

R. esp. Fisiol.
Tomo V, núm. 1, páginas 1 a 10. 1949.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
Sección de Fisiología y Bioquímica
Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina de Valladolid
(Director: Profesor E. Romo Aldama)

Acción de los preparados corticales hidrosolubles (acetato de desoxicorticosterona) sobre el coma insulínico prolongado

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

(Recibido para publicar el día 29 de octubre de 1948)

La intervención de las glándulas suprarrenales en el coma insulínico está hoy claramente comprobada. MAINZER¹, en 1936, atribuía la causa de la muerte de los diabéticos tratados con altas dosis de insulina, y que anteriormente presentaban síntomas clínicos de déficit suprarrenal, a un súbito agotamiento de esta glándula, evidenciado por signos clínicos (adynamia, vómitos incoercibles y coma mortal no diabético) y anatomopatológicos, comprobando en las autopsias de estos sujetos extensas destrucciones de las suprarrenales en sus dos porciones: medular y cortical.

Posteriormente observamos nosotros²⁻³ (1944) en enfermos tratados por shocks insulínicos terapéuticos, y en animales sometidos a comas insulínicos prolongados, signos indudables de una activa participación de la glándula suprarrenal en el curso del coma: hipersecreción de adrenalina (ya comprobado por TOURNADE y CHABROL y por otros autores) y aumento de secreción de la hormona corticotropa de la antehipófisis, señalada primeramente en el hombre por BARTELHEIMER y CABEZAS⁴ (1942), y demostrada por nosotros en los trabajos anteriormente citados, a la vez que comprobamos profundas alteraciones anatomopatológicas especialmente marcadas en la porción cortical de las suprarrenales: necrosis y degeneración de las células de las capas glomerular y fasciculada, así como disminución de sus granulaciones lipoides. Estos hechos ponen de manifiesto la intensa hiperfunción a que están sometidas estas glándulas en el curso del coma insulínico.

Es sabido que mediante la inyección de glucosa se consigue en el hombre y en los animales la rápida desaparición del complejo cortejo sintomático que acompaña al shock insulínico cuando éste no es muy profundo y, sobre todo, si no se prolonga por mucho tiempo, caso habitual en el coma insulínico terapéutico. Sin embargo, en los sujetos muy sensibles a la insulina, y especialmente en aquellos casos en los que el coma experimental se prolonga durante bastantes horas y se desencadena por altas dosis de insulina, se observa que la simple administración de glucosa, aun en fuertes dosis, no basta para corregir este estado, ocurriendo la muerte a pesar de que los valores glucémicos son normales o incluso bastante elevados. Este hecho había sido ya mencionado por BANTING y BEST ⁵ (1922) en sus experiencias en conejos a los que inyectaba grandes cantidades de insulina, y posteriormente por GREVEN, STUCK y LAQUER ⁶ (1924) en animales que ofrecían un cuadro mortal por ellos denominado «síndrome de intoxicación crónica por la insulina».

En 1944 publicamos nosotros ⁷ cinco casos de enfermos mentales sometidos a shocks insulínicos, en los que, a pesar de la abundante administración de glucosa, no se conseguía sacarles del estado comatoso, lográndolo fácil y rápidamente al inyectarles preparados corticales. A la vez estudiamos el coma insulínico en conejos, parte de los cuales fueron inyectados previamente con preparados corticales liposolubles (Cortirón), observando la acción favorable que estos preparados ejercen sobre la marcha del coma y sobre la recuperación del animal.

Continuando estos estudios insistimos en la presente comunicación en la acción de los preparados corticales hidrosolubles y de alta concentración sobre el coma insulínico prolongado en perros, a los que se administran 10 unidades de insulina por kilogramo de peso.

Disponemos dos grupos de animales: en uno de ellos se intenta la recuperación solamente por la inyección intravenosa de glucosa al 40 por 100 cuando el coma dura varias horas y el animal se halla en grave estado (gran atonía, respiración irregular, deplección vascular con notable descenso de la presión sanguínea, etc.); al otro grupo se le administra por vía intravenosa, cuando se encuentran en semejante estado, además de la glucosa, acetato de desoxicorticosterona (Percorten «Ciba», hidrosoluble).

Métodos

Todos los animales reciben, en ayunas de 12 horas, inyecciones subcutáneas de insulina «Wellcome» en la dosis de 10

unidades por kilogramo de peso, y en ellos se hacen determinaciones seriadas de glucemia, hormona corticotropa y presión arterial.

