

LAS SECRECIONES INTERNAS Y LA TEORÍA PANCREÁTICA DE LA DIABETES

# DISCURSO

LEIDO POR EL

ILMO. SR. DR. D. FRANCISCO BRUGADA

PROFESOR AUXILIAR NUMERARIO POR OPOSICIÓN  
:: DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA ::

EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN

EN LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE VALENCIA

EL DÍA 8 JUNIO DE 1919

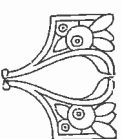
y

CONTESTACIÓN

DEL

DR. D. ADOLFO GIL Y MORTE

CATEDRÁTICO DE FISIOLÓGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA



VALENCIA 1919  
IMPRESA VALENCIANISTA  
Málaga, 7 y 9

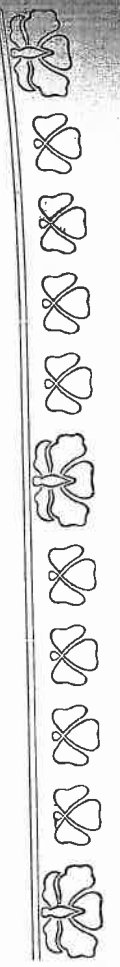
# DISCURSO

DEL ILMO. SR.

DR. D. FRANCISCO BRUGADA

---

LAS SECRECIONES INTERNAS  
Y LA TEORÍA PANCREÁTICA DE LA DIABETES



ILMO. SEÑOR:

SEÑORES ACADÉMICOS:

Veo en este momento realizados los ensueños de mi vida escolar, pero bien distinto del que yo pensara el medio que me coloca entre vosotros, no debido a mis méritos, que son escasísimos, sino al cariño profundo de los que fuisteis mis maestros, y al afecto sincero de los que, compañeros antes y luego amigos carinosos, debo se hayan franqueado los umbrales de esta sabia Corporación para recibirme en su seno.

La zozobra me embarga al pensar la escasez de la ofrenda que podré daros para corresponder a la esplendidez de la dádiva de vosotros recibida.

Mis temores aumentan al recordar que el hueco producido en esta Real Academia y que debo ocupar por vuestras bondades, es el de un querido maestro primumamente arrebatado por la muerte a las glorias de la Medicina patria.

Todos recordáis al doctor Moliner, maestro carinoso de muchos de vosotros, cuyos nombres son orgullo de la Medicina española, Catedrático insigne de esta Escuela, clínico eminente, publicista elegante (1), cuyas obras franquearon las fronteras de nuestra patria, y le sirvieron de salvo-conducto para franquear las puertas del laboratorio del eminente bacteriólogo alemán Kock, cuando en el Congreso de Berlín de 1890 despertaba la curiosidad científica del mundo médico, al anuncio de la tuberculina de su nombre.

Suya es la ley de epidemias no sancionada aún por los altos Poderes. Fue luchador infatigable e iniciador de la alta misión social del Estado en pro del dase válido tuberculoso; su recuerdo debe ser esculpido con caracteres perdurables, y su nombre irá siempre unido a los trabajos de la Lucha Antituberculosa Española. Amigo y maestro mío muy querido, al que presté mi modesto concurso en sus trabajos preliminares del lavado de la sangre como medio curativo del cólera asiático, y al que siempre me unieron relaciones de gratitud muy estrechas. Figura de tan alto relieve es insustituible en esta ilustre Academia y las ra-

(1) Jimeno y Moliner. Tratado de Patología general.—Moliner. La pulmonía infecciosa.—El lavado de la sangre.

zones expuestas más que suficientes para explicar mi estado de ánimo en estos instantes solemnes por mí deseados y temidos.

Otra nueva circunstancia me empujaba; la elección de un tema digno de vosotro, y en el tropel de los por mí pensados, me decido a molestar vuestra atención tratando un asunto relacionado con mis aficiones fisiológicas y al que faltándole el mérito de la originalidad, tiene solo el de ser de actualidad muy moderna, que resuelve hoy problemas clínicos de trascendental importancia, y será cimiento para esa rama terapéutica moderna, la organoterapia, cuyo triunfo clínico será definitivo el día en que la ciencia de la vida logre sorprender en sus detalles íntimos el misterio actual, de la manera de funcionar y enfermar los órganos de secreción interna para constituirse en sólido soporte de la Medicina del porvenir.

Expondré a vuestra consideración elementales puntos de vista sobre: Las secreciones internas y la teoría pancreática de la diabetes.

- 1.º Los progresos fisiológicos y la teoría moderna de las secreciones internas.
- 2.º El metabolismo hidrocárbonado y la función endocrínica.
- 3.º La teoría pancreática de la diabetes.

## LOS PROGRESOS FISIOLÓGICOS Y LA TEORÍA MODERNA DE LAS SECRECIONES INTERNAS

El campo de la Fisiología experimental se enriqueció de una manera espléndida en la última mitad del pasado siglo, desde 1865 a 1876, con los hermosos trabajos realizados por el eminente fisiólogo y profundo pensador francés C. Bernard (1). Sus sorprendentes estudios sobre la glucogenia hepática, iniciaron la labor de una pléyade de hombres ilustres que han contribuido poderosamente al descubrimiento y progreso de la doctrina de las secreciones internas. Los nombres de Addison y Brown Seguard, figuran como los fundadores de la doctrina de la secreción endocrínica, al describir el primero la enfermedad que lleva su nombre, y al demostrar el segundo que las cápsulas suprarenales eran órganos indispensables para la vida, y que su destrucción en los animales provocaba una enfermedad experimental cuyo cuadro final, era la muerte en el transcurso de algunos días y en ocasiones sólo en horas; acabando con las doctrinas de Leydig, Kolliker, Belfour y Wirchow, que consideraban las cápsulas suprarenales como órganos por su origen, naturaleza y función pertenecientes al sistema nervioso, o como Ecker, Frey, Hassall Harley, Gandy y Eberth, que sólo suponían lo eran de naturaleza glandular. Conquista es de la Fisiología experimental el definir los cuerpos suprarenales como órganos de origen glandular, desprovistos de conductos secretores, que vierten directamente su secreción en el torrente circulatorio, es decir, que son glándulas de secreción interna.

Estudios posteriores, realizados por Landis en el conejo y cobayo, Tiroloix en el perro, Moore y Purinton en el gato, Matsoukis en la rata de agua y Gourfein en la paloma y rana, sirvieron para la descripción moderna del síndrome de la insuficiencia suprarenal y fueron el fundamento para que León Bernard consiguiera a la suprarenal como la condensación en un sólo órgano de tres sistemas celulares distintos, con función diferente, para cada uno de ellos.

1.º En la substancia cortical asienta una célula glandular productora de cierta grasa especial que se considera como una lecitina. 2.º Un sistema neurina localizado en la substancia medular, que segrega la adrenalina, también neurina y acaso algo más, y 3.º Una célula nerviosa, de topografía idéntica a la anterior y que pertenece al sistema nervioso simpático.

En las dos distintas substancias cortical amarillenta y medular más clara, con marcada electividad para las sales del cromo, realizan estos dos sistemas, completamente distintos, sus funciones, que tienen diferenciación morfológica, fisiológica y de relación funcional; la función antitóxica, y la angiotónica.

En la capa cortical se producen globulinas, núcleo-proteidos, amidas ácidas, bases xánticas e hidratos de carbono; asegura Lhmann la existencia de colina, y en sus células ha podido comprobarse la presencia de coles ferminatos, cefalina y cierta substancia grasa que es una lecitina.

A esta capa cortical se asigna la función antitóxica, de la glándula para los venenos endógenos o exógenos, hechos comprobables por la sobreactividad funcional de sus células bajo la influencia del embarazo, del tétanos muscular, y la intoxicación por la pilocarpina o las sales de arsénico y mercurio.

Hoy la función antitóxica está admitida por todos, y probado definitivamente que las cápsulas suprarenales tienen una acción específica sobre los venenos de origen muscular. Abelous y Langlois observaron que el extracto alcohólico del músculo de un animal decapsulado, en los animales decapsulados pueden obtenerse en el ergógrafo, trazados iguales a los de los animales tetanizados. La extracción de las cápsulas, produce efectos análogos a los de la fatiga muscular, es decir, que las substancias tóxicas acumuladas después de la decapsulación son idénticas a las que se producen como consecuencia de un trabajo muscular, y cuyos productos son destruidos cuando el animal conserva íntegras sus cápsulas suprarenales.

Los efectos de la inyección de sangre de un animal decapsulado a uno sano son ligeros, pero si la inyección se realiza en otro animal acápsulado, total o parcialmente, los accidentes son mortales, porque la supresión de las cápsulas acumula en el organismo las substancias tóxicas que son destruidas por las glándulas del animal sano.

En el laboratorio parece confirmada la acción antitóxica de algunas substancias, nicotina, estricnina, atropina, veneno del cobra, cuando son mezcladas con emulsiones de substancia cortical.

En la capa medular se elabora la adrenalina, substancia hipertensiva, elemento primordial de la función antigitónica. Función demostrada por los trabajos de Oliver, Schoefer, Cybulski y Szimonovier con la inyección intra-venosa de extracto suprarenal, o por el procedimiento de Langlois de inyectar sangre venosa suprarenal, en substitución del extracto, hecho que demuestra que el

(1) La ciencia experimental. C. Bernard 1865 a 1878.







## EL METABOLISMO HIDROCARBONADO Y LA FUNCIÓN ENDOCRÍNICA

La casi totalidad de los hidratos de carbono procedentes de nuestra alimentación son, según sabeis, convertidos como producto final en maltosa, por la acción de los fermentos amilolíticos de la saliva y jugo pancreático; en esta forma de maltosa, y atravesando los finos capilares de la red sanguínea intestinal, es absorbida, no sin sufrir antes su transformación en glucosa mediante la pérdida de una molécula de agua, cuyo proceso químico tiene lugar, según Reid, en el polo profundo de las células epiteliales, y quizás solamente en alguna de las especiales del estroma de la vellosidad intestinal. Esta glucosa, recogida por el sistema de la vena porta, es conducida al hígado, donde queda retenida, formando parte de uno de los más importantes reservorios intraorgánicos bajo la forma del glucógeno hepático, en las células del parénquima, y en las proximidades del núcleo de las mismas, ya fuertemente retenido como opinan C. Bernard y Dastre, o débilmente como suponen Kauffmann y Chauveau, y demostrada su presencia por la coloración rojo-morena cuando es tratada la pulpa hepática por el agua yodada o por el procedimiento de Pfleger (1), modificación del de Brucke y Kulz para la demostración y determinación de la cantidad del glucógeno hepático.

