponse de la STH immunoreactive chez l'enfant au cours  
de stimulations simultanees par l'arginine et l'insuline.  
Ann. Endocr. 31: 144, 1969
- 150 ) CAIN J.P., WILLIAMS G.H. y DLURY R.G.  
Glucagon stimulation of human growth hormone  
J.Clin.Endocr. 31: 222, 1970
- 151 ) MITCHELL M.L., BYRNE B.J., SANCHEZ y SAWIN C.T.  
Detection of growth hormone deficiency. The glucagon -  
stimulation test. New.Engl.J.Med.282: 539, 1970
- 152 ) HUNTER W.H. y GREENWOOD F.C.  
Studies on the secretion of human pituitary growth hor-  
mone. Brit.Med.J. 1: 804, 1964
- 153 ) KUNITA H., TAKEBE K., NAKAGAWA K, SAWANO S. y HORIUUCHI Y.  
Effect of metyrapone on secretion of growth hormone in  
man. J.Clin.Endocr. 31: 301, 1970
- 154 ) DIAZ GALVEZ M.  
La metopirona como prueba de liberación de hormona de -  
crecimiento. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla.  
Facultad de Medicina de Sevilla. 1972
- 155 ) SAWIN C.T., SPARCK R.F. y MITCHELL M.L.  
Lack of response of serum growth hormone to metyrapone.  
J.Clin.Endocr. 32: 854, 1973
- 156 ) ZAHND G.R., NADFAN A. y VON MUHLENDDAHL H.  
Effect of corticotrophin on plasma levels of human growth  
hormone. Lancet II; 1278, 1969
- 157 ) STRAUCH G., PANDOS P., LUTON J.P, y BRICAIRE H.  
Le diagnostic d'insuffisance somatotrope. Efficacite et  
tolerance du test a la Beta-1-24-corticotrophine.  
Press.Medicale. 79:2:159, 1971

- 158 ) DEL GUERCIO M.J. y GARNELUTTY L.  
Effect of syntetic Beta-1-24-corticotrophin on growth -  
hormone release in children. J.Pediatr. 78; 689, 1971
- 159 ) ITO H., MOMOSE G., KATAYAMA T., TAKAGISHI H., ITO L., -  
NAKAJIMA H. y TAKAI Y.  
Effect of prostaglandin on the secretion of human growth  
hormone. J.Clin.Endocr. 32: 857, 1971
- 160 ) BLACKARD W.G. y HUBELL G.J.  
Stimulatory effect of exogenous catecholamine on plasma  
HGH concentrations in presence of beta-adrenergic bloc-  
kade.  
Metabolism 19:7:547, 1970
- 161 ) MASSARA J. y STRUMIA E.  
Increase in plasma growth hormone concentration in man -  
after infusion of adrenalin-propanolone.  
J.Clin.Endocr. 47: 95, 1970
- 162 ) YAWATA M. y FUKASE M.  
Increased plasma levels of growth hormone during infusion  
of propanolol. J.Clin.Endocr. 28: 1079, 1968
- 163 ) SPITZ I.M., BERSOHN I., RUBENSTEIN A.H. y VAN AS M.  
The response of growth hormone to xylitol administration  
in man. Amer.J.Med.Scienc. 260: 224, 1970
- 164 ) GOURMELEN M., DONNADIEU M., SCHIMP R.M., LESTRADET H. y  
GIRARD F.  
Effect du chlorhydrate d'ornithine sur la taux plasmati-  
que. Ann.Endocr. 33:5:526, 1972
- 165 ) BROWN W.A., VAN WOERT M.H. y AMABANI L.M.  
Effect of apomorfine on growth hormone release in human.  
J.Clin.Endocr. 37:463, 1973.

- 166 ) STRAUCH G., GIRAULT D., RIFAI M. y BRICAIRE H.  
Alfa-MSH stimulation of growth hormone release  
J.Clin.Endocr. 37: 990: 1973
- 167 ) HIDAKA H., NAGASAKA H. y TAKADA A.  
Fusaric ( 5-Butilpicolinic ) acid: Its effect on plasma  
growth hormone. J.Clin.Endocr. 37:145, 1973
- 168 ) QUABBE H.J.  
Plasma growth hormone response to vasopresin normal sub-  
jects and in patients with intra and supra sellar tumours.  
Acta Endocr. ( KBH ) Supp. 138, 1969
- 169 ) OKADA Y., HIKITA T., ISHITOBI K., WADA M., SANTO Y. y  
HARADA Y.  
Human growth hormone secretion after exercise and oral -  
glucose administration in patients with short stature.  
J. Clin.Endocr. 34: 1055, 1972
- 170 ) FROHMAN L.A., HORTON E.S. y LEBOWITZ H.E.  
Growth hormone releasing action of a pseudomonas endo -  
toxin (Pyromen). Metabolism 16: 57, 1967.
- 171 ) SOULAIRAC A., SCHAUB C., FRANCHIMONT P, AYMARD N. y VAN  
CAUWENBERGE H.  
Etude de l'activation pharmacologique du pole central de  
l'axe hypothalamo-hypophysaire.  
Ann. Endocr. 29: 45, 1968
- 172 ) ZACHMAN M.  
Influence of human growth hormone on plasma and urine  
amino-acid concentrations in hypopituitary dwarfs.  
Acta Endocrinol. 65: 513, 1969
- 173 ) FRASIER S.D.  
A review of growth hormone stimulation test in children  
Pediatrics 53: 928, 1974