La determinación de glucemia la realizamos por el método de TERWEN, la de hormona corticotropa siguiendo la técnica de JORES y la presión arterial por punción directa de la arteria femoral. Además, en cada animal se estudia detenidamente el cuadro clínico del curso del coma, y a continuación detallamos los datos obtenidos en esta serie de experiencias.

Resultados

	<i>Determinaciones</i>
<i>Experiencia núm. 1. — Perro de 12 Kg. de peso</i>	
Cuadro clínico del coma	
En ayunas... ..	Glucemia = 1,10 Horm. c. tr. = 24,5 (Índice de JORES)
A las 10 de la noche inyección preparatoria de 40 Unidades de insulina	
A las 10 de la mañana siguiente ligera hipotonía	Glucemia = 0,74 Tens. art. = 11,5-8
A continuación inyección de 80 U. de insulina.	
A las 16 intensas convulsiones, pérdida del sensorio, melena (bencidina positiva en heces)...	Glucemia = 0,28
A las 17.30 mioclonias seguidas de accesos convulsivos que se repiten numerosas veces, intensa bradipnea... ..	
A continuación inyección de 40 c. c. de sol. de glucosa intravenosa al 40 %	Horm. c. tr. = 51 (Índice de JORES)
A las 18.30 continúa con bradipnea, melena y babeo intenso. Posteriormente intensos accesos convulsivos.	
A las 19.45 se inyectan nuevamente 20 c. c. de la sol. de glucosa, observándose a continuación gran atonía, algunas convulsiones y abundante babeo	Glucemia = 0,60 Tens. art. = 4-1,5
A las 21 se repite la inyección de 20 c. c. de sol. de glucosa, continuando con taquipnea intensa, respiración irregular y estertorosa, intensa midriasis sin reacción pupilar a la luz. Temperatura rectal 41'8°... ..	Glucemia = 1,72 Horm. c. tr. = 42 (Índice de JORES)
A las 22 horas continúa en el mismo estado ...	
El animal muere a las 23 horas, extrayéndose las cápsulas para su estudio anatomopatológico, que revela extensas alteraciones de la porción cortical, sobre todo: degeneración de las células de las capas glomerular y fasciculada y hemorragias intersticiales.	

Experiencia núm. 2. — Perro de 6'100 Kg.
Cuadro clínico del coma

	<i>Determinaciones</i>
A las 9 de la noche tomas de sangre	Glucemia = 1,12 Horm. c. tr. = 22 (Índice de JORES)
A continuación inyección preparatoria de 20 U de insulina.	
A las 9 de la mañana siguiente hipotonía ...	Glucemia = 0,76 Tens. art. = 11-8
A continuación inyección de 40 U. de insulina	
A las 10 convulsiones ligeras y aullidos, ligera midriasis con buena reacción pupilar.	
A las 12 fuertes convulsiones, pérdida absoluta del sensorio, bradipnea.	
A las 14 bradipnea intensa y alguna convulsión.	Glucemia = 0,30 Horm. c. tr. = 30 (Índice de JORES)
A las 16 atonía, babeo, ligera midriosis, bradipnea	Glucemia = 0,40
A continuación inyección de 30 c. c. de sol. glucosada 40 %	
A las 17.15 atonía y pérdida del sensorio ...	Glucemia = 0,62
A continuación inyección de 100 c. c. de la sol. glucosada, taquicardia y disminuye la bradipnea.	
A las 18 algo recuperado aunque atónico. A las 19.30 más recuperado, con cierto tono en músculos del cuello, pero no se levanta ni puede sostenerse de pie... ..	Tens. art. = 4,5-2
A las 20 vuelve a presentar mayor hipotonía.	
A continuación inyección de 50 c. c. de sol. glucosada.	Glucemia = 0,70
Al día siguiente a las 11 de la mañana inyección de 30 c. c. de sol. glucosada intracardiaca. Atonía, alguna convulsión ligera.	
A las 19 atonía y extracción de sangre	Glucemia = 1,16
A continuación se inyecta 50 c. c. de la sol. glucosada, colocándose sonda rectal para enema gota a gota de esta sol.	
A las 21.30 sensorio conservarlo, pero con gran hipotonía; no se sostiene cuando se le levanta, come algo, extrayéndose sangre... ..	Glucemia = 1,76 Horm. c. tr. = 25 (Índice de JORES)
A los cuatro días muere, extrayéndose cápsulas para examen histológico que pone de manifiesto análogas alteraciones que en la experiencia anterior: degeneraciones celulares de las capas glomerular y fasciculada y fuertes hemorragias intersticiales.	