El tránsito de la glucosa a glucógeno es realizado por la misma célula hepática, sustrayendo aquella una molécula de agua, ya por simple función celular, ya bajo la acción de un fermento hepático. (C. Bernard).

Cuando las necesidades del organismo lo reclaman, el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa, y aportada a la sangre es conducida a los tejidos, especialmente a los músculos, para ser quemada y destruida por oxidación. Como la cantidad de hidrocarbónados ingerida varía con las alteraciones de la alimentación, y el consumo es distinto en cada momento, según las necesidades del organismo, es necesaria la existencia de un mecanismo regulador que nos ponga a cubierto de estas alteraciones externas, y mantenga fija la constante glucémica de la sangre. De esta función reguladora se encargan los órganos endocrínicos con la cooperación del sistema nervioso simpático, mediante la acción opuesta de sus secreciones.

Podemos, pues, afirmar que el sistema endocrínico es un aparato de regulación del metabolismo hidrocarbónado.

Es positivo que existen glándulas que con su secreción favorecen el proceso metabólico hidrocarbónado, por consiguiente, la hipertensión de las mismas producirán la hiperglucemia y la glucosuria, (hipofisis, suprarrenales, tiroides, etc.)

(1) El hígado del animal vivo recientemente extraído se cuece en una solución de potasa al 17 por 100 se separa la parte sólida y se diluye el líquido. 100 centímetros cúbicos de este líquido se neutralizan con ácido clorhídrico y se añade iodo mercuriato potásico clorhídrico (licor de Brucke clorhídrico) hasta que no haya vestigios de precipitación. El precipitado se redissuelve en la solución de potasa, precipitando de nuevo con el licor de Brucke; y al alcohol absoluto que precipita el glucógeno, se filtra a las 24 o 48 horas y el precipitado obtenido se lava para purificarlo tres veces con alcohol a 62 grados, tres veces con alcohol absoluto, se deseca a 100 grados el precipitado y se pesa.

Otro grupo dificulta la función metabólica en su función exaltada, y hace difíciles la hiperglucemia y glucosuria (glándulas paratiroideas, ovario y páncreas). En otros términos, la hipertensión del primer grupo ofrece barreras a la glucosuria, y la del segundo la favorece.

Podríamos clasificar las funciones de ambos grupos glandulares de acciones aceleradoras e inhibidoras.

### GRUPO GLUCO-ACELERADOR.

- Hormona suprarrenal.
- Id. tiroidea (por el simpático).
- Id. glandular mamaria.
- Id. glandular pineal.
- Id. hipofisaria.

### GRUPO GLUCO-INHIBIDOR.

- Hormona pancreática.
- Id. paratiroidea (por el simpático).
- Id. genitales.
- Id. ovárica.
- Id. salivares.
- Id. carotídea.

Cuyas acciones actúan sobre el metabolismo hidrocarbónado en distinto sentido. Por aumento o disminución de su actividad funcional en distintos momentos, conseguirán que la constante glucémica de la sangre se mantenga dentro de sus límites normales, independiente del ingreso de hidrocarbónados o del gasto intrínseco de glucosa. Por excesivo que sea el ingreso, por grande que sea el gasto, la norma fisiológica no variará, mientras se sostenga el mecanismo endocrínico regulador.

Pero roto el funcionalismo fisiológico de una de las glándulas citadas (por enfermedad), la función reguladora no puede ejercer su misión, y aparece entonces la glucosuria con el cuadro sintomático de la lesión glandular y la modalidad clínica de las glucosurias propiamente glandulares. Así aparecen las glucosurias pancreáticas, suprarrenal, hipofisaria, tiroidea y menopáusica. Si la lesión funcional no es muy profunda, puede subsanarse la falta por una compensación de las glándulas similares, capaces de reparar el trastorno de metabolismo casi completamente. Si la alteración glandular es fugaz, la glucosuria también lo será a este tipo pertenecen las de origen emocional y las de origen tóxico o nerviosas por afección transitoria de la función suprarrenal o tiroidea.

El mecanismo íntimo de la acción es probablemente distinto de unas glándulas con relación a otras.

Falta, Newburg y Nobel indican que la adrenalina produce la glucosuria por mecanismo nervioso, obrando por mediación del simpático sobre la movilizacióndel glucógeno hepático, mientras que el páncreas realiza su acción sin influencia nerviosa en sus primeras fases, cuando se trata de la formación del glucógenoexpensas de la glucosa de los alimentos; o expresado en otros términos, (1) la glucosuria suprarrenal es una glucosuria neurogénica, la pancreática una glucosuria

(1) Marañón.—Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición.

alimenticia, sin que esta diferencia de procedimiento excluya el antagonismo suprarreno-pancreático, ya que, como final indiscutible, la secreción pancreática retarda el metabolismo de los hidratos de carbono y la suprarrenal lo acelera.

La doctrina de la acción reguladora endocrínica estudiada con atención en estos últimos años, pone de manifiesto su antagonismo muy evidente con relación a ciertas hormonas perfectamente estudiadas y no tan claras y decisivas las acciones de otras, hoy en fase experimental y de estudio.

En la Fisiología experimental y en las observaciones clínicas están fundamentados los conocimientos actuales.

Blum descubrió hace diez años, que inyectada la adrenalina a un animal, se produce una glucosuria bien definida de mayor o menor intensidad.

La vida de introducción en el organismo varía según los experimentadores. Lowi asigna el máximo de producción a la inyección intravenosa: Hester y Richards atribuyen los mayores efectos a la inyección intra-peritoneal, dudosa la acción por vía subcutánea para varios observadores, aunque Kleiner y Meltzer aseguran que esta es la vida de elección y aún suponen Ester y Vakemann que puede obtenerse el efecto por vía digestiva, habiendo logrado glucosurias en perros a los que administraron la adrenalina por la boca.

Pequeñas dosis de adrenalina son suficientes para producir la glucosuria en el conejo. De 0'01 a 0'1 de miligramo en inyección intravenosa o peritoneal son suficientes para la aparición del azúcar en la orina del animal. Mayor cantidad es necesaria cuando la vía elegida es la hipodérmica. 1 ó 2 miligramos y según Bietry y Z. Gruzewska con dosis de 0'0001 de adrenalina pura por kilogramo de peso del animal aparece la glucosa en la orina.

La glucosa se descubre en la orina de la media hora a las dos horas de practicada la inyección (período latente), alcanza su máximo de intensidad en las horas siguientes, declinando después con rapidez, pero siendo necesario un período de 24 a 48 horas para su completa desaparición.

Existen una porción de circunstancias que modifican el ciclo evolutivo de la producción de glucosa. La alimentación parece no tiene una influencia decisiva sobre la producción de la glucosuria adrenalinica; animales con escasa proporción de hidrato de carbono en su alimentación, y aún hambrientos, presentaban hiperglucemia (Blum y Bang); si bien los animales alimentados espléndidamente con hidratos carbonados, presentan mayor cantidad de glucosa y esta aparece con mayor rapidez en la orina. La distinta clase de alimentos administrada no modifica en su esencia el fenómeno, lo varía solo en la cantidad de glucosa eliminada con la orina.

Las circunstancias de predisposición individual, las infecciones y el aumento de temperatura pueden modificar la aparición de la glucosa, favoreciéndola las condiciones del individuo y retardándola las otras circunstancias. Durante las picaduras calurosas (1) se dificulta la aparición de la glucosa y Aronsohn por la picadura del cuerpo calloso que eleva la temperatura interna del animal, impide la glucosuria adrenalinica.

El mecanismo por el que se produce la glucosuria adrenalinica está supeditado a la acción del simpático. La hiperglucemia, antes de constituirse definitiva-

mente, pasa por diversas fases evolutivas, cuyo punto de partida es una irritación sensible del sistema nervioso simpático.

La suspensión de la función del nervio, se consigue por intoxicación del animal objeto de estudio, mediante la acción de venenos específicos del simpático, y conseguida ésta, la inyección de adrenalina no produce la glucosuria. Hereyana con la nicotina y Loewi con la crisotoxina, consiguieron la intoxicación, probando, además, que la acción del simpático se ejerce en la periferia del nervio, pues la sección central o en el trayecto del mismo no suspende la aparición de la glucosa, deduciéndose que la acción de la adrenalina se produce sobre los fileres simpáticos periféricos, quizás sobre las finas terminaciones del sistema *chromaffino*. Una segunda fase de la hiperglucemia se caracteriza por la gran movilización del glucógeno hepático.

Después de la glucosuria experimental, el hígado de los animales en experimentación resulta muy pobre en glucógeno. Si se suprime el hígado por extirpación (Welch), por envenenamiento con el fósforo (Franch e Isak), ligando sus vasos (Falta y Priestli), o practicando la operación de Eck (1), la inyección de adrenalina no produce la glucosuria. Es, pues, evidente, que el hígado desempeña un papel importante en la producción del fenómeno que estudiamos.

Los hechos experimentales demuestran hoy que cuando el glucógeno hepático se ha consumido, la adrenalina actúa sobre el glucógeno muscular. Bang, Eppinger, Falta y Rüdinger, en sus estudios sobre el metabolismo de las albúminas en animales inyectados con adrenalina, aseguran que cuando el glucógeno está agotado puede formarse azúcar a expensas de los principios albuminóideos.

