

Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Sección de Fisiología y Bioquímica

Universidad de Valladolid. - Facultad de Medicina. - Cátedra de Fisiología
(Director Jefe: Prof. E. Romo Aldama)

La secreción de hormona corticotropa (ACTH) en el shock insulínico terapéutico y experimental

por E. Romo Aldama y F. Fernández de la Calle

(Recibido para publicar el día 1 de diciembre de 1951)

El shock o coma insulínico es un estado que tiene los caracteres clínicos comunes a todo coma, es decir, pérdida de la motilidad voluntaria, de la sensibilidad y de la conciencia. Pero, desde el punto de vista metabólico, las alteraciones que en él se presentan son numerosas y complejas, destacando entre ellas las que afectan a la secreción de las glándulas endocrinas que intervienen en el mecanismo regulador del nivel glucémico, que traducen el esfuerzo con que el organismo trata de mantener una mínima proporción de glucosa en la sangre, tan necesaria para la nutrición de los tejidos y, especialmente, del sistema nervioso.

Las glándulas de secreción interna que intervienen en la regulación de la glucemia son, sobre todo, el páncreas endocrino, la hipófisis, las dos porciones medular y cortical de las suprarrenales y el tiroides.

En la actualidad se admite que las células A y B de los islotes pancreáticos segregan dos hormonas de acción antagónica sobre el metabolismo de los hidratos de carbono: la insulina, segregada por las células B que, favoreciendo la replección de las reservas glucogénicas del hígado y estimulando el consumo periférico de la glucosa, provoca hipoglucemia; y el glucagón, segregado por las células A, que debe su acción hipergluceante al estímulo del proceso de la glucogenolisis hepática (Sutherland y de Duve (10), Ferner (3), Gaede (4), etc.).

Las suprarrenales tienen igualmente un papel fundamental en la regulación glucémica, tanto por las propiedades metabólicas de la adrenalina (movilización del glucógeno hepático y disminu-

ción de la afinidad tisular para la glucosa, con la consiguiente hiperglucemia, que se instala rápidamente, siendo éste el mecanismo compensador primeramente utilizado en la hipoglucemia insulínica) como por las de la corteza, incluídas en el grupo que Selye denomina «glucocorticoides».

La hipófisis segrega dos hormonas que intervienen en el mantenimiento de la glucemia: el principio diabético u hormona contrainsular quizá idéntico a la hormona del crecimiento, que eleva la glucemia al estimular la secreción de adrenalina y (según recientemente se cree) del glucagón (factor alfa citotrópico); y la hormona corticotropa (ACTH), así denominada por su acción estimulante sobre la corteza suprarrenal, con el consiguiente aumento de las hormonas corticales.

Respecto al mecanismo íntimo de acción de las tres hormonas: diabética hipofisaria, cortical e insulina, se admite en la actualidad que intervienen en las fases iniciales del metabolismo hidrocarbonado que conducen, por un lado a la formación del glucógeno y, por otro, a la desintegración de la glucosa, fases en las que juegan un papel decisivo los procesos de fosforilización; en la primera de estas fases tiene lugar la formación del glucosa-6-fosfato o éster de Robison fijándose una molécula de PO_4H_2 (procedente del adenosintrifosfórico) al C 6 de la glucosa, mediante el fermento «hexoquinasa». El éster de Robison constituye el punto de partida para la transformación ulterior de la glucosa, bien polimerizándose a glucógeno o desintegrándose hasta ácido láctico. Ahora bien, la insulina, el principio hipofisario y la hormona cortical actuarían sobre la hexoquinasa, activándole la insulina e inhibiéndole el principio hipofisario y la hormona cortical, aunque en realidad esta última no ejercería una acción inhibitoria directa sobre la hexoquinasa, sino que reforzaría la acción de la hormona hipofisaria. Entre los corticoides suprarrenales, solamente los que tienen oxígeno en el C 11 (cortisona, corticosterona y dehidrocorticosterona, denominados en conjunto «glucocorticoides») inhiben la hexoquinasa, pero no los mineral-corticoides (DOCA).

En 1942, Bartelheimer y Cabezas (1) demostraron en ciertas formas de diabetes con marcado predominio hipofisario y también en el curso de discretas hipoglucemias insulínicas, un aumento de la hormona corticotropa en sangre. Posteriormente nosotros hemos comprobado también un evidente aumento de esta hormona en el coma insulínico. Y en el presente trabajo estudiamos el comportamiento de la hormona corticotropa hipofisaria como índice de la estimulación y de la capacidad funcional de la corteza suprarrenal en comas insulínicos de diversa intensidad y duración, reuniendo los que han sido parcialmente publicados en otras ocasiones y haciendo las deducciones que se desprendan de los resultados obtenidos.