Experiencia núm. 3. — Perro de 4 Kg.
Cuadro clínico del coma

	<i>Determinaciones</i>
En ayunas extracción de sangre	Glucemia = 1,00 Tens. art. = 12,8
A continuación inyección preparatoria de 15 U. de insulina.	
A la mañana siguiente aspecto normal, inyectándose otras 25 U. de insulina a las 12.	
A las 15 contracciones tónicas generalizadas y movimientos de carrera que duran diez minutos, quedando tranquilo.	
A las 16 extracción de sangre	Glucemia = 0,50
A las 16.15 convulsión pequeña seguida de disnea, suspendiendo la respiración con rigidez muscular generalizada. Se hace respiración artificial, inyectándose 20 c. c. de la solución de glucosa, recuperándose parcialmente con pequeñas convulsiones. Babea	
A las 16.45 inyección de 10 c. c. de sol. de glucosa, melena (reacción de la bencidina positiva en heces), convulsiones, babea intensamente.	
A las 17.25 inyección de 20 c. c. de sol. de glucosa, recuperándose algo aunque sin poderse sostener de pie. Temblor y convulsiones.	
A las 18 bradipnea, atonía intensa. Se extrae sangre	Glucemia = 0,80 Tens. art. = 3,5-1
Muere a las 18.30.	

Experiencia núm. 4. — Perro de 9'5 Kg.
Cuadro clínico del coma

	<i>Determinaciones</i>
A las 7 de la tarde inyección de 90 U. de insulina, previa extracción de sangre en ayunas	Glucemia = 1,10 Tens. art. = 12,5-8,5
A la mañana siguiente se le encuentra en profundo coma con gran hipotonía y reflejos conservados, babeo, bradipnea (12 respiraciones por minuto) y bradicardia (50 pulsaciones). Se extrae sangre	Glucemia = 0,42
A continuación inyección de 30 c. c. de sol. de glucosa.	
A las 10 convulsiones.	
A las 11 sigue en profundo coma, con completa atonía y babeando.	
A las 12.30 extracción de sangre... ..	Glucemia = 0,32
A continuación inyección de 70 c. c. de la sol. de glucosa, recuperándose algo al poco tiempo, con convulsiones y babeo, disminuyendo la bradipnea y bradicardia (16 respiraciones y 100 pulsaciones al minuto).	
A las 13.15 convulsiones en la inspiración.	
A las 14 inyección de 70 c. c. de la sol. gluco-	

sada y enema gota a gota de 200 c. c. de la misma solución, administrándose un total de 160 grs. de glucosa.

A las 18 recuperado parcialmente con aullidos, convulsiones, babeo y melena.

A las 21.30 extracción de sangre... .. Glucemia = 3,00

A las 22.30 sensorio recuperado. Intenta levantarse sin conseguirlo.

A las 10 de la mañana del *día siguiente* sensorio conservado con gran hipotonía. Se inyectan 25 grs. en total de glucosa y 5 mgrs. de Percorten liposoluble... .. Glucemia = 1,20

Por la noche muere, extrayéndose cápsulas que al examen anatomopatológico presentan análogas alteraciones a las expuestas en los anteriores.

Experiencia núm. 5. — Perro de 4'200 Kg.
Cuadro clínico del coma

Determinaciones

En ayunas. extracción de sangre Glucemia = 1,20
Tens. art. = 11-7,5

A continuación inyección preparatoria de 15 U. de insulina.

Al día siguiente a las 12.45 se inyectan otras 25 U.

A las 15 atonía conservando el sensorio.

A las 15.30 babeo, mioclonías, convulsión intensa y aullidos. Extracción de sangre... .. Glucemia = 0,48

A las 16 irregularidades respiratorias (Cheyne-Stokes).

A las 16.45 extracción de sangre... .. Glucemia = 0,54
Tens. art. = 3,5-1

A las 17.30 inyección de 40 c. c. de la sol. glucosada, recuperando el sensorio, aunque en completa atonía.

A las 17.45 sigue atónico con taquicardia.

A las 18.45 extracción de sangre Glucemia = 1,35

A continuación se inyectan 25 mgrs. de Percorten hidrosoluble «Ciba» con 20 c. c. de la sol. de glucosa.