Lo que no está completamente demostrado, es el mecanismo íntimo de la movilización hepática del glucógeno. Neubauer lo enlaza íntimamente con la intensa hipermia hepática que acompaña a la inyección de adrenalina (hipermia que fué descrita y observada por Claudio Bernard en la glucosuria por punción del IV ventriculo (2), ya por la intervención de un fermento hepático (opinión del mismo Claudio Bernard), o, como supone Zuelzer y otros experimentadores, por acción inhibidora de la adrenalina sobre la actividad del páncreas.

Esta segunda fase de la acción adrenalinica sobre el hígado, se acompaña de un gran acúmulo de azúcar en la sangre (hiperglucemia); llegada la hiperglucemia al límite, se produce la glucosuria, tránsito que hoy se demuestra depende no sólo de la cantidad de azúcar acumulado, sino que se necesita un grado especial de permeabilidad renal para que aparezca en la orina (V. Furth).

En el hombre, el fenómeno de Blum resulta menos evidente dependiendo de causas diversas, de un lado, lo complejo de su sistema nervioso, los diversos grados de excitabilidad del mismo, y en especial del simpático y la circunstancia de la toxicidad de la adrenalina en la experimentación humana, que hace que las dosis administradas resulten insuficientes (2 a 3 miligramos), aunque ya son capaces de producir fenómenos tóxicos y que aun en esta cantidad resultan muy inferiores a las manejadas en la experimentación fisiológica. No obstante los trabajos de laboratorio de Gautrellet, Bierry y Mallourel, demuestran que la extirpación de

(1) Anestomosis de la vena porta con la cava inferior y ligadura del cabo de la porta adherido al hígado.

(2) Claudio Bernard.—Picadura del IV ventriculo.—Tubérculos de Wenzel entre los orígenes de los acústicos y los vagos.



Las glándulas suprarrenales producen la hipoglucemia, y los estudios clínicos de Porges y Bernstein asignan como contrapartida de la hiperglucemia adrenalínica la hipoglucemia que se observa en la enfermedad de Addison, en que la cantidad de adrenalina está sensiblemente disminuida.

La patología humana, con los casos citados por Pende, Parke, Davis de Androdias, Murry de Gregorio y otros, demuestran que en la mayoría de los enfermos tratados por la adrenalina se presentaron glucosurias de mayor o menor intensidad, que desaparecieron cuando cesó el tratamiento por dicha substancia.

En el embarazo y puerperio se presentan glucosurias, cuya interpretación explica por el tratamiento de la adrenalina para combatir los vómitos del estado de gestación (caso citado por el doctor Botella) o como dependientes de la secreción mamaria y ovárica.

Los efectos de la inyección de adrenalina son distintos; ya producen solamente la glucosuria sin aparición de ningún otro fenómeno, ya la glucosuria falta, pero se presenta la hipertensión arterial, el malestar, la disnea, el síncope; fenómenos que Pende atribuye a distintas receptibilidades de los tejidos, determinadas por la influencia de otras secreciones internas.

Cuanto mayor es la excitabilidad del sistema nervioso simpático, con mayor facilidad se produce la glucosuria adrenalínica. Existen estados patológicos en los que el grado de excitabilidad del simpático está exaltado y en los que la sensibilidad para la glucosuria es mayor. En la enfermedad de Basedow, en la que como consecuencia de una hipersecreción patológica del tiroidea se produce una excitabilidad del simpático, origen de gran parte de los síntomas del cuadro clínico de la misma. En este caso acompaña al síndrome clínico la aparición del aumento de la adrenalina en el suero (hiperadrenalinemia) (1) y la aparición de la glucosuria adrenalínica.

El primer fenómeno resulta bien estudiado por Kraus, Frudenthal, Kostliwy y Marañón, asegurando que la hiperadrenalinemia se presenta en todos los casos simpaticotónicos (2) del mal de Basedow.

Las observaciones de Lepine (perro), Velick (ranas) y de Patón (en gansos y patos), ponen de manifiesto las relaciones existentes entre las glucosurias pancreática y adrenalínica, pues la glucosuria pancreática se acrecienta mediante la inyección de adrenalina.

Zuelzer Mayer, Frouyn, después de extirpar el páncreas, ligan los vasos suprarrenales o extirpan las glándulas; la glucosuria no se presenta, lo cual parece indicar la necesidad de la presencia de la adrenalina en la sangre para que el efecto de la glucosuria por pancreotomía se produzca.

Hester y Wakemann, fundados en que la inyección de adrenalina intra-peritoneal es más efectiva que la inyección intra-venosa o subcutánea, ponen al descu-

(1) La hiperadrenalinemia demostrable por la reacción de Hermann. Esta reacción consiste en sumergir un ojo de rana enucleado en el suero cuya cantidad de adrenalina se quiere probar, y el otro ojo de la misma rana se sumerge en suero normal (solución fisiológica de cloruro sódico al 7 por 1,000 si existe adrenalina). El ojo sumergido en el suero se dilata, lo que no ocurre al ojo sumergido en la solución fisiológica; por comparación de ambos, se aprecian las pequeñas diferencias entre ellos.

(2) La clínica moderna admite que existe un grupo de enfermo de Basedow, en los que existe esa exaltación del simpático (simpaticotónicos), y que existe otro grupo estudiado por Eppinger y Hess en los que predomina la exaltación del vago, llamados (vagotónicos), y en los que, por lo tanto, es lógico que no exista la hiperadrenalinemia ni tendencia a la glucosuria.

bierto el peritoneo de varios perros sanos y lubrifican por medio de un pincel empujado en una solución de adrenalina al 1 por 10,000 la superficie del páncreas, produciéndose una glucosuria evidente cuando la cantidad de adrenalina empleada resulta ineficaz ya en inyección subcutánea o intra-venosa. Si esta misma aplicación se realiza despojando al páncreas de su envoltura fibrosa, la aplicación resulta aún más eficaz.

Del conjunto de hechos experimentales expuestos podemos afirmar que la hormona suprarrenal es uno de los factores fisiológicos indiscutibles que actúan en el mecanismo regulador de los hidratos de carbono.

Aunque existan opiniones en contra de esta afirmación para negar el papel de las glándulas suprarrenales en la fisiología de la glucogenosis, sus argumentos son de escaso valor; la opinión de que para producir la glucosuria se necesitarían fuertes cantidades de adrenalina no tiene gran fundamento, pues como hace notar Berry, en el sistema *chromaffno* existe de sobra cantidad suficiente de adrenalina que, incorporada a la sangre, puede provocar la glucosuria. Hester y Wakemann han conseguido la aparición de la glucosuria por expresión de las glándulas suprarrenales del mismo animal en experimentación.

Admitido el funcionalismo fisiológico de la adrenalina en la regularización de recambio hidrocabonado normal, fácilmente se comprende que en circunstancias normales una hipertensión adrenalínica pasajera o permanente sea el factor patológico que pueda intervenir en la aparición de la glucosuria. Así pueden explicarse las glucosurias de algunos sujetos con hipertensión suprarrenal y las que se incluyen en el tipo de las glucosurias de origen nervioso.

Es evidente que existe un antagonismo fisiológico entre la función de las hormonas pancreática y suprarrenal en la producción de la glucosuria. Zuelzer, en sus investigaciones experimentales, comprobó:

1.º Que la inyección de la adrenalina, a la que se asoció el extracto pancreático, no produce glucosuria.

2.º Que la ligadura de los vasos suprarrenales, coincidiendo con la extirpación del páncreas, tampoco la produce.

De estas dos afirmaciones, deduce Zuelzer que la adrenalina, en circunstancias normales, activa el metabolismo de los hidratos de carbono (por movilización hepática), siendo esta acción neutralizada fisiológicamente por la secreción interda del páncreas, que obra como antagonista suyo. Si la hormona pancreática es insuficiente, queda en el organismo una cantidad de adrenalina sin neutralizar y aparece, como consecuencia, la glucosuria, como igualmente sucede, si siendo normal la función pancreática se inyecta un exceso de adrenalina extraña en el organismo. Concluye Zuelzer de sus observaciones que la glucosuria producida por extirpación del páncreas es una glucosuria negativa y suprarrenal positiva.

El proceso de metabolismo de los principios hidrocabonados, está regido por las acciones de conjunto de todo el sistema endocrínico, muy eficaces en el mismo la función de las hormonas pancreática y suprarrenal, pero no menos sensibles y eficaces los concursos de otros productos de secreción interna que ejercen su acción, ya acelerando el proceso fisiológico, ya retardando la función intra-orgánica de la transformación de los azúcares.

De las hormonas que cooperan y refuerzan la acción de la suprarrenal, existen

trabajos muy notables respecto a la intervención de los productos segregados por el cuerpo tiroideos, la hipofisis, las mamarías y la glándula pineal.

Se puede asegurar que la secreción interna del tiroides está constituida por una hormona que ejerce su influencia en el metabolismo normal de los hidratos de carbono, siendo su acción idéntica a la realizada por la suprarenal, acelerando ambos la producción de la glucosa y ejerciendo las dos una acción opuesta y antagonica a la que ejerce la secreción interna del páncreas, cuyo papel es eminentemente moderador.

La hipertonción tiroidea se acompaña de una gran disminución de la capacidad del organismo para los hidratos de carbono; la ingestión de 100 gramos de glucosa, con exclusión de los principios hidrocabonados de la alimentación, son bastantes para la presencia de la glucosa en la orina, cuando en condiciones normales son necesarios 250 ó 300 gramos para notar vestigios de azúcar en la secreción renal.

Los datos clinicos están de acuerdo con los fisiológicos; en los casos tratados con preparados de tiroides, se ha visto aparecer una glucosuria indudable, aunque pasajera, pero siendo siempre menos fácil de producir que la originada por la acción de la adrenalina.

Como contraprueba, puede aducirse que en la hipofunción tiroidea el limite para la tolerancia de los hidratos de carbono está grandemente aumentado.

La extracción pura del tiroides no se acompaña nunca de glucosuria; la ingestión de fuertes dosis de azúcar y las inyecciones de adrenalina son inactivas en perros privados del tiroides.

Las experiencias de Falkenberg y Hirsch en los perros, demuestran que las glucosurias que aparecen son debidas a las lesiones producidas por la operación sobre las glándulas paratiroideas más que a la extracción del tiroides, y que la intolerancia para los hidratos de carbono depende más de la insuficiencia paratiroidea que de la hipofunción del tiroides.