- 174 ) MORNEX R., KRESSMANN J. y JORDAN D.  
Regulation hypothalamique de la secretion antehypophy -  
saire. Rev. du Prat. 23: 865, 1973
- 175 ) MULLER E.E., SWAND S., ARIMURA A. y SCHALLY A.V.  
Blockade of release of growth hormone by brain nor -  
epinephrine depletors. Endocrinology 80: 471, 1969
- 176 ) MULLER E.E., PECILE A, FELICI M. y COCCI D.  
Norepinephrine and dopamine in injection into lateral -  
brain ventricle of the rat and growth hormone-releasing  
activity in the hypothalamus and plasma.
- 177 ) CAMMANI F. y MASSARA T.  
Phentolamine inhibition of human growth hormone secre -  
tion induced by L-Dopa.Horm.Metab.Res. 4: 128, 1972
- 178 ) MASSARA F. y CAMMANI F.  
Effect of various adrenergic receptor stimulating agents  
on human growth hormone secretion. J.Endocr. 54:195,1972
- 179 ) SCHNEIDER H.P. y Mc.CANN S.M.  
Possible role of dopamine as transmitter to promote dis -  
charge of LH-Releasing factor. Endocrinology 85:121,1969
- 180 ) FRANCHIMONT P.  
.Secrecion normale et pathologique de la somatotrophine  
et des gonadotrophines humaines. Masson et Cie ( edit ).  
Paris 1971
- 181 ) WILCOX C.S., AMINOFF M.J. y KEENAN G.M.  
The effect of intravenous catecholamines on circulating  
levels of growth hormone corticotrophin and cortisol in  
man.J.Endocr. 58:92, 1973
- 182 ) BOYD A.E., HAROLD E., LEBOWITZ M.D. y PFEIFFER J.M.  
Stimulation of human growth hormone secretion by L-Dopa  
New.Engl.J.Med. 283: 1425, 1970

- 183 ) KANSAL P.C., BUSE J., TALBERT R. y BUSE M.  
The effect of L-Dopa on plasma growth hormone insulin and thyroxine. *J.Clin.Endocr.* 34: 99, 1972
- 184 ) ELKAIM R., HALIMI S., GUIDICELLI C., y AGNIUS DELORD C.  
Stimulation de l'hormone de croissance par la L-Dopa  
*Nou.Press.Medic.* 10: 675, 1972
- 185 ) MULLER E.E., PRA P.D. y PECILE A.  
Influence of brain neurohumors injected into the lateral ventricle of the rat on growth hormone release.  
*Endocrinology* 83: 893, 1968
- 186 ) CAVAGNINI F., PERACHI M., SCOTT G.  
Effect of L-Dopa administration on growth hormone secretion in normal subjects and Parkinsonian patients.  
*J.Endocr.* 54: 425, 1972
- 187 ) VELARDO A., BARABARINO A. y TRONCONE C.  
L-Dopa and GH-secretion in normal adults.  
*Acta Med.Rom.* 11: 139, 1973
- 188 ) SAITO S., ABE K. y NAGATA S.  
Effect of L-Dopa on anterior pituitary hormone release in man. *Endocr.Jap.* 19: 435, 1972
- 189 ) LARON Z., JOSEFSBERG Z. y DORON M.  
Effect of L-Dopa on the secretion of plasma growth hormone in children adolescents.  
*Clin.Endocrinol (Oxford)* 2: 1, 1973
- 190 ) KYTOMAKI O., NJUSIAINEN R. y PEKKARINEN R.  
Plasma growth hormone and insulin response to levodopa and amantidine. *J.Neural.Transm.* 34: 145, 1973
- 191 ) PORTER B.A., ROSENFELD R.L. y LAWRENCE A.  
The levodopa test of growth hormone reserve in children.  
*J.Dis.Child.* 126: 589, 1973