A las 19 se inyectan otros 20 c. c. de la sol. de glucosa. Se recupera y cesa el babeo. Intenta levantarse. Se inyectan 5 mgrs. de Percorten liposoluble. Se mantiene recostado sobre las patas y atiende a las llamadas.

A las 19.45 extracción de sangre... .. Glucemia = 1,80
Tens. art. = 9-6,5

A continuación inyección de otros 25 c. c. de la sol. de glucosa. Se le sueltan las cuerdas de sujeción para inmovilizarle durante la extracción de sangre, sale andando y bebe la sol. de glucosa, marchando a continuación con aspecto completamente normal.

- A la mañana siguiente, en completa normalidad, resiste con fuerza la extracción de sangre... ..
 Glucemia = 0,98
 Tens. art. = 10-7
- Continúa en estado completamente normal y vive hasta la fecha de enviar este trabajo (seis meses).
- Experiencia núm. 6. — Perro de 5 Kg. de peso*
 Cuadro clínico del coma
- En ayunas extracción de sangre
Determinaciones
 Glucemia = 1,00
 Tens. art.=11-7,5
- A las 19 inyección preparatoria de 20 U. de insulina.
 A la mañana siguiente normal.
 A las 13.30 inyección de 30 U. de insulina.
 A las 17.30 intensas convulsiones que duran diez minutos.
 A las 18 gran convulsión, comenzando a babear. Bradipnea y arritmias.
 A las 19 extracción de sangre... ..
 Glucemia = 0,41
 Tens. art. = 3-1
- A las 19.30 por su aspecto extraordinariamente agotado se le inyecta 5 c. c. de sol. glucosada intracardiaca, por las dificultades de comprobar si la aguja está en vena femoral, que está tan depleccionada que no sale sangre al pincharla.
 A las 20 se le punciona corazón, saliendo sangre muy flúida y con gran pobreza en hematíes, y en vista de su estado preagónico se inyectan 60 mgrs. de Percorten hidrosoluble «Ciba», a la vez que se comprueban las extremidades completamente frías. A continuación 50 c. c. de la sol. de glucosa.
 A los 15 minutos de estas inyecciones, con gran asombro nuestro, se recupera el tono y el sensorio, aunque no se levanta.
 A las 21 sigue recuperando, extrayéndose sangre... ..
 Glucemia = 0,80
 Tens. art.=8,5-6
- A las 22 está normalizado el tono muscular. Al día siguiente por la mañana se levanta, observándose que ha comido por la noche, siendo su curso posterior completamente normal, viviendo a la fecha sin ningún trastorno (hace unos seis meses de la experiencia).

Discusión

Del estudio de las anteriores experiencias se ponen de manifiesto los siguientes hechos: 1) Los perros sometidos a comas insulínicos prolongados y que *no han recibido inyección de pre-*

parados corticales hidrosolubles mueren todos aun cuando se inyecte glucosa en cantidad suficiente para normalizar la glucemia o incluso elevarla. 2) Se observa en estos animales una gran hipotonía muscular que no desaparece al normalizarse la glucemia, aun cuando recuperen transitoriamente el sensorio. 3) Al prolongarse el coma, todos los animales ofrecen signos marcados de shock circulatorio periférico (baja de la tensión arterial, deplección venosa, lesiones de la pared capilar exteriorizadas por la presencia de sangre en heces y abundante insalivación). 4) Aumento de la hormona corticotropa en sangre que asciende claramente en pleno coma para después descender en el período terminal del coma. 5) El estudio anatomopatológico de los animales muertos demuestra claramente alteraciones de la zona cortical de dichas glándulas traducidas por regeneración y necrosis de las células de las capas glomerular y fasciculada e intensas hemorragias intersticiales.

Por el contrario, en los animales a los que *se inyectan preparados hidrosolubles corticales (DOCA)*, se observa la recuperación total del animal en un plazo breve, y en el caso número 6 verdaderamente espectacular, dado el gravísimo estado en que se encontraba, recuperación que se revela por la normalización de los trastornos circulatorios, de la cifra de glucemia y del tono muscular.

El análisis de estos resultados nos induce a pensar que la corteza suprarrenal tiene una participación muy activa en el desarrollo del coma insulínico, originándose en el curso del mismo un estado de marcada hiperfunción de su porción cortical (aumento de la hormona corticotropa), la cual, en caso de prolongarse el coma durante mucho tiempo, termina por agotarse. En efecto, existe una estrecha semejanza entre el cuadro sintomático final del coma y el de la insuficiencia aguda suprarrenal. Además, las constantes y marcadas alteraciones que ofrece la corteza de esta glándula en los animales muertos en el coma y el hecho de que por la inyección intravenosa de preparados corticales hidrosolubles se logre la recuperación del animal son razones que apoyan suficientemente este modo de pensar.