En el mixedema humano, cuya lesión interesa el tiroides, quedando integras las paratiroideas, la exaltación del limite de asimilación para los hidratos de carbono es constante; 400 y aún 500 gramos de azúcar no producen la menor glucosuria.

La hipertonción hipofisaria favorece el metabolismo normal hidrocabonado, haciendo intensa y frecuente la glucosuria. En los animales tratados con inyecciones de extracto hipofisario, aparece una glucosuria evidente. Borchardt, en los perros sometidos a la inyección de extracto hipofisario, que luego trata con adrenalina, presentan una glucosuria intensa y abundante.

En el hombre, en los casos tratados por inyecciones de hipofisina, se observan glucosurias. Muy recientemente, Claude Parache y Baudouin citan casos clinicos de parturientas tratadas por inyecciones de pituitrina, que siempre presentaron glucosurias próximas a la inyección.

Los estados patológicos de acromegalia y gigantismo se acompañan clinicamente de glucosurias frecuentes; con mayor intensidad que esta glucosuria ex-pontánea, se presentan en estos estados las glucosurias alimenticia y adrenalínica. Strumpell, Borchardt y Falta las comprueban siempre en los casos de acromegalia por ellos observados.

Los hechos citados prueban que la ingestión o la inyección del extracto hipofisario

son capaces de producir la glucosuria, y que si ésta no se presenta siempre con la misma constancia, ello podrá depender de la diferente actividad de los extractos empleados, de circunstancias individuales para la facilidad glucosúrica o estados anormales de la constitución endocrínica reguladora del metabolismo hidrocabonado, que en ocasiones favorezca o retarde la aparición del fenómeno glucosúrico.

La hipofunción de la glándula hipofisaria retarda y dificulta la transformación hidrocabonada. En los perros privados de hipofisis (hipopituitarismo experimental) las glucosurias alimenticia y adrenalínica se producen difícilmente con relación a perros no operados (Aschner y Moechi).

Clinicamente, en los casos de hipopituitarismo espontáneo, han observado Noorden y Falta que existe una tolerancia mucho mayor que la normal para la glucosuria alimenticia. Cushing y Jacobson prueban clinica y experimentalmente que la hipofunción prolongada de la glándula pituitaria exagera el limite de la tolerancia del organismo para los hidratos de carbono y que inyectando extracto hipofisario con facilidad se le puede hacer volver al estado normal, la cantidad de azúcar circulante en la sangre se encuentra muy disminuida (Bernstein).

Se deduce de estas observaciones, que en la hipofunción pituitaria, no solo existe una gran dificultad para la aparición de la glucosuria, sino que además existe una muy anormal y elevada tolerancia para los hidratos de carbono.

Se citan opiniones en contra de tales datos, sustentadas por Fryedmann, Maas y Caselly, quienes aseguran haber comprobado glucosurias transitorias en animales privados de hipofisis; pero estas opiniones no tienen gran valor si se recuerda la facilidad con que las glucosurias pueden ser producidas por los traumatismos nerviosos. El producido en la operación de la hipofsectomía es de los más violentos que pueden soportarse sin perder la vida; si a esto se agrega el terror del animal operado y la acción del medio empleado para producirle el sueño operatorio, poderosas circunstancias son para hacer visible una glucosuria que parecerá a la acción lenta de la insuficiencia hipofisaria para dificultar la aparición de glucosa.

La acción de la hormona hipofisaria se realiza como las del tiroides suprarenales, excitando la transformación de los hidratos de carbono; la inyección de los extractos suprarenal tiroideo e hipofisario favorecen la glucosuria y las extracciones suprarenales hipofisaria y tiroidea la dificultan.

La influencia de la hipofisina se realiza en el organismo por acción nerviosa sobre el simpático, de la misma manera que la realiza la adrenalina, ya que la glucosuria constante por la inyección de extracto hipofisario en condiciones normales no se realiza cuando anteriormente se secciona el simpático (Ott y Scott).

Según Roger, la hipertonción de las glándulas mamarías sería la causa de esas glucosurias puerperales ocasionadas por paso a la orina de los principios azucarados producto de la secreción del tejido glandular mamario.

Los recientes trabajos de Jordán y Eys, por la inyección de extracto de glándula pineal de carnero a perros, conejos y gatos, consiguen una fuerte diuresis, acompañada de glucosuria, asegurando que la acción del producto de secreción de esta glándula es análogo al de las hormonas tiroidea, adrenalínica e hipofisaria.

El grupo de hormonas de acción inhibidora tiene una participación evidente en el metabolismo hidrocabonado, moderando la producción normal intra-orgánica de los hidratos de carbono.

Las glándulas paratiroideas, a pesar de sus pequeñas dimensiones como órgano endocrínico, intervienen de una manera activa y eficaz en la función de metabolismo de los hidratos de carbono, realizando una función diametralmente opuesta a la del aparato tiroideo, dependiendo muchas veces el trastorno glucosúrico, que acompaña a la extirpación del tiroides, de las lesiones inevitables sobre las glándulas paratiroideas, cuando tratamos del arrancamiento del primer.

Según Morel, el 40 por 100 de los animales operados presentan la glucosuria, unas veces pasajera, otras con caracteres persistentes, que hacen sea larga su duración.

Eppinger, Falta y Rudinger provocan la glucosuria experimental en el perro, asegurando que la cantidad de glucosa necesaria para la aparición de una glucosuria pasajera, es de cinco a siete gramos de glucosa por kilogramo de peso del animal.

Si esta misma cantidad de glucosa es administrada a un perro paratireoprivo, la glucosuria toma los caracteres de una gran pérdida de glucosa, persistente hasta la muerte del animal y acompañada de la pérdida del 50 por 100 de la totalidad de la glucosa ingerida.

La inyección de adrenalina al animal privado de paratiroides produce una glucosuria abundante y duradera, que contrasta con la débil producida en el mismo animal y en las mismas condiciones, cuando fué previamente extirpado el tiroides.

Su acción es marcadamente inhibidora sobre el metabolismo hidrocabonado, cooperando a la acción del páncreas, genitales, etc., y obrando en sentido opuesto al tiroides, hipófisis, etc.

Según Underhill, su acción se limitaría a disminuir la función glucolítica, sin atenuar la función glucogénica. Para Falta y Rudinger ejercería su acción intragénica por el simpático, siendo refrenadora la de la hormona paratiroidea y excitadora la de la tiroidea.

La semejanza estructural de las glándulas salivares con el páncreas y el cuadro clínico de enflaquecimiento y astenia de los animales a los que se extirparon las glándulas salivares, hacen pensar en la existencia de una secreción interna salivar. Téngase en cuenta que la extirpación no puede ser total, puesto que aun desaparecidos los tres grupos de glándulas, siempre existen las accesorias del suelo de la boca. Roger asegura se han presentado glucosurias pasajeras, y Ferrany y Farroni afirman, que en diabéticos, en los que faltaba el azúcar en la orina, presentaban un abundante flujo de saliva, en la que se comprobaba la existencia de una gran cantidad de glucosa (glucosialorrea). Si a la inyección de adrenalina se agrega extracto de glándulas salivares, la glucosuria no se presenta, como acontece cuando con la adrenalina se mezcla el extracto pancreático, deduciéndose de estos hechos que en el tejido de las glándulas salivares debe existir una secreción interna, cuya acción podría calificarse de gluco-inhibidora.

Los recientes trabajos de Vassale y Massaglia acerca del papel que en el metabolismo hidrocabonado, puede ejercer el diminuto corpusculo estudiado por Luscka y designado con el nombre de glándula carotídea, órgano no considerado

hasta hace poco tiempo como glándula de secreción endocrínica, y por consecuencia sin significación fisiológica. Estos autores, mediante la destrucción de la glándula en los gatos, determinan una glucosuria evidente con proporciones de glucosa del 10 al 50 por 100 persistente, y que en los gatos, cuya vida pudo prolongarse algunos meses, se observaron como síntomas que la acompañaban, mucha hambre, caquecixia progresiva y astenia hasta la muerte.

Vassalle, adelantándose a la objeción que pudieran hacerle al interpretar el fenómeno por el estudiado, como una de tantas glucosurias de origen nervioso parecida a la ocasionada por la picadura del cuarto ventrículo, ya que dadas las condiciones de relación íntima de la glándula carotídea con el simpático, eran inevitables las lesiones de éste al realizar la extirpación de la glándula.

Si se produce la sección del simpático en vez de la extirpación de la glándula no aparece la glucosuria o es muy escasa. Deduce Vassalle que la glucosuria producida por extirpación, depende de la falta de la secreción interna de la glándula carotídea.

En estudio y experimentación se encuentra en este momento la influencia de la función de las glándulas genitales y su intervención en el proceso de transformación hidrocabonado.

De las estadísticas alemanas, inglesas y francesas, recopiladas por Lepine, se desprende la frecuencia de la aparición de la glucosuria y la presentación de diabetes de los 45 a los 60 años, edades que coinciden con el ocaso de la vida y de las que la función ovárica y testicular, declinan hasta su completa desaparición. Las glucosurias menopáusicas, de las mujeres castradas y de los eunucos, recaen como agente causal, la desaparición de la función interna y glandular del testículo o del ovario.

Las glucosurias transitorias ligadas al estado gravítico, y la frecuencia de la glucosuria alimenticia en el estado de embarazo, indudablemente reconocen como origen en ese periodo de la vida de la mujer, el trastorno y la crisis general que se produce en la función endocrínica, determinado por un estado hormonal especial por la alteración profunda de la función glandular ovárica.

Los experimentos de Stolper en los conejos castrados con anterioridad, y a los que se administran 25 gramos de azúcar durante tres días, presentan una glucosuria evidente, lo que no ocurre en los que conservan íntegro su aparato genital.

La inyección a los mismos de la adrenalina, produce una glucosuria elevada persistente.