- 192 ) SIMONIN R., ROUX H., OLIVER Ch., JAQUET Ph., ARGEMI B.,  
y VAGUE Ph.  
Effects d'une prise orale de L-Dopa sur les taux plasma-  
tiques de TSH, ACTH et GH chez les sujetes normaux.  
Ann.Endocrinologie 33:294,1972
- 193 ) RAYFIELD E.J., GEORGE D.T, EICHNER H.L. y HSU T.H.  
L-Dopa stimulation of glucagon secretion in man.  
N.Engl.J.Med. 293: 589, 1975
- 194 ) EDDY R.L., JONES A.L., CHAKMAKJIAN Z.H. y SILVERTHORNE  
M.C.  
Effect of levo-dopa (L-Dopa) on human hypophyseal trophic  
hormone release.J.Clin.Endocr. 33:709,1971
- 195 ) YHOSIMURA M, OCHI Y., MIYAZAKI T.  
Effect of intravenous and oral administration of L-Dopa  
on HGH and TSH release.  
Endocr. Jap. 19: 543, 1972
- 196 ) IMURA H., NAKAI T., MATSUKURA S. y MATSUYAMA H.  
Effect of intravenous infusion of L-Dopa on plasma growth  
hormone levels in man.  
Horm.Metab.Res. 5: 41, 1973
- 197 ) MARS H., y GENUTH S.M.  
Potentiation of levo-dopa stimulation of human growth hor-  
mone by systemic decarboxylase inhibition.  
Clin.Pharmacol.Ther. 14:390, 1973
- 198 ) RUITTON A., LOCARD E., DAVID M. y LONGIN B.  
Test simplifie de stimulation de l'hormone de croissance  
immuno-reactive ( HGH-IR ) par la L-Dopa. Interet comme  
test de depistage.  
Arch.Franc.Ped. 30:725, 1973

- 199 ) ROOT A.W. y RUS R.D.  
Effect of L-dyhydroxyphenyalanine upon serum growth hor -  
mone concentrations in children and adolescents.  
Pediatrics 81: 808, 1972
- 200 ) MARLISS E.B., GIRARDIER L., SEYDOUX J.  
Glucagon release induced by pancreatic nerve stimulation  
in the dog.J.Clin.Invest. 52: 1246, 1973
- 201 ) MIMS R.B., STEIN R.B. y BETHMORE J.E.  
The effect of a single dose of L-Dopa on pituitary hormo -  
nes in acromegaly, obesity an in normal subjets.  
J.Clin.Endocr. 37:34,1973
- 202 ) LUNDBERG P.D.  
Blood levels of FSH, LH, TSH, and GH in parkinsonian pa -  
tients before and during L-Dopa treatment.  
Acta Neurol.Scand. 48: 427, 1972
- 203 ) HAYEK A. y CRAWFORD J.D.  
L-Dopa and pituitary hormone secretion  
J.Clin.Endocr. 34: 764, 1972
- 204 ) BODEN G., OWEN D.E., GULATI S.C. y LUNDY L.E.  
The influence of levo-Dopa (L-Dopa) on release of ante -  
rior pituitary hormone in man.  
Clinical Research. 19: 716, 1971
- 205 ) TSUKUI T., KANNO Y. KOIZUMI Y.  
Species specificity in the TSH response to the adminis -  
tration of L-Dopa.Proc.Soc.Exp.Biol.145:346, 1974.
- 206 ) SPAULDING S.W., BURROW G.N., DONABEDIAU R. y VAN WOERT M.  
L-Dopa suppresion of thyrotropin relaesing hormone res -  
ponse in man.J.Clin.Endocr.35: 182, 1972
- 207 ) MALARKEY W.B., JACOBS L.S. y DAUGHADAY W.H.  
Levodopa suppresion of prolactin in nonpuerperal galac-

- thorrea. New.Engl.J.Med.285: 1160, 1971
- 208 ) CALIMLIM L.R., y BINACHINI J.R.  
Effect of L-Dopa on plasma free fatty acid and plasma glucose. Metabolism 21: 611, 1972
- 209 ) MIMS R.B., SCOTT C.L., MODEBE D.M. y BETHUNE J.E.  
Prevention of L-Dopa induced growth hormone stimulation by hyperglycemia.J.Clin.Endocr.37: 660, 1973
- 210 ) LOUDONO J.H., GALLAGHER T.F. Jr. y BRAG G.A.  
Effect of weight reduction, triiodothyronine and diethylstilbestrol in growth hormone in obesity.  
Metabolism 18: 986, 1969
- 211 ) TU LIU M.D. y TUCCI R.  
Provocative test of growth-hormone release. A comparison of results with seven stimuli.  
Ann.Inter.Med. 80: 464, 1974
- 212 ) LUCKE C., HOFFKEN B. y MORGNER K.D.  
L-Dopa induced growth hormone secretion. Comparison with insulin tolerance test arginine infusion and sleep induced GH secretion. Acta Endocr.(Kbh) 77: 241, 1974
- 213 ) WELDON V.V., GUPTA S.K., HAYMOND M.W., PAGLIARA A.S., . - JACOBS L.S. y DAUGHADAY W.H.  
The use of L-Dopa in the diagnosis of Hyposomatotropism in children. J.Clin.Endocr. 36: 42, 1973
- 214 ) CHAKMAKJIAN Z.H., MARKS J.F. y FINK Ch.W.  
Effect of lavo-dopa (L-Dopa) on serum growth hormone in children with short stature. Padiat.Res. 7: 71, 1973
- 215 ) EDDY R.L., GILLILAND P.F., IBARRA J.D., McMURRY J.F. y - THOMPSON J.Q.  
Human growth hormone release. Comparison of provocative test procedures. Emer.J.Med. 56:179,1974