En cuanto al problema del mecanismo por el cual la DOCA corrige el síndrome del coma, bien normalizando el shock circulatorio al actuar sobre el metabolismo hidrosalino como suponen KENDALL⁸ y otros autores americanos o si también desarrolla su acción sobre el metabolismo hidrocarbonado según opinión de VERZAR⁹, KOEHLER y FLECKENSTEIN¹⁰, BRITTON y COREY¹¹ y JONAS¹², no puede sacarse dato concreto alguno que apoye estos modos de ver. Sin embargo, es de notar el hecho de que en los tres animales a los que se administró esta

hormona, el valor glucémico se normalizó con rapidez, acaso por reponerse los depósitos de glucógeno agotados en el coma prolongado.

Desde el punto de vista descriptivo, el cuadro experimental del coma insulínico prolongado en el perro tendría estas tres fases: 1.^a Pérdida del sensorio sin atonía muscular que corresponde a una baja no muy intensa de la glucemia. 2.^a Convulsiones intensas que contribuyen a contrarrestar en parte la hipoglucemia acentuada y que todavía implican respuesta adrenal activa, sin llegar al agotamiento de la glándula. 3.^a Atonía muscular completa, déficit circulatorio periférico y trastornos de la permeabilidad capilar que corresponden al agotamiento suprarrenal. Para salvar al animal en los dos primeros períodos bastan las inyecciones de glucosa, pero si se ha llegado al tercero es imprescindible el empleo de los preparados hidrosolubles muy concentrados. El conocimiento de estos hechos lo juzgamos de suma utilidad en los tratamientos insulínicos y en los diabéticos sometidos a altas dosis de insulina, sobre todo si presentan signos de déficit suprarrenal, como insistiremos en otro lugar.

Resumen

Se estudia el curso del coma insulínico prolongado en dos series de perros: a unos se les administra solamente glucosa en solución al 40 %, mientras que a otros se les inyecta, además, por vía intravenosa, preparados corticales hidrosolubles de alta concentración (Per-corten «Ciba»).

Se observa que los animales del primer grupo mueren todos con signos de un marcado déficit suprarrenal, mientras que los que reciben preparados corticales hidrosolubles salen todos del coma, siendo el curso posterior completamente normal.

Se hacen consideraciones sobre el papel que tiene la corteza suprarrenal en el curso del coma insulínico prolongado.

Summary

The course of prolonged insulenic coma has been studied in two series of dogs: some were given glucose only, in a 40 % solution, while others were injected besides intervenously, with highly concentrated cortical hydrosoluble preparations.

It was observed that the animals of the former group all died with symptoms of a marked suprarenal deficit, whilst those that had received hydrosoluble cortical preparations all came out of coma, the posterior course being completely normal.

Considerations were made on the part played by the suprarenal cortex in the course of prolonged insulenic coma.

Bibliografía

1. MAINZER., *Wien. klin. Wschr.* 1231 (1936).
2. ROMO ALDAMA y F. DE LA CALLE., *R. esp. Fisiol.*, 2, 193 (1946).

3. F. DE LA CALLE, *Gaceta Médica Española* núms. 223-225 (Tesis doctoral. 1944).
4. BARTELHEIMER y CABEZAS, *Klin. Wschr.* 322 y 670 (1942).
5. BANTING y BEST, *Am. J. Physiol.*, 62, 162 (1922).
6. GREVEN, STUCK y LAQUER, *Ergeb.. Physiol.*, 23-II, 1 (1924).
7. ROMO ALDAMA, *Medicina*. Octubre (1944).
8. KENDALL, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin. Rochester*, 15, 297 (1940).
9. VERZAR, *Die Funktion der Nebennierenrinde*. Basel (1939) — *Schw. med. Wschr.* 661 (1942).
10. KOEHLER y FLECKENSTEIN, *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 189, 530 (1942).
11. BRITTON y COREY, *Am. J. Physiol.*, 126, 148 (1939).
12. JONAS, *Schw. med. Wschr.*, 686 (1946).

NOTA. — Agradecemos a la Casa «Ciba» su atención al proporcionarnos los preparados corticales necesarios para estas experiencias.