La clínica pone de manifiesto que en las mujeres castradas existe descenso al límite de asimilación para la glucosuria alimenticia, y que la inyección de adrenalina produce una abundante glucosuria, con dosis de esta substancia compitamente ineficaces para la mujer en estado normal.

La hormona genitri realiza su acción análoga a la del páncreas y paratiroideas, y en opuesto sentido, a las suprarenales tiroideas e hipófisis.

Su acción no parece ser directa, más bien puede explicarse por corrector glandulares de compensación entre los diversos órganos endocrínicos y quizás una hipertensión de las suprarenales, ya que es un hecho conocido, que en caso genital, en ambos sexos, existe una hipertrofia suprarenal, con aumento su función y presentación, coincidiendo con la glucosuria en los síntomas

hipertensión, esclerosis arterial y renal, fenómenos debidos a la presencia excesiva de adrenalina en la sangre.

No es posible dudar, dados los conocimientos de fisiología experimental, que la función del metabolismo hidrocabonado está bajo la acción reguladora del sistema endocrínico; que su acción depende de la perfecta y armónica elaboración de los distintos productos que integran la función de las glándulas de secreción interna, y que los distintos estados que pueden presentar modificaciones hormonales diferentes, influyen en esos trastornos, pasajeros unos, intensos otros, que rompen el mecanismo regulador de los hidratos de carbono.

## LA TEORÍA PANCREÁTICA DE LA DIABETES

De las innumerables páginas de la literatura médica de nuestros clásicos y de la serie de capítulos, artículos y monografías de las modernas obras de patología interna, con respecto a las teorías de la diabetes, tres afirmaciones concretas son las que sirven de base a la teoría moderna de la diabetes pancreática.

1.º La glucosuria por picadura del IV ventrículo (C. Bernard).

2.º Los trabajos experimentales de la diabetes por extirpación del páncreas (Merryng y Mynkowsky).

3.º La glucosuria por inyección de adrenalina (Blum).

En el momento actual, después de aquilatarlo todo cuanto se ha dicho y se sabe de la patología de la diabetes, podemos decir que la fisiología experimental y la clínica, afirman que es un estado cuya producción reconoce un trastorno en el metabolismo hidrocabonado y que esa alteración metabólica no reconoce una causa única, sino que la integran un gran número de factores.

Expuesto queda ya en el curso de este trabajo el papel que el sistema endocrínico desempeña en el metabolismo de las sustancias hidrocabonadas, que todas las glándulas de secreción interna, unas con acción más directa, otras con menor eficacia, contribuyen y cooperan al mecanismo regulador intra-orgánico de los hidratos de carbono, quizás las que menor eficacia ejercen, sea imputable su dudosa acción a imperfecciones de su estudio y de su función fisiológica; pero del hecho indiscutible de su acción fisiológica se desprende un sólo concepto patológico de las distintas formas de la diabetes.

La influencia de la secreción interna del páncreas, como causa de la producción de este trastorno, es en la actualidad un hecho consagrado y fuera de duda, a pesar de las objeciones aisladas de algunos autores.

No es este el momento oportuno para hacer una descripción clínica de la diabetes pancreática humana, de todos conocida, pero sí, para asegurar que la misma asienta sólidamente, dados nuestros conocimientos, en las siguientes observaciones clínicas:

- 1.ª La producción experimental de la diabetes, por extirpación del páncreas.
- 2.ª Las lesiones cadavéricas del páncreas, en la diabetes humana.
- 3.ª El tratamiento opoterápico pancreático de la misma.

*Hechos experimentales.*—Fracasadas las primeras experiencias, ya por la

naturaleza siempre brutal de la intervención, ya por la frecuencia de las infecciones peritoneales, cuando los cuidados de la técnica fueron primorosos, consiguió en 1889 Mering y Minkowski la supervivencia de los perros a los que realizaron la extirpación completa del páncreas, coincidiendo la operación con la aparición de un cuadro sintomático, exactamente igual al de la diabetes humana.

Los resultados obtenieron con posterioridad Hedon y Lepine. Siempre la operación va seguida de la aparición de la glucosa en la orina, ya en los primeros momentos, ya dentro de los tres primeros días, alcanzando cifras de consideración: 130 a 160 gramos. Con la glucosuria, hacen su aparición el hambre, la sed, la polifagia y poliuria. El animal enflaquece rápidamente y queda convertido en un verdadero espectro en plazo que no excede de cuatro semanas; la inanición es tan profunda, que en estas condiciones sobreviene la muerte. Se añade a la falta de secreción interna, la privación de la secreción externa pancreática y la serie de trastornos digestivos ocasionados por la falta de acción del jugo pancreático. En la orina de los animales en experimentación, desaparece el ácido úrico y los ácidos diacético y oxibutírico.

Los límites de vida de los perros que han sufrido la pancreatectomía, es variable; de cincuenta a setenta días, según muchos autores, y de veinticinco a treinta días los doctores Pi y Suñer y Torró, asegurando que en estas oscilaciones de tiempo, influyen circunstancias ya dependientes de los procedimientos de técnica operatoria empleados, ya la posibilidad de la no extirpación total del órgano o la existencia de órganos pancreáticos accesorios, que en parte puedan suplir la función del órgano desaparecido.

Oscilaciones bien sensibles, pueden marcarse en la cantidad de glucosa eliminada, en la que juegan un papel importante, circunstancias de naturaleza bien diversa. Sandmeyer asegura que la extirpación parcial del páncreas, origina una glucosuria de poca intensidad, que en ocasiones puede ser igual a la originada por extirpación total, interpretando este hecho como independiente de la acción del tiempo, que atrofó espontáneamente el pedazo de páncreas no extirpado y sufriendo el animal la muerte, como si el páncreas hubiera sido totalmente tilizado.

La temperatura ambiente, ejerce su acción retardando la aparición de la glucosuria, cuando es elevada: los hechos experimentales prueban que durante las épocas frías, la glucosuria es más frecuente y más intensa (Pi y Suñer), fenómeno ya citado (Marañón y Varrillas), a propósito de la glucosuria producida por la inyección de adrenalina.

La alimentación influye directamente en la glucosuria. Un régimen rico en sustancias grasas, la aumenta (Falta, Eppinger y Rudinger). El exceso de hidrocabonados, exajera su producción, acompañada de intensa diarrea, que desapa- rece si se somete al animal a una alimentación rica en sustancias proteicas. La inanición dificulta o evita la glucosuria (Lepine, Beclart, Thirolaix). Minkowski supone que solo la retarda.

Lepine asegura que esta glucosuria tardía es difícil de observar, porque el animal en experiencia muere rápidamente. Los hidratos de carbono no son indiferentes: Minkowski, Pfugger y Sandmeyer, aseguran, que la levulosa acrecienta la riqueza hepática en glucógeno, lo mismo que la del músculo y que este hidrato



de carbono, consiguiera evitar la destrucción albuminóidea, que ordinariamente se realiza en los perros privados de páncreas.

El trabajo muscular, las infecciones y la nefritis experimental provocada por la inyección de sales de urano, rebaja la cantidad de glucosa por un procedimiento análogo al que se realiza en los perros y conejos nefríticos, a los que se inyectaba la adrenalina, es decir, rebajando la cantidad de glucosa de la orina, pero no siendo estos productos inocentes para el riñón, cuyo parénquima, se encuentra en condiciones deficientes de filtración. Existen, pues, un número considerable de circunstancias que influyen en la producción de la glucosuria en los perros privados de páncreas, pero esta glucosuria puede ser inconstante, sin que puedan explicarse fundadamente, según Pri y Suñer, las circunstancias que eviten su aparición. Luthge cita algunos casos en los que la extracción total no fué seguida de glucosuria, pero la autopsia demostró histológicamente en las paredes del duodeno, la existencia de restos del páncreas adheridos a las mismas.

Existen, indudablemente, un número de circunstancias individuales desconocidas, que hacen difícil el poder explicar esa inconstancia, cualquiera que sea el procedimiento que empleemos en la producción de la glucosuria experimental.

La hiperglucemia es constante en los animales pancreatizados, aun en especies en que la operación no va seguida de glucosuria (aves no carnívoras, Kausch); en todos ellos está grandemente disminuido el límite de fijación de los hidratos de carbono. Lepine opina que la glucosuria y la hiperglucemia, no siguen una marcha paralela en los primeros momentos; la glucosuria es grande y poco intensa la hiperglucemia, invirtiéndose luego los términos, exagerándose la hiperglucemia cuando la glucosuria disminuye.

El glucógeno hepático y el muscular, disminuyen sensiblemente en la diabetes experimental, asegurando Ehrlich que coincidiendo con la disminución anterior, aumenta notablemente el glucógeno de los leucocitos circulantes en la sangre.

La acidosis de los animales diabéticos, tiene caracteres especiales. Los trabajos de Minkowski al analizar la orina, demuestran la existencia de la acetona, ácido diacético y oxibutírico. Azemar afirma que lo constante es encontrar acetona, y Embden y Latbes obtienen de la sangre circulante de un hígado de perro privado de páncreas, mayor cantidad de ácido diacético, que cuando el hígado procede de un perro sano.

Parece existir, según Lepine, mucha analogía entre la discrasia ácida de los perros sin páncreas y la del hombre diabético y que la muerte por coma diabético humano, es en todo idéntica a la de los perros que sucumben por esta misma complicación.

El cuadro descrito, es idéntico al de la diabetes humana; existe la glucosuria, es evidente la hiperglucemia, rebaja notablemente la proporción del glucógeno hepático y el de otros reservorios intra-orgánicos, hay menor tolerancia para los hidratos de carbono, aparecen en el animal objeto de la experimentación, los cuerpos acetónicos, se produce la acidosis, revelación de un profundo trastorno del metabolismo en general y hasta las complicaciones y procedimientos de muerte son muy parecidos.

La coincidencia de todos estos hechos, establecen la semejanza de las formas de diabetes espontánea humana, con visible desnutrición y la diabetes experimental del perro, y afirman la creencia de que sea la privación de una secreción in-

terina del páncreas, la causa de esta enfermedad perfectamente caracterizada clinicamente.