Material y métodos

Se estudia el comportamiento de la secreción de la hormona corticotropa durante el coma insulínico en las tres circunstancias siguientes: 1) en enfermos mentales sometidos a tratamientos insulínicos; 2) en perros inyectados con insulina y mantenidos en coma durante dos o cuatro horas, saliendo del mismo mediante la inyección intravenosa de glucosa, con recuperación total del animal; 3) en perros sometidos a un profundo y prolongado coma por doble inyección de insulina; una, preparatoria de tres unidades por kilogramo de peso y otra, doce horas más tarde, de seis unidades por kilogramo de peso, sosteniéndose el coma durante más de seis horas, al cabo de las cuales se inyectan intravenosamente cantidades suficientes de glucosa para normalizar o incluso sobrepasar la cifra normal de glucemia, a pesar de lo cual no bastan para salvar la vida del animal.

En todos los casos se hacen determinaciones de glucemia y hormona corticotropa, empleándose, respectivamente, los procedimientos de Terwen y Jores, publicados en otros números de esta Revista.

Resultados

En las siguientes tablas se indican los resultados de cada uno de los tres grupos estudiados:

Enfermo	Peso Kg.	U. insulina	Glucemia mg. %			Hormona corticotropa Índice Jores		
			antes	coma	después	antes	coma	después
1- A. Ch.	56	80	90	28	80	23	34	38
1- A. Ch.	56	100	76	16	60	28	38	43
2- A. F.	58	120	88	32	70	24	35	40
2- A. F.	58	120	76	10	134	31	36	46
3- S. O.	54	40 (i)	76	4	74	18	28	29

TABLA I. --- Enfermos mentales sometidos a tratamiento insulínico. Cifras de glucemia y hormona corticotropa obtenidas antes de la inyección de insulina, en pleno coma y después del mismo, pasada una hora después de la inyección de glucosa. En las dos primeras enfermas se han repetido las determinaciones antes de los comas 13° y 22° (A. Ch.) y 12° y 60° (A. F.).

Perro	Peso Kg.	U. insulina	Glucemia mg. %			Hormona corticotropa Índice Jores			Glucosa inyectada en g.
			antes	coma	después	antes	coma	después	
1	7'5	12	118	42	100	22	30	28	
2	8'2	35	112	10	94	20	42	44	6
3	9'6	35	104	20	110	24	34	34	6

TABLA II. — Perros en coma insulínico no prolongado y recuperados totalmente con la inyección de glucosa. En la experiencia número 1 la escasa cantidad de insulina inyectada no fué suficiente para provocar el coma, por lo que no se precisó inyectar glucosa para la recuperación del animal. En los restantes casos, la recuperación del animal a raíz de la inyección de glucosa fué rápida y completa, presentando en el coma convulsiones, pero no hipotonía muscular. Duración total del coma en las experiencias 2 y 3 : dos horas.

Perro	Peso Kg.	U. insulina		Glucemia mg. %			Hormona corticotropa Índice Jores			Glucosa inyectada en g.
		prev.	desenc.	antes	coma	después	antes	coma	después	
1	12	40	80	110	28	174	25	51	42	32
2	6,1	20	40	112	30	176	22	30	25	100
3	9,5	30	60	110	32	120	23	35	28	185

TABLA III. — Perros en coma insulínico prolongado y no recuperados por la inyección de glucosa. En la experiencia número 1 el coma se prolonga 6 horas hasta la primera inyección de glucosa, muriendo el animal cuando han transcurrido 7,30 horas después de dicha inyección. En la experiencia número 2 el coma se prolonga también 6 horas hasta la primera inyección de glucosa, viviendo el animal 4 días. En la experiencia número 3 el coma tiene también una duración de 6 horas y con las inyecciones de glucosa no puede prolongarse la vida más de 36 horas. El coma de estos animales se caracteriza por presentar en una primera fase intensas convulsiones que duran 3 a 4 horas, seguidas de una intensa atonía muscular. El estudio histológico de las cápsulas suprarrenales pone de manifiesto, en los tres casos, la existencia de profundas alteraciones de su porción cortical, degeneración de las células de las capas glomerular y fascicular y hemorragias intersticiales.

Discusión

De los datos anteriormente expuestos se deducen los siguientes hechos :

1) La secreción de la hormona corticotropa, tanto en los enfermos mentales tratados con shocks insulínicos como en los perros en coma insulínico no prolongado, aumenta lenta y progresiva-

mente después de la inyección de insulina, persistiendo aumentada aún cuando la cifra de glucemia haya recuperado su valor normal por la inyección de la glucosa. Esto se pone de manifiesto en las dos primeras enfermas, en las cuales los índices de Jores antes de los comas números 13 y 22 son, respectivamente, 23 y 28 (caso A. Ch.) y antes de los comas números 12 y 60 son, también, 24 y 31 (caso A. F.). Este aumento sostenido de la secreción de hormona corticotropa ha de provocar, como es lógico, una hipertrofia de la corteza suprarrenal.

2) En los animales sometidos a comas insulínicos prolongados, también se observa un evidente aumento del índice de Jores en la fase primera o convulsiva del coma, pero en la segunda fase, que podríamos llamar hipotónica, se aprecia ya un claro descenso de esta hormona, que revelaría el fracaso de la función cortical; pues, dada la íntima correlación entre la hipófisis y la corteza suprarrenal, la primera glándula estimularía a la segunda, en tanto no se encuentre ésta agotada. Y, efectivamente, la acentuada hipotonía muscular es el signo que traduce más claramente el déficit cortical.