- 216 ) GOSSELIN L., BOLDUC R. y VERREAULT R.  
Stimulation of human growth hormone secretion by L-Dopa.  
Un.Med.Canadá.103:1552,1974
- 217 ) CHIODINI P.G., LIUZZI A. y BOTALLA L.  
Inhibitory affect of dopaminergic stimulation on Gh-release  
se in acromegaly.J.Clin.Endocr.38:200,1974
- 218 ) LJUNGGREN J.G. y KALLNER G.  
The effect of L-Dopa on the release of growth hormone in  
acromegaly.Opusc.Med.(Stockh.) 19:258,1974
- 219 ) KRULICH L., ILLNER P., FAWCETT C.P., QUIJADA M. y Mc. CAN  
S.M.  
2-nd Internat.Symp. "Growth and Growth Hormone"  
Excerpta Medica.1972.Amsterdan
- 220 ) NERI V., AMBROSI B., BECK T. y PECCOR P.  
Growth hormone regulation and hypothalamic pituitary adrenal  
nal function in anorexianerviosa.  
Folia Endocr. 25: 143, 1972
- 221 ) SACHARD E.J., MUSHRUSH G. y PERLOW M.  
Growth hormone response to L-Dopa in depressed patients.  
Science 178: 1304, 1972
- 222 ) SACHARD E.J., FRANTZ A.G., ALTMAN N. y SASSIN J.  
Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar -  
depressed patient: responses to hypoglycemia and L-Dopa  
Amer.J.Psychiat. 130:1362, 1973
- 223 ) JOHANSON A.J. y KNORR N.J.  
Treatment of anorexia nerviosa by levo-dopa  
Lancet: 591, 1974
- 224 ) FINGERHUT M. y KRIEGER D.T.  
Plasma growth hormone response to L-Dopa in obese subjets.  
Metabolism. 23: 267, 1974

- 225 ) GOMEZ-SANCHEZ y KAPLAN N.  
Apparent inadequacy of L-Dopa stimulation as a clinical  
test of growth hormone release.  
J.Clin.Endocr. 34: 1105, 1972
- 226 ) MITCHELL M.L.  
Resin uptake of radiothyronine in sera from non pregnant  
and pregnant women. J.Clin.Endocr. 18:1437, 1958
- 227 ) UTIGER R.D.  
Thyrotropin Radioimmunoassay: Another test of thyroid -  
function. Ann. Inter. Med. 74:627, 1971
- 228 ) DEKTER I.J., PEARSON S., BARTEZAK E., y McGRAVACK T.H.  
A rapid method for the determination of total urinary -  
17-Ketosteroid. J.Clin.Endocr. 7: 795, 1947
- 229 ) SERRERA J.L.  
Valoración de los glucocorticoides en la orina. Una modi-  
ficación al método de Reddy. Rev. Iber. Endocr. 21:325, 1974
- 230 ) BROWN J.B., Mc.LEOD S.C., Mc.NAUGHTAN C., SMITH M.A. y -  
SMITH B.  
A rapid method for estimatur oestrogens in urine using a  
semiautomatic extractor. J. Endocrin. 42:5, 1968
- 231 ) MATTINGLY D.  
A simple fluorimetric method for the estimation of free -  
11-hydroxycorticoids in human plasma  
J.Clin.Path. 15: 374, 1962
- 232 ) FRANCHIMONT P.  
"Secrecion normale et pathologique de la Somatotrophine  
et des Gonadotropines Humaines".  
Edit. Masson y Cia. Paris. 1971
- 233 ) MURPHY R. y PATTEE L.  
Determination of thyronine utilizing the property of -

protein binding. J. Clin. Endocr. 24:187, 1964

234 ) HANDLSKY M.W., STEIN M. y FREEDBERG A.S.

The thyroid hormone plasma protein complex in man. A new in vitro method for study of "uptake" of labeled hormonal components by human erithrocyte.

J. Clin. Endocr. 10: 33, 1957

235 ) ROMERO E.

Cuadros clínicos adenohipofisarios de la STH y de la ACTH de origen hipotalámico.

Rev. Iber. Endocr. 119: 451, 1973.

.....