Muchas objeciones se han formulado contra esta teoría, asegurando sus defensores que la prueba definitiva estribaría en la no producción de la diabetes por la oploterapia pancreática, cosa no conseguida hasta el momento presente, e imputable, como después veremos, a causas muy diversas, que en nada afectan a los hechos de valor irrefutable que la experimentación demuestra.

Los injertos pancreáticos, ideados por Minkowski y Hedon, prendiendo bajo la piel de la pared abdominal de un perro un trozo de páncreas provisto de un pedículo vasculo-nervioso; cuando el injerto ha prendido, laparotomizan de nuevo al animal, extirpándole el resto de páncreas. La glucosuria no se presenta y el animal sigue viviendo normalmente.

Chauveau y Kauffmann, partidarios de la teoría nerviosa de la diabetes, objetaban, que quedando el trozo de páncreas injertado con relaciones vasculares y nerviosas evidentes, unido al resto del organismo, se podía suponer que por estas vías vasculo-nerviosas y no por acción de las hormonas pancreáticas, era por donde el injerto podía ejercer su acción sobre los centros nerviosos glucogénicos del organismo.

La extirpación del trozo de páncreas injertado, hace que la glucosuria aparezca con todos sus caracteres, no siendo imputable la diabetes, como sostenía Thiruloix, a la inevitable lesión de los plexos nerviosos de la cabeza del páncreas puesto que sobre esta glándula ningún traumatismo se realiza.

Hedon practica la sección del pedículo vasculo-nervioso que nutre al injerto, cuando este ha prendido bien, la glucosuria no se presentaba, aunque la regla ción de los centros glucogénicos no podía realizarse seccionado el mismo. No obstante, el propio Hedon, defensor entusiasta de la secreción interna del páncreas, supone que el injerto bien implantado, a pesar de la sección de su pedículo, consiguiera establecer conexiones íntimas vasculares y nerviosas con los tejidos próximos, que aseguran su nutrición y la existencia de los lazos nerviosos esteblecidos; puede demostrarse, por el dolor que se produce al realizar el arrancamiento del trozo de páncreas injertado. Estos nuevos lazos de unión, produce relaciones con los centros nerviosos, pensando este eminente fisiólogo que podría explicarse la acción ejercida por el páncreas, por un mecanismo de secreción interna y otro de naturaleza nerviosa.

Existen nuevas pruebas, modelos de experimentación fisiológica, aducidas a pro de esta teoría, de las que es autor el mismo doctor Hedon. La transusión crolídea cruzada entre dos perros, uno sano y otro diabético (1). Al mezclarse ambos sangres, disminuye la hiperglucemia y rebaja la glucosuria en el perro diabético porque las hormonas pancreáticas del perro normal suplen la acción de las que faltan al animal enfermo. El perro sano no presenta glucosuria o es de poca importancia.

La restitución primitiva de las circulaciones se acompaña de intensa glucosuria en el diabético y el sano vive normalmente.

Forschbach realiza un experimento verdaderamente sugestivo. En dos peri-

(1) Se seccionan las carótidas de los dos perros y se establece la unión del cabo periférico de uno de ellos el central del otro, de modo cruzado. La sangre de los dos animales consigue mezclarse íntimamente y recorrer sistemas circulatorios de los dos.



extensamente unidos por un injerto siamés, extirpa el páncreas a uno de ellos; en ambos se produce una ligera glucosuria, que no tarda en desaparecer, y ambos realizan su vida sin ninguna manifestación diabética. La función del páncreas del perro no operado, basta para realizar el metabolismo de los hidratos de carbono en los dos. Separados ambos animales, el operado muere rápidamente con todo el cuadro diabético, mientras que el otro vive normalmente.

Hoy la fisiología experimental acepta, como hecho evidente, la secreción interna del páncreas y su papel importante en el metabolismo hidrocarbonado.

Desde luego, admitido como hecho experimental sin duda, la existencia de la secreción interna del páncreas, es necesario demostrar el mecanismo por el cual realiza la función metabólica de los principios hidrocarbonados.

Innumerables y originales son las teorías emitidas por eminencias contemporáneas. Chauveau y Kauffmann son partidarios de la inhibición pancreática sobre el hígado, moderando la función de la glucogénesis.

Conheim asegura que obraría el fermento pancreático sobre el músculo; que su acción podría compararse a la de una quinasa activante, sobre un fermento glucolítico que existiera en el tejido muscular.

Hirst sostiene la idea de que la secreción interna pancreática activaría la función glucogénica en el parénquima hepático.

Lafont y Gley piensan que la función endocrínica del páncreas desarrollaría una acción fermentativa transformando las glucosas en glucógeno, estableciendo la fijación de éste en el hígado.

Lepine considera el fermento pancreático como de acción glucolítica; su incorporación a la sangre tendería lugar por el conducto torácico, desdoblándose delante su acción, la glucosa; cuando su falta fuese sensible, ya debida a la extirpación pancreática o por estados patológicos, la glucosa no se modificaría y sería eliminada por la orina.

Starling, con sus hermosos hechos experimentales, sostiene la opinión de que la causa de la diabetes pancreática depende, más que de la producción exagerada del azúcar, de la disminución de la capacidad de los tejidos para quemarla. Sus experimentos son tan convincentes, que es preciso reseñarlos a la ligera.

Prepara el aparato cardío-pulmonar de un perro para la circulación artificial por sus cavidades, por cuyo procedimiento consigne el funcionalismo del corazón del sistema arterial del perro, hace circular un líquido de composición análoga a la de la sangre, y al latir el corazón consume con avidez el azúcar de esta sangre artificial. Un análisis previo y posterior al experimento demuestra la cantidad consumida, que es grande. Si el experimento se realiza con el corazón de un perro diabético y la sangre circulante es la del propio animal, muy rica en glucosa, puede observar que el corazón, al realizar sus contracciones, no gasta nada, o muy poco, de la glucosa existente en la sangre. Pero si se sustituye la sangre diabética por la de un perro normal que en su constitución lleva hormonas pancreáticas, el azúcar existente en la sangre es consumido. Si a la sangre diabética se le agrega extracto pancreático que le proporcionara las hormonas pancreáticas que le faltan, el corazón consume la glucosa.

No es, pues, aventurado pensar que el páncreas proporciona una hormona,

cuya existencia en la sangre es necesaria para que los tejidos puedan quemar el azúcar que en ella se encuentra.

Numerosos investigadores modernos, entre los que figuran Furch, Meyer y Pflüger, tratan de reducir el problema de las glucosurias diabéticas a un simple proceso de filtración renal o lo hacen depender de un traumatismo duodenal. En efecto, Meyer, fundado en las investigaciones de Furch (sobre el papel del riñón en la glucosuria adrenalítica), establece en un riñón de perro la circulación con un extracto de páncreas con proporciones análogas a la de la sangre humana, el azúcar desaparece en la orina; si en el líquido previamente se disolvió extracto de páncreas, la glucosuria disminuye grandemente. La acción de otros extractos glandulares no ejercen ninguna influencia.

Para Pflüger, la glucosuria experimental estaría unida íntimamente a las lesiones traumáticas realizadas en el duodeno, como consecuencia de la extirpación del páncreas.

Se registran casos clínicos citados por Zack y Richatz en los que, a consecuencia de quemaduras del duodeno e intensas lesiones del mismo, se acompañan de glucosurias, que desaparecieron al curarse las lesiones duodenales. Winkler cita casos análogos de aparición de ligeras glucosurias, producidas en simples operaciones de laparotomías.

Aun con todas estas opiniones, dados los acontecimientos actuales desprendidos de la fisiología experimental, es indiscutible la secreción interna del páncreas y su manera evidente de actuar sobre el metabolismo hidrocarbonado, sin negar que la glucosuria, pueda ser producida por cualquier otro procedimiento.

## LAS LESIONES CADAVERÍCAS DEL PÁNCREAS EN LA DIABETES HUMANA

Antes de abordar el estudio de este interesante asunto, relacionado con la teoría pancreática de la diabetes, será preciso, aun molestando vuestra ilustración, enumerar algunos detalles estructurales del páncreas y analizar las distintas discusiones entabladas sobre la significación de los islotes de Langerhans, con objeto de ver si puede deslindarse la topografía de las distintas secreciones elaboradas por esta glándula.

Sabido es que el páncreas consta de dos clases de tejidos; el propiamente glandular, constituido por los acinios, ya prolongados, ya de forma englobada, que constan todos ellos de pared propia, de epitelio y cavidad central que aboca a los conductillos secretores; agrupándose los acinios y desembocando su conductillo excretor en otro de mayor volumen, se constituyen los lobulillos primitivos, éstos a su vez, forman los lobulillos secundarios y últimamente los conductores excretores, constituyen el conducto de Wirsung que vierte la secreción del jugo pancreático en el duodeno.

El otro tejido que integra el parénquima del páncreas, lo constituyen los islotes endocrínicos o de Langerhans, constantes en todas las especies animales. Son muy numerosos en el hombre; hay uno por milímetro cuadrado y de 150 a 160 en

un centímetro. Constituidos por largos macizos y tortuosos cordones que se anastomosan frecuentemente entre sí, en los que abundan las células regularmente redondeado, de tamaño variable, mal limitadas y fuertemente unidas las unas con las otras.

Renaut considera dichos islotes como masas epiteliales de significación limitada, que se continúan con los cordones celulares del páncreas. Lewaschevo supone que los acinis aislados que pueden volver de nuevo a serlo glandulares, estableciendo nuevas comunicaciones con los conductos excretores. Digiél, como masas glandulares funcionalmente muertas y expuestas a una completa regresión; para Laguesse, serían formaciones de secreción interna, cuyo producto sería vertido en los capilares sanguíneos, hechos deducidos de la experimentación verificada en víboras y que le han permitido ver, en las células de los islotes, unas granulaciónes que difieren por sus caracteres histoquímicos y por sus propiedades, de los granos de zimógeno que contienen las células secretoras de los acinis. Observó el mismo Laguesse en sus experimentos en la víbora, que los acinis secretores pierden lentamente su luz al mismo tiempo que sus relaciones con el aparato excretor, transformándose en islotes llenos, encargados de la secreción interna del páncreas.