Además, el hecho de que la inyección de preparados hidrosolubles de DOCA (Percorten «Ciba» hidrosoluble) logre salvar a los animales sometidos a comas insulínicos prolongados (como hemos publicado ya en otro número de esta Revista) revelaría que posiblemente las alteraciones físicoquímicas responsables de la muerte de los animales no inyectados con estos preparados serían los trastornos de la distribución y proporción del agua y de los electrolitos (Na^+ , K^+), trastornos que son corregidos por la DOCA. En un trabajo que nos proponemos realizar estudiaremos el comportamiento de los iones Cl^- y K^+ en el plasma sanguíneo y el valor hematocrito de los animales sometidos a comas insulínicos de diversa duración.

Finalmente, según las concepciones actuales de Selye (9), la insulina a fuertes dosis no sería sino uno de los más potentes «stressor» o agentes que provocan alteraciones violentas en el organismo, frente a las cuales éste reacciona con la compleja respuesta inespecífica que califica como «síndrome general de adaptación». En el primer período del coma, en el que aparecen las convulsiones, se pone de manifiesto la hipersecreción adrenalínica (ya demostrada por nosotros en otro trabajo) con la hipertensión, taquicardia, etc., propias de este período, que correspondería a la fase de alarma de Selye, a la que seguiría un período de resistencia, aquí apenas apreciable por la intensidad de la agresión, para pasar, finalmente, al período de agotamiento en el que sucumben los animales de nuestro tercer grupo.

Resumen

Se estudia el comportamiento de la secreción de hormona corticotropa (Acth) en las tres circunstancias siguientes: en enfermos mentales sometidos a shocks insulínicos terapéuticos, en perros con coma insulínico experimental de dos horas de duración y en perros con coma insulínico prolongado durante seis horas, inyectándose glucosa en cantidad suficiente para la terminación de ese estado.

En los dos primeros grupos de experiencias se observa un aumento lento y sostenido de la secreción de hormona corticotropa, que persiste aún después de la terminación del shock.

En el tercer grupo de experimentos la hormona corticotropa aumenta en la primera fase (convulsiva) del coma, pero desciende claramente en la segunda fase (hipotónica) del mismo; estando ello en relación con el estado funcional de la corteza suprarrenal, exagerado, pero sin llegar al agotamiento, en los dos grupos primeros de experiencias y en la fase primera, convulsiva, del tercer grupo; y en déficit funcional por agotamiento en la segunda fase o hipotónica de los animales del tercer grupo.

Estas alteraciones permiten concebir al shock insulínico como una compleja respuesta inespecífica del tipo denominado por Selye «síndrome general de adaptación», pudiéndose distinguir un primer período de alarma (hipersecreción adrenalínica, hipertensión, taquicardia, hipoglucemia, etcétera), a la que seguiría un período de resistencia muy corto, para terminar, cuando el coma se prolonga demasiado, como en los animales del tercer grupo, en el período de agotamiento con los signos del fracaso corticosuprarrenal.

Summary

The secretion of corticotrophic hormone (Acth) is studied in the three following circumstances: in mental patients submitted to therapeutic insulinic shocks, in dogs with experimental insulinic coma of two hours duration and in others prolonged during six hours, sufficient glucose being injected for the termination of coma.

In the first two groups of experiments a slow and sustained increase of the Acth secretion is observed, same persisting even after shock termination.

In the third group of experiments Acth increases in the first phase (convulsive) of the coma but diminished notably in the second phase (hypotonic) thereof. This may be in relation to the functional state of the adrenal cortex, admitting that the function is exaggerated but without reaching exhaustion in the first two groups of experiments and in the first phase of the third group; in the second phase of the latter a functional deficit through exhaustion may be supposed.

According to the foregoing the authors consider the insulinic shock as a complex unspecific response of the type called by Selye «general adaptation syndrome». A first period of «alarm» (adrenalinic hypersecretion, hypertension, tachicardia, hypoglycemia, etc.) would be followed by a very short period of «resistance», which may lead to a period of exhaustion with symptoms of cortex-adrenal failure when coma is too prolonged, as in the animals of the third group.

Bibliografía

- (1) BARTHELEMER y CABEZAS : *Klin. Wschr.*, 322, 670, 1942.
- (2) FERNÁNDEZ DE LA CALLE : *Gaceta Médica Española*, 1944.
- (3) FERNER : *Klin. Wschr.*, 1951.
- (4) GAEDE, FERNER y KASTRUP : *Klin. Wschr.*, 1950.
- (5) JORES : *Klinische Endokrinologie*, Springer, 1941.
- (6) ROMO ALDAMA : *Medicina*, 1944.
- (7) ROMO ALDAMA y F. DE LA CALLE : *R. esp. Fisiol.*, 2, 193, 203, 1946.
- (8) ROMO ALDAMA y F. DE LA CALLE : *R. esp. Fisiol.*, 5, 1, 1949.
- (9) SELYE : *Textbook of Endocrinology*, 1950.
- (10) SUTHERLAND y DE DUVE : *J. biol. Chem.*, 175, 1949.
- (11) TERWEN : *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 180, 27, 1937.