

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Director, Profesor JORGE E. CAVELIER

VOL. VIII

Bogotá, junio de 1940.

N.º 12

EL TRATAMIENTO INSULINICO DE ENGORDE EN EL HIPERTIROIDISMO

Por el Profesor Agregado *Francisco Gnecco Mozo*, de la Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Fuéra de comunicaciones aisladas, como la de Andreeva, que empleará pequeñas dosis de insulina, en combinación con el yodo para el tratamiento de la enfermedad de Basedow, y la bien reciente de Soskin y Mirsky de Chicago, que usaron una dieta calórica de gran valor hidrocarbonado en una enferma que había rehusado someterse a la intervención quirúrgica como tratamiento radical para su bocio, no hemos encontrado en la literatura médica de varios años el empleo sistemático de ambos medios, la insulina y la dieta de alto valor calórico hidrocarbonado y graso para el tratamiento del hipertiroidismo.

Esta falla en la investigación del tratamiento médico de la hiperfunción tiroidiana se debe sin duda en buena parte a la regulación y baja mortalidad con que en su apoyo cuenta hoy el tratamiento quirúrgico de los bocios, así como a las prontas, aunque efímeras mejorías que proporciona el yodo, tenido hasta hoy como medio poco menos que específico entre los pocos que la terapéutica médica proporciona contra los síndromes hipertiroidianos.

Que la investigación en grande escala de la influencia que el tratamiento de engorde endocrino tenga sobre la enfermedad de Grave's Basedow y otros desarreglos funcionales tiroidianos es lógica, se echa de ver si se atiende a dos nociones endocrinológicas clásicas: la primera

que la insulina es una hormona antagonista de la tiroxina y la adrenalina, las dos más claramente acusadas de culpables del síndrome hipertiroidiano; y la segunda, que la hiperfunción tiroidiana, como lo sabemos desde Magnus Levy, lleva consigo un excesivo gasto de calorías (aumento del metabolismo basal), que resulta en enfraquecimiento de los basedonianos, cuando una dieta rica en calorías no se opone a este desmesurado consumo.

Por lo demás, hallazgos experimentales de gran valor vienen en apoyo de la necesidad de esta investigación: ejemplos los de Hoffman, Wendt, Lohr H., etc. (3), (4), (5), (6), (7), (8) y (9) que han tendido a probar los efectos del hipertiroidismo experimental sobre la lipemia, así como la resistencia que muestran a la tiroidina los animales alimentados con buena dosis de grasas puras, o con ciertas vitaminas (vitamina A).

Creemos que las enseñanzas adquiridas en seis años de investigación en este campo pueden muy bien ser una contribución al estudio del tratamiento médico, del hipertiroidismo en general, y aun de la enfermedad de Grave's-Bassedow en particular, y nuestro solo interés al presentar sus resultados es el llamar la atención de los investigadores sobre la necesidad de obtener un tratamiento médico verdaderamente eficaz, no tanto para la enfermedad de Bassedow, que afortunadamente cuenta con sus medios quirúrgicos, como para los síndromes hipertiroidianos en que no hay bocio que extirpar, y los cuales, no por ser menos mortales, dejan de ser menos penosos para la vida de los endocrinopáticos.

Desde nuestros primeros estudios sobre el metabolismo basal (10) y los enfraquecimientos endocrinos (11), hemos insistido en que, a pesar de la reconocida y comprobada influencia del tiroides sobre la distribución de las grasas tegumentarias, es relativamente bajo el tanto por ciento de pacientes flacos en los que se puede encontrar un hipertiroidismo evidente.

En los primeros tiempos de la Endocrinología se abusó un tanto de las relaciones de la morfología exterior con las funciones del tiroides. Los tipos de Cervantes, eran por entonces los clásicos ejemplos de la hiperfunción o de insuficiencia en hormonas del tiroides. La desmiriada silueta del caballero de la *triste figura*, su idealismo, su espíritu de empresa, y hasta su loca filantropía eran el tipo caracterológico y morfológico del hipertiroidiano; la figura pleótrica de Sancho, en cambio, su propensión constitucional a la redondez de las formas, y sobre todo del abdomen, su espíritu materialista y práctico, hasta su pereza física, serían característicos del hipotiroidismo. Pero hé aquí que los procedimientos modernos de laboratorio han demostrado que ni todos los flacos son hipertiroidianos, ni todos los gordos tienen una función tiroidiana deficiente. Acerca de estas relaciones numéricas, ya habíamos elaborado un cuadro especial en nuestro libro "Fisiopatología del Me-

tabolismo Basal", que publicáramos en la Clínica del Prof. Marañón de Madrid, y nuestras investigaciones consiguientes (11) efectuadas entre enfermos de todas las capas sociales, nos dieron como resultado que entre cien flacos se encuentra sólo 20% aproximadamente de metabolismos basales lo suficientemente altos para apoyar un diagnóstico de hipertiroidismo; un sesenta por ciento tendría un metabolismo normal, y sólo un diez por ciento tendría una cifra metabólica por debajo del 0% de absoluta normalidad.

Pero si esto es así, no lo es menos que entre los hipertiroidianos, la mitad de los casos casi siempre acusa enflaquecimiento rápido, y esto no sólo lo hemos investigado nosotros, sino que, con ligeras variaciones, se encuentran cifras análogas en investigaciones de diversos países. Sólo en aquellos pacientes en que el aumento del metabolismo basal se ha visto compensado con un exceso de apetito y una buena asimilación alimenticia (un 35% de los casos solamente), se observa que en un examen ocasional, o en varios en serie, un hipertiroidiano tiene el peso que corresponde normalmente a su edad, su talla y su sexo.

El tratamiento de engorde, es pues, en cerca de la mitad de los casos de hipertiroidismo, un tratamiento sintomático necesario, y si a la dieta rica en calorías, se añade un estimulador del apetito, y un regulador del metabolismo de los azúcares y las grasas, han de esperarse sin duda resultados mucho más halagadores, cuando un tratamiento radical quirúrgico no se efectúa por cualquier razón, o cuando no hay hipertrofia tiroidiana contra la cual haya de intervenirse.

En el curso de nuestra investigación de seis años (1933 a 1939) hemos llevado a cabo el estudio de cerca de un centenar de hipertiroidianos enflaquecidos (17), y logramos efectuar el tratamiento de engorde insulínico en 60 casos, de los cuales eran 48 claros síndromes de hipertiroidismo frustro (*masked Hyperthyroidism* de los autores norteamericanos), seis adenomas tóxicos (bocio basedowficados de los franceses) y seis de enfermedad de Grave's-Bassedow típica.

Generalidades del tratamiento.

El tratamiento insulínico de engorde, según la técnica original de Falta (12) consiste en dosis altas de insulina que varían según la tolerancia hidrocarbonada o anafiláctica de los pacientes, llegando en su máximo hasta 30 unidades internacionales cinco veces por día. Nosotros no llegamos nunca a dosis tan altas, sino que nos contentábamos hasta 40 unidades por día.

El régimen dietético rico en calorías es también muy variable, debiendo adaptar la cantidad de calorías al apetito inicial del paciente, para subir poco a poco el valor calórico y dietético, y debiendo asimismo variar la clase y calidad de los alimentos haciendo concordar en lo

posible el gusto de los pacientes con la necesidad de procurar gran cantidad de grasas e hidrocarbonados. Uno de los más graves inconvenientes de esta dieta es la tenaz repugnancia de ciertos de estos pacientes por las grasas, ya que el apetito hidrocarbonado se fuerza con las inyecciones insulínicas; y otro inconveniente no menos común es la facilidad con que sobrevienen trastornos digestivos (diarreas, indigestiones) cuando el paciente se esfuerza demasiado por procurar una asimilación a la que nunca ha estado acostumbrado su tubo digestivo.

En general exceptuando uno pocos casos en que la voluntad de los pacientes no fué lo suficientemente esforzada para apoyar nuestro intento, con un régimen aproximado de 3.500 calorías para las mujeres, y 4.500 calorías totales para los hombres y una dosificación insulínica que comenzará por 10 unidades dos veces por día aumentando cinco unidades diarias hasta llegar a 20 ó 25 unidades, dos veces por día, se obtenía la primera subida de peso al final de la primera semana. Los hidrocarbonados del régimen los hemos subido siempre en la proporción de 3 gramos por cada unidad de insulina de aumento en la comida respectiva. No está por demás recordar la necesidad de hacer de urgencia entre los pacientes el tener a mano siempre hidrocarbonados de rápida asimilación (bombones) y de instruirlos sobre los síntomas iniciales de la hiperinsulinemia.

Resultados.

En el adenoma tóxico. En seis casos (de 8 tratados) pudimos comprobar los beneficios del tratamiento sistemático de engorde, y para ilustración en detalle, transcribimos tres historias clínicas resumidas, las más ilustrativas de nuestra estadística:

Historia N° 1. El primer caso de toda esta investigación y el que verdaderamente la originó, es el de una mujer de 32 años, quien hacía 7 tenía un bocio nodular en el lóbulo tiroidiano derecho. A consecuencia de una "gripe", sobrevinieron fiebres, hinchazón en la región tiroidiana que se tornó dolorosa, neuralgias del cuello y la nuca (tiroïditis). A esta enferma, a la que vimos un mes después del accidente agudo que acabamos de referir, le encontramos dos síntomas importantes: enfraquecimiento e hiperglicemia. Había perdido 6 kilos en un mes, y el peso actual era de 50 kilos, con una talla de 1.63. El metabolismo basal era de 35% de aumento. Yodemia, 0.25. Pulso ligeramente acelerado. 85 por minuto. La paciente se quejaba además de cefalea, falta de apetito, y gran astenia. La radiografía demostró una ligera ptosis gástrica. La curva glicémica dió una cima de 2.30 gramos por mil, con una vuelta a la normal sólo al cabo de 3 horas y media. Glicosuria en cuanto el nivel del azúcar sanguíneo pasaba de 2 grms. por mil. Nuestra primera impresión era que se trataba de una diabética, pero tanto por los ante-

cedentes, por el bocio, pequeño, nodular y por la cifra metabólica pusimos siempre atención a la necesidad de un posterior tratamiento tirodiano, si era necesario. Por lo pronto lo que nos pareció urgente de corregir era el enflaquecimiento rápido de la enferma y su trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Los dos desarreglos los combatimos, pues, desde el principio, por medio de una dieta rica en calorías (grasas e hidrocarbonados principalmente) y por la insulina, y con el objeto de procurar el mínimo gasto de energías posible, prescribimos una semana de reposo en la cama.

El aumento del apetito se hizo notorio desde el tercer día, con 20 unidades de insulina repartidas en dos inyecciones (aún no eran obtenibles en el comercio las insulinas con protamina). A la semana siguiente, se aumentaron los hidrocarbonados del régimen hasta llegar a un total de 3.400 calorías, y la dosis de insulina diaria subió a 40 unidades. Al fin de la segunda semana a pesar de no haber aumentado el peso más de dos kilos, hicimos por pura curiosidad una prueba metabólica habiéndola encontrado de absoluta normalidad (8%). El estado general de la paciente había mejorado mucho, según su propio testimonio. Un año después de este suceso, habiendo estado en todo su curso la paciente en magnífico estado de salud, volvió la enferma a perder el apetito y sentir palpitaciones molestas, sobre todo por las noches. Al examen, encontramos el lóbulo tirodiano un poco más grande a nuestro ver, con temblor de las manos y gran nerviosidad. Instituido el tratamiento insulínico con dieta rica calórica, por querer de la paciente, volvimos a ver bajar el metabolismo basal que era entonces de 42%, a más quince por ciento al cabo de 20 días. Nuestro convencimiento de que el tratamiento empleado bajaba el metabolismo basal, por lo menos en aquella paciente, nos hizo seguir con constancia su único uso, sin ayuda de yodo ni de ningún otro medicamento y habiendo visto a esta paciente con períodos de tres meses de tratamiento y tres de descanso, podemos decir que hasta la última ocasión (julio de 1937), y según las últimas noticias que por escrito de ella tenemos, no tiene hoy más enfermedad que su hipertrofia tirodiana ligera. Ni el metabolismo basal, ni trastornos nerviosos vegetativos denunciarían en ella el claro hipertiroidismo del adenoma tóxico que nosotros le viéramos.

Historia Nº 2. Mujer, 18 años. Tipo asténico. Inestabilidad nerviosa, hiperemotividad. Talla: 1.62. Peso: 50 kilos. Desde la edad de 12 años tiene una ligera hiperplasia tirodiana en el lóbulo derecho, nodular. En los dos últimos meses ha observado que la tumoración tirodiana ha aumentado. Ha enflaquecido últimamente hasta alarmarse, se siente cansada, sobre todo por las mañanas. El metabolismo basal es de más de 55%. Pulso: 98. Con un tratamiento ambulatorio que duró seis meses, la paciente aumentó diez kilos de peso, se sintió con más energías, y sobre todo, coincidiendo con una baja del metabolismo basal hasta las ci-

fras normales (13%), la hiperplasia tiroidiana disminuyó tan evidentemente, que al cabo de un año era bien difícil comprobarla.

Las cuatro historias clínicas restantes que sobre adenoma tóxico en relación con este tratamiento logramos obtener, no tiene nada de más demostrativo que las dos transcritas, por lo que nos abstendremos de narrarlas. Uno de estos casos tenía una taquicardia muy elevada, que desapareció con el tratamiento. Sólo en la enferma de la historia anterior logramos ver disminución y casi desaparición de la hiperplasia tiroidiana, pero en todos los casos de adenoma tóxico obtuvimos una baja del metabolismo basal, en cuanto el peso aumentaba. Estaba baja fué en algunos casos muy ligera (5%), y en cuatro de los seis llegó a más de 20%.

El tratamiento insulínico de engorde en la enfermedad de Grave's Basedow.

En este tipo de hipertiroidismo es bien difícil eludir algunos factores que obscurecen los resultados del tratamiento, y muy especialmente el uso tan generalizado del yodo, así como de otras medicaciones como la quinina, los bromuros, etc. Otra gran dificultad es la de obtener suficiente paciencia del enfermo para postergar la intervención quirúrgica cuando ésta no es muy urgente; pero a pesar de todos estos inconvenientes, pudimos obtener casos de mejorías netas con el tratamiento insulínico de engorde en basedowianos enflaquecidos, en seis ocasiones, las únicas en que pudimos obtener que no se usara ninguna otra medicación. Transcribimos en seguida la más típica de estas historias:

Historia N° 3. Hombre de 44 años. Talla: 1.80. Peso: 65 kilos. Se queja de palpitaciones cardíacas, insomnio, gran nerviosidad, descargas diarreicas de vez en cuando, y pesadez gástrica. Ha enflaquecido notablemente desde hace dos meses. Tiene una ligera exoftalmia y temblor de las manos. El bocio es paranquimatoso difuso y de gran tamaño. No hay trastornos de compresión local. Signo de Graefe. Taquicardia de 110 por minuto. En el primer examen, el metabolismo basal es de 60% de aumento; colesterol normal, y yodemia de 2.60. Sin intentar ningún tratamiento yodurado, establecimos inmediatamente la dieta hidrocarbonada y grasa de 3.500 calorías al principio, con insulina iniciando el tratamiento con el enfermo en la cama. A la semana de seguir este método repetimos la prueba del metabolismo basal y encontramos que había bajado a 40%, habiendo aumentado el peso a 68 kilos (3 kilos en la semana). La taquicardia había basado a sólo 100 pulsaciones por minuto. Hicimos levantar poco a poco al enfermo para iniciar un tratamiento semi-ambulatorio, el cual logramos al fin después de una semana en la cual repetimos el metabolismo basal, etc. En esta semana no encontramos aumento de peso ni disminución del metabolismo basal. En cam-

bio, al cabo de un mes más de tratamiento, y habiendo aumentado el paciente 8 kilos en total encontramos una yodemia normal colesterinemia normal, metabolismo basal de más 30% y un pulso apenas un tanto erétil pero sin verdadera taquicardia. La mejoría de este paciente fué bastante rápida, y al cabo de seis meses, después de haber seguido intermitentemente el tratamiento y de haber llegado a un peso normal para su talla, resolvió someterse a la intervención quirúrgica sólo por razones estéticas.

El tratamiento insulínico de engorde en el hipertiroidismo frustro.

En donde más claramente hemos podido observar la eficacia del tratamiento motivo de este trabajo es en las hiperfunciones tiroidianas en que, faltando los síntomas claros de enfermedad de basedow verdadera, el diagnóstico endocrino apenas puede verificarse merced a signos aislados, y a la elevación del metabolismo basal.

En 48 casos claros de hipertiroidismo frustro con enflaquecimiento hemos logrado una mejoría notable de los síntomas hipertiroides en cuanto ha aumentado el peso por medio de la dieta rica en calorías hidrocarbonadas y grasas, y la insulina empleada según el método de Falta. Con este apreciable grupo de pacientes se podría construir un cuadro de medias en que coincidiría la línea de elevación del peso con una baja constante del metabolismo basal, y con mejoría de muchas afecciones producidas por la hipertiroidia: trastornos circulatorios, síntomas nerviosos vegetativos, diarreas y aun síntomas psíquicos, como el insomnio, y la hiperemotividad.

A modo de ilustración siguen unas cuantas historias muy demostrativas.

Historia N° 4. Hipertiroidismo frustro. S. J. de 48 años, varón. Entre los antecedentes familiares importantes se encuentran varios casos de diabetes en su ascendencia directa. Llega a la consulta sintiéndose muy cansado, especialmente en las mañanas, con apatía general, y pesimismo en los negocios a los cuales se dedica. Anorexia. Sudores nocturnos que lo hicieron en alguna ocasión sospechoso de tuberculosos. Siempre ha sido delgado, pero en los últimos meses el adelgazamiento ha llegado a ser de 12 kilos. El peso actual es de 51 kilos para una talla de 1.75. La yodemia y el colesterol sanguíneo fueron normales, pero el metabolismo basal sí demostró en la prueba inicial un aumento de 40%. Taquicardia de 110 pulsaciones por minuto, palpitaciones, disnea de esfuerzo. Ptosis gástrica comprobada a la radiografía. El cuerpo tiroideo era aparentemente normal.

El tratamiento de este enfermo duró 4 meses en los cuales hubimos de luchar principalmente contra la repugnancia del paciente por las grasas alimenticias lo que hizo muy difícil la administración total del

régimen. Al tercer mes del tratamiento, cuando el paciente había aumentado 6 kilos de peso se hizo una segunda prueba metabólica, encontrándose un metabolismo de 25%, habiendo coincidido la baja metabólica con una sensación general de bienestar, con cesación de los signos circulatorios, con mayor energía para el trabajo y mejoría del estado psíquico. Se abandonó el tratamiento insulínico, por no haber podido hacerle aumentar más de peso, pero al finalizar el tratamiento, el metabolismo basal no era sino de 20% de aumento, y no había ningún otro síntoma de hipertiroidismo.

Historia N° 5. Mujer de 39 años. Enflaquecimiento del tipo lipodistrofico de Barraquer. Taquicardia de 110 en reposo. Ensanchamiento de la abertura parpebral. Signos de Graefe y Moebius. Talla: 1.58. Peso 42 kilos. Dismenorrea. Metabolismo basal de más de 30%. Curva glicémica, iodemia y colesterol sanguíneo normales. Acné juvenil desde los 18 años. Se le cae el cabello abundantemente. La paciente acepta el tratamiento muy a gusto. Al cabo de 2 meses, el metabolismo ha bajado a 15% y ha aumentado seis kilos de peso. La taquicardia, la irritabilidad nerviosa han desaparecido. Habiendo dejado de ver a la paciente por cerca de un año, cuando volvimos a verla la encontramos con un peso de 56 kilos (14 de aumento sobre el peso inicial) y, cosa curiosa, la caída del cabello ha cesado sin ningún tratamiento local, habiendo desaparecido el acné juvenil, (este último detalle lo anotamos, por ser una comprobación del trabajo de Wortis, sobre el efecto benéfico de la insulina en algunos dementes con acné) (13).

Historia N° 6. Mujer de 22 años. Peso: 44 kilos. Talla: 1.58. Desnutrición marcada, amenorrea. Esterilidad. Frigidez sexual. Verdadera psicopatía de celos. Gran emotividad. Llora por causas mínimas. Fatiga física constante. Taquicardia, temblor. Tiroides morfológicamente normal. Metabolismo moderadamente elevado (más 20%). Fué operada dos años antes por apendicitis. Se queja de digestiones difíciles. Dientes en mal estado, falta de apetito. Después de corregir el estado de los dientes, proceso en el cual hubieron de verificarse tres extracciones por granulomas, el estado general no mejoró al cabo de seis meses, y al fin se resolvió a tomar en serio el tratamiento por nosotros propuesto, verificando, para aceptar la dieta un gran esfuerzo de voluntad, por ser la inapetencia casi absoluta. Después de siete meses de tratamiento la taquicardia había desaparecido, así como la fatiga matinal. El metabolismo basal había llegado a ser normal (2%) y la felicidad conyugal volvía acompañada de nueve kilos de peso. Esta paciente, que no había logrado una concepción en dos años de casada, dió a luz un hijo varón catorce meses después de haber terminado el tratamiento insulinico de engorde.

Podríamos multiplicar el número de historias clínicas que comprueban el beneficio del tratamiento insulinico de engorde en los hipertiroidi-

dismos frustros, que es donde, insistimos sobre ello, mayor aplicación ha de encontrar este método terapéutico, pero sólo lograríamos repetir el hecho casi constante de la coincidencia de un aumento de peso con la desaparición o mejoría de los signos clínicos de hipertiroidismo en los pacientes enflaquecidos.

El modo de obrar del tratamiento, su mecanismo, aún tiene, naturalmente, lados oscuros. El decir simplemente que la insulina obra por su acción antagónica de la adrenalina y la tiroxina, antagonismo comprobado sobre todo en el metabolismo hidrocarbonado y en la presión sanguínea, no es explicación suficiente. No hay que extrañarse, sin embargo de estos puntos oscuros, si se recuerda que aun al modo de acción de la insulina, el mecanismo íntimo de su influencia sobre el metabolismo hidrocarbonado, conserva aún aspectos oscuros, a pesar de los años que ya lleva el descubrimiento de esta hormona y su aplicación en gran escala.

Desde un punto de vista un tanto simplista, podríamos decir que la acción de la insulina, sobre todo sobre los signos de hipertiroidismo de origen hipersimpaticotónico se debe a la *vagotonina* que se encuentra en la mayor parte de las insulinas comerciales....

De todas maneras, hemos de insistir sobre la necesidad de ensayo de este tratamiento, sobre todo cuando no hay signos clínicos graves que impongan una intervención quirúrgica inmediata, o cuando el hipertiroidiano enflaquecido no tiene hipertrofia tiroidiana contra qué intervenir.

Si alguna desventaja lleva consigo esta medida terapéutica ella no está del lado de la resistencia o anafilaxia insulínica, para las cuales hay fáciles procedimientos correctivos (el cambio de marca, etc.), ni estará tampoco en el costo del tratamiento. El mayor obstáculo de este tratamiento está en lo difícil que es de obtener la obediencia absoluta del paciente, sobre todo en lo que respecta a la ingestión de las excesivas calorías alimenticias, que a veces pone en jaque la más enérgica paciencia del médico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Andreeva M. P. Sovet. vrach gaz. pp 1897-1901. Dec. 30, 1935.
"Tratamiento de la enfermedad de Basedow con pequeñas dosis de insulina y yodo".
- (2) Soskin, Samuel and Mirsky I. A. "Medical Treatment of Hyperthyroidism with a high fat diet". J. A. M. A. Vol. 110, N° 17, p. 1337.
- (3) Hoffman, M. H. "Efecto de la tiroxina y de las sustancias anti-tiroidianas sobre la lipasa sérica". Arch. Int. Med. 54:427 (Sep. 1924. 1924. Abril 23 de 1938).

- (4) Lowmas S. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 31, 895. (Mayo 1934) ibid 33, 424 Dec. 1935 y
- (5) "Tratamiento vitamínico del hypertiroidismo por el vogan". Munch. med. Wochens 21 Feb. p. 313.
- (6) Szas. "Tratamiento climático y dietético de la enfermedad de Basedow" M. Klin 13 Diciembre 1935, p. 1639.
- (7) Wendt. "Tratamiento de la enfermedad de Basedow por dosis elevadas de vitamina A (vogan)". Munich Med. Wochens. 19 julio 1935. pág. 1160.
- (8) Wendt. "Tiroides y vitamina A" Med. Klin 3 enero 1936. p. 271.
- (9) Lohr, H. "Tratamiento dietético y vitamínico de la enfermedad de Basedow" Med. Klin 23 enero de 1937. XL, Nº 9. pp. 111-119.
- (10) Gnecco Mozo Francisco. "Fisiopatología del Metabolismo Basal". Prólogo de Marañón. Madrid. 1932.
- (11) Gnecco Mozo Francisco. "Principales síndromes endocrinos en la obesidad y el enflaquecimiento". El Día Médico, Buenos Aires. Nº 31. Agosto 2, 1937. p. 647.
- (12) Falta W. "Ueber Mastkuren mit Insulin und ueber insulare Fettsucht". Klin. Wochensch 73, 1343. 1926.
- (13) Wortis J. "Common acne and insulin". J. A. M. A. 108, 911. Mar. 20-37.