De sus estudios deduce que islotes y acinis, aunque en un momento dado se encarguen de funciones distintas, no son tejidos en lo fundamental diferentes, sino que pueden transformarse recíprocamente en estado normal, estableciéndose entre ambos un estado de equilibrio comprobable en las preparaciones histológicas donde pueden sorprenderse formas de tránsito entre acinis e islotes y viceversa. Estas transformaciones se repiten constantemente durante toda la vida, por distintas procedimientos. El ayuno hace aumentar notablemente el número de islotes a expensas del tejido glandular. Vicent y Thompson en los perros, y Laguesse vieron sometidos al ayuno (sacrificando alguno de ellos) y la disminución del número de islotes, cuando reintegraba a dichos animales a su ración ordinaria. Frente a esta teoría, que en la actualidad cuenta con numerosos partidarios, se levanta la sustentada por Vassale, Lombroso y Van Herwerden para los que acinis e islotes son siempre diferentes, y tanto el acini como el islote intervienen igualmente en ambas secreciones pancreáticas; la externa y la interna.

Los argumentos en que fundan sus respectivas teorías ambos grupos de investigadores, son las modificaciones ocasionadas en los islotes bajo la acción experimental de agentes tóxicos y ante la ligadura del conducto excretor del páncreas. (Conducto de Wirsung.)

Schulze, Diamare, Visentini y Laguesse inutilizan el conducto de Wirsung, ya por ligadura o por inyección de parafina, que obstruya la luz del mismo. La glándula pancreática que se encuentra en la imposibilidad de verter su secreción externa (jugo pancreático) en el intestino, se atrofia, pero la glucosuria no aparece. El examen microscópico de ese páncreas atrofiado, revela una destrucción mayor o menor de los acinis glandulares, mientras que en los islotes de Langerhans nos revela su integridad la platina del microscopio.

En ellos, pues, debe realizarse la secreción interna pancreática; si se realiza la extracción de ese páncreas atrofiado y constituido sólo de islotes, aparece la gluco-

ria y la diabetes experimental, con sus síntomas característicos citados anteriormente.

Si no existieran opiniones en contra de esta teoría, la prueba de la localización definitiva sería definitiva; pero no todos los autores suponen que las cosas se realicen en la forma descrita por Laguesse.

Lombroso deduce de sus estudios experimentales, que la ligadura del conducto de Wirsung en el conejo, produce una alteración sensible de los acinis glandulares, pero sin su desaparición completa y que los islotes también sufren modificaciones, aunque ésta se realiza muy lentamente. Robustece su opinión con observaciones realizadas en las palomas y en el perro y aduce como prueba biológica, que en los perros a los que se extirpó el páncreas y se les produjo el injerto, se evita la producción de la diabetes, pero los acinis glandulares del injerto se conservan intactos, hecho que sería lógico si no servirían para algo.

La opinión de Pende es favorable también a la alteración de los islotes, como consecuencia sea debida a la diferencia de supresión pancreática, rápida con la extirpación del órgano y muy lenta por el procedimiento de la ligadura, que permite al organismo acomodarse a las nuevas condiciones patológicas en el producido. Rennie y Frasez ensayaron la opoterapia en hombres diabéticos, con extracto de insulas (de peces teleostios), logrando, según afirman, una franca mejoría.

Pratt y Murphy, opuestos a la teoría insular, aseguran que en un perro, al que le extirparon el páncreas, le injertaron una pequeña porción del mismo en el hazo. Se acompañó la operación de una menor tolerancia para los hidratos de carbono, sin que el animal presentara glucosuria. Muerto a los ciento ochenta y siete días, el estudio microscópico del trozo de páncreas que sirvió para el injerto, se vió que carecía por completo de islotes de Langerhans.

No es posible aventurar un juicio definitivo, dados los conocimientos que se tienen hasta el día, sobre este problema verdaderamente complejo. Los argumentos en pro y en contra, son de lógico fundamento, y avalorados van por investigadores y clínicos eminentes de uno y otro grupo; pero el hecho de que los islotes de Langerhans tienen, histológica y morfológicamente considerados, tantos puntos de contacto con los tejidos suprarrenal y paratiróideo, no es detalle que deba pasar desapercibido, para considerar a los islotes de la misma manera que se considera al tejido suprarrenal y el de las paratiróideas como el asiento de la producción de una hormona de acción especial y característica, cual lo son las hormonas de las glándulas paratiróideas y la de la cápsula suprarrenal.

De no poder circunscribir, dados los conocimientos de fisiología actual, dentro de límites topográficos precisos, la producción de las hormonas pancreáticas, si que se puede asegurar, que las lesiones del páncreas, ya residan en el tejido exógeno, ya en las zonas de los islotes, tienen un valor innegable en favor de la teoría pancreática de la diabetes.

Los datos necropsícos recogidos por Bourchaelt, Frerichs y Lancereux, señalan las lesiones del páncreas en los cadáveres de diabéticos:

1.º Por pancreatitis calcúlousa. En este estado, más del 45 por 100 de las veces se acompaña la enfermedad de glucosuria (Lazarus).

2.º Por pancreatitis consecutiva a la compresión del conducto de Wirsung en su desembocadura en el duodeno.

3.º Por cáncer del páncreas. En esta enfermedad, las opiniones de los clínicos aparecen divididas, haciendo depender las diabetes de la mayor o menor extensión de la neoplasia. Se llega a negar la existencia de la diabetes, coincidiendo con el cáncer; no obstante existen carcinomas de pequeñas dimensiones, localizados en la cabeza (1) del páncreas, o en la cola, acompañados de diabetes, los que la autopsia reveló la localización de los mismos.

4.º Por infecciones ascendentes de los conductos pancreáticos. Aseguran Lepine y Carnat que las floras microbianas del intestino, ya normales o patológicas, pueden ser el origen de una serie de infecciones ascendentes de las vías pancreáticas, sin oclusión de las mismas.

5.º Pancreatitis por septicemia y toxemia. Los procesos infecciosos agudos que se localizan en el páncreas, como consecuencia de ciertas infecciones (sífilis, tifoides, parótidas), pueden determinar pancreatitis crónicas, que fueran las originadas por la diabetes. Nada concreto se puede encontrar hoy en la literatura médica sobre este estudio.

6.º Pancreatitis crónicas por arterio-esclerosis o causas no bien determinadas. El mayor número de lesiones del páncreas encontradas en las autopsias se refieren a procesos crónicos del mismo. Verdaderas pancreatitis crónicas, las que de parecido modo pueden determinar las lesiones de la nefritis crónica, y que en algunas creas originan procesos de cirrosis pancreática, que acompañan a muchos diabéticos.

Multitud de casos de diabetes pancreáticas existen en los que la autopsia no revela lesiones macroscópicas de la glándula en conjunto, ni aun lesiones microscópicas del verdadero tejido glandular; en estas coincidencias fundaron Dierckhoff primero y Laguesse después, la significación endocrínica de los islotes, y que la secreción de las hormonas pancreáticas se realizan en ellos con independencia del parénquima glandular propiamente dicho.

Hoppe-Seyler, en las autopsias de 18 páncreas con cirrosis producida por arterio-esclerosis, sólo en 9 comprobó la glucosuria, pero en las 18 observó, comparando con páncreas en estado sano, que los islotes de Langerhans estaban siempre afectados y que la lesión tenía como zona topográfica la cola del páncreas, pudiendo comprobar una relación directa entre la intimidad de las lesiones y la gravedad del trastorno nutritivo producido.

Otro nuevo dato estadístico presentado en favor de la teoría insular de la diabetes, es el dado a conocer por Veichselbaum; en 183 páncreas de diabéticos comprobó lesiones de los islotes de Langerhans de naturaleza variable, ya degeneraciones hidrópicas de las células de las islas, ya lesiones escleróticas (perio intra-insulares) con atrofia y degeneración grasosa, ya procesos hemorrágicos, que todas ellas, con seguridad, comprometían profundamente la función insular. Sus conclusiones son de valor tan grande, que llegó a considerarse que la alteración de la función insular estaría en relación causal con la diabetes.

Combaten esta opinión autorizada las de Sanerback, Carnot y Amet, diciendo que las lesiones insulares se presentan con tanta frecuencia en los casos diabéticos como en los no diabéticos por enfermedad del páncreas; Lepine, Pende y Hausman, que consideran las lesiones insulares inconstantes, aun en casos de diabe-

(1) Marañón.

tes típicas, y la de Rosenberg, que considera dichas lesiones consecutivas a la diabetes y no como causa de la misma.

Otro grupo de investigadores clínicos suponen que la lesión pancreática en la diabetes puede afectar por igual al tejido glandular y a los islotes de Langerhans, considerando que la lesión pancreática puede ser total (Reibmann y Gergely).

De las diversas y encontradas opiniones expuestas, puede deducirse:  
1.º Que existen casos de autopsia en que no se comprueban lesiones, ni acinosas ni insulares.

2.º Casos en los que existen sólo lesiones en el tejido de los acinis.

3.º Casos en los que sólo son visibles las lesiones insulares.

4.º Casos en los que aparecen asociadas lesiones de los acinis y de las insulas.

Admitir, como quiere Pende, que aun en los casos en que la autopsia no revela lesión ninguna pancreática, puede explicarse la diabetes por una insuficiencia funcional de la glándula sin lesión anatómica, es un poco aventurado, máxime cuando ese trastorno funcional sin lesión había de ser extenso y prolongado cual corresponde a una enfermedad de marcha esencialmente crónica como la diabetes; más fundamento puede tener el pensar que en una glándula de la extensión de su más fundamento puede tener el pensar que en una glándula de la totalidad de su del páncreas no es posible un estudio microscópico detallado en la totalidad de su masa, por múltiples y repetidos que sean los cortes y que la técnica de observación necesite de cuidados tan delicados y finos, que algunos puedan pasar desapercibidos, a pesar de la buena voluntad de los histólogos que han realizado los trabajos.

Podemos hoy asegurar, que en la inmensa mayoría de los casos de diabetes se comprueban lesiones del páncreas, sean de la naturaleza que se quiera, tan intensas y en tal proporción, que no puede negarse existe una relación perfecta de causa a efecto en la producción de la diabetes.

### EL TRATAMIENTO OPOTERÁPICO PANCREÁTICO DE LA DIABETES

La curación total de la diabetes por la opoterapia pancreática sería el argumento de contraprueba de la teoría pancreática en la diabetes por extirpación del páncreas.

Los argumentos son variables, según distintos experimentadores y clínicos. Un grupo numeroso aporta sus opiniones en favor de la teoría. Remon y Rispal (1893) obtienen alivio con visible aumento de peso en un diabético tratado por la inyección de extracto pancreático. Sebley y Raife consiguieron gran disminución de la glucosuria en un caso tratado por ingestión de páncreas de carnero. Ausset (1895) llegó a la desaparición completa del azúcar en un enfermo tratado por la ingestión de páncreas de vaca. Bormann consiguió los mismos efectos, pero sin la desaparición completa de la glucosa. Thesen mejoró notablemente seis casos tratados por la ingestión de páncreas crudos. Los mismos resultados consiguen Lisser, Batisini, Lauritzen, Blumenthal, Spillmann y muchos más experimentadores. Lafitte, Capparelli, Dhon y Mayer, son partidarios del tratamiento por los productos pancreáticos.

Rennie y Frasser usan la opoterapia pancreática, valiéndose exclusivamente del extracto obtenido de los islotes de Langerhans en ciertos peces, en los que existe una independencia absoluta de los mismos con los demás elementos glandulares del páncreas; la vía elegida para la administración, fué la hipodérmica, siendo satisfactorios los resultados conseguidos.

Frete al grupo de experimentadores favorables a la acción de la opoterapia pancreática y defensores de la teoría pancreática de la diabetes, figuran Hedon y Gley, que no pudieron atajar la consunción diabética en perros privados del páncreas; aun inyectándoles extracto de los páncreas extirpados. Lepine y Nwrdn Zuelzer y Forsbach desechan el tratamiento opoterápico, por serias complicaciones que observaron en el curso del mismo (fiebre alta). Leschke declara que la inyección de extracto en perros experimentalmente diabéticos, no sólo no modifica la enfermedad, sino que la agrava; inyectándoles una emulsión fresca de los mismos páncreas extirpados, la glucosuria aumenta y la muerte sobreviene rápidamente. Las diversas y encontradas opiniones que hemos citado, parecen quitar valor positivo al tercero de los argumentos en pro de la teoría que venimos estudiando. Los fracasos de la opoterapia en la forma hasta hoy realizada en la diabetes pancreática, no pueden ser argumentos de gran valor, ya que la falta de éxitos, puede depender de múltiples factores.

Una de las mayores autoridades en estos estudios, Bield, dice: «La falta de acción de la organoterapia, no puede invocarse como argumento en contra de la secreción interna de un determinado órgano.»

Es evidente que los preparados obtenidos de los distintos órganos, están bajo la acción de las imperfecciones imputables a la técnica empleada; los traumatismos siempre violentos, en muchas ocasiones brutales, realizados en el animal sacrificado para su obtención y las condiciones poco estables de los productos que integran esas secreciones internas, pueden determinar modificaciones en ellos, que consigan que su acción verdaderamente eficaz, se sostenga por un tiempo muy limitado.

Es necesario no olvidar, que la secreción interna pancreática, como otras muchas del sistema endocrínico, se ejercen mediante una perfecta acción de riego sanguíneo e influencia nerviosa y que las finas y delicadas reacciones endoquímicas que en esas glándulas se realizan y los productos en ellas elaborados, mal pueden ser sustituidos por los groseramente obtenidos, de un órgano que perdió sus conexiones íntimas, con los demás que intervienen en la compleja función de las secreciones internas.

Desgraciadamente, nuestra terapéutica actual, no puede regirse por leyes matemáticas y pretender que por la ingestión del páncreas o la inyección de extracto del mismo, se pueda conseguir la curación absoluta de un órgano, que resulta insuficiente en su función, sería esto reducir a fórmulas sencillísimas, funciones complicadas de nuestro organismo, de delicadeza tan grande y fenómenos químicos tan sutiles, que por esto mismo, en el momento actual, no se ha descubierto aún el misterio de su producción, pero indudablemente se revelará, cuanto la experimentación fisiológica disipe con su luz espléndida las densas neblinas que hoy obscurecen algunos de los ínfimos fenómenos de la función de las secreciones internas.

No es aventurado pensar que la hormona pancreática obre solamente en el momento de su producción, que cual sus congéneres, los cigógenos pancreáticos, pasara por las fases de hormona insoluble y soluble antes de adquirir toda su actividad y que ésta obrara en conexiones con otras hormonas (suprarrenales), cuyo poder electivo, y eficaz acción, quedarían anulados en las groseras manipulaciones de extracción, maceración y triturado, para la obtención de un jugo o extracto.

No más convincente es el balance que en la actualidad presenta la opoterapia suprarrenal; al lado de un respetable número de observaciones en las que el tratamiento produjo una mejoría parcial o momentánea (Dialafoy, Beclere, Hirtz, Kemicut) existen también numerosos casos seguidos de muerte o de agravación (Rendu, Foa, Pellacani-Zucco, Boiret, Langlois, Chautard, Murrell, Galliard), cuyos desastrosos efectos no estarían compensados por una cifra de curaciones satisfactorias e indiscutibles.

Sin embargo, la patología de las glándulas suprarrenales, es en este momento muy expresiva en la producción clínica de los síndromes suprarrenales y la enfermedad de Addison guarda una relación patogénica estrecha con la hipofunción de dichas glándulas, aunque su opoterapia resulta de acción muy limitada, cuando no perjudicial en los momentos actuales.

Que existen glándulas de secreción interna cuyo producto puede ser administrado en substancia o en inyección, para modificar los trastornos producidos en el organismo, cuando por extirpación o por lesión patológica falta su acción, es evidente: esto ocurre con el tiroides, pero este hecho es ideal y quizás las curaciones obtenidas sean debidas a la estabilidad de la hormona tiroidea, de cuya propiedad carecen otras de las hormonas, hoy en estudio, pero que indudablemente la fisiología y la clínica conseguirán conocer con perfección. Otto Conheim demuestra que los extractos pancreático y muscular aislados no rebajan la glucosuria cuando actúan aisladamente; pero unidos ambos, la hacen desaparecer.

Bield asegura que los inseguros resultados de la organoterapia pierden todo su valor cuando son esgrimidos en contra de la teoría endocrínica de la diabetes. Los experimentos ya citados de Minkowski por el injerto pancreático, después de la extirpación total del páncreas y los estudios de parabiosis, demuestran la existencia de la hormona pancreática y su influjo decisivo sobre el metabolismo hidrocarbonado.

El fracaso opoterápico podrá interpretarse como de trascendencia clínica, en lo que afecta a la terapéutica, pero en modo alguno puede tenerla en lo que afecta al fondo doctrinal de la teoría pancreática de la diabetes.

Esperemos confiadamente en el no lejano día que los fisiólogos, conociendo mejor esas substancias tóxicas, unas, anti-tóxicas, otras, consigan el triunfo completo de la doctrina de las secreciones internas, cuyos éxitos resolverán problemas de palpitante interés en la patología y la clínica.



## CONCLUSIONES

- 1.ª Del estado actual de nuestros conocimientos, se deduce que la doctrina de las secreciones internas constituye, por derecho propio, uno de los más espléndidos capítulos de la Fisiología humana.
  - 2.ª Conquistas suyas son, en el campo de la patología y de la clínica, las hermosas descripciones del mixedema y bocio exoftálmico con relación al tiroideo de la acromegalia y gigantismo, por lo que se refiere a la hipófisis y los acabados capitulos de los síndromes suprarenales, pancreáticos, tímicos, genitales y de naturalaleza pluriglandular.
  - 3.ª Espléndida luz ha proyectado en el campo de la Terapéutica, la organoterapia; rama nacida de sus conquistas, será la Terapéutica del porvenir, el día en que la Fisiología, consiga conocer y aislar completamente las substancias completas, producto de la función del sistema glandular endocrínico.
  - 4.ª El sistema endocrínico es considerado hoy como el mecanismo intra-orgánico de regularización del metabolismo hidrocabonado, resultando su acción de una perfecta armonía pluriglandular, existiendo productos que son aceleradores y otros inhibidores de tan complicada función fisiológica normal.
  - 5.ª Que la extirpación experimental del páncreas se acompaña constantemente del cuadro clínico de la diabetes.
  - 6.ª Los casos de diabetes humana, seguidos de autopsia en la mayoría de ellos, se comprobaron lesiones pancreáticas que acompañaban a la enfermedad.
  - 7.ª Que los estudios de fisiología experimental por injerto y parabiosis establecen los fundamentos de la cura substitutiva de la diabetes en los casos de insuficiencia pancreática.
  - 8.ª Está hoy fuera de duda la existencia de una secreción interna del páncreas, con influencia decisiva en el metabolismo hidrocabonado normal, cuyas alterativas juegan un papel importante en la patogenia de un número considerable de formas espontáneas de diabetes en el hombre.
- He llegado al término de mi empresa, con temores más grandes que al comienzo; con vuestra tradicional benevolencia aceptad este enorme esfuerzo, ya que falta de mérito, no tiene más virtud que la buena voluntad del que hubiera querido corresponder con esplendidez a la valiosa merced por vosotros otorgada.

Valencia, Marzo 1917.

He dicho.

Real Academia de Medicina y Cirujía de Valencia

## CONTESTACIÓN

AL

DISCURSO DEL SR. BRUGADA

POR EL ACADÉMICO NUMERARIO

ADOLFO GIL Y MORTE



ILMO. SR. PRESIDENTE.

SRES. ACADÉMICOS:

Es la hora presente, para nuestra Corporación, un momento difícil que ofrece como hecho consumado la supresión del manguado auxilio pecuniario, con el cual el Estado sufragaba los gastos de material de las Academias de Distrito, conservando y aun aumentando aquel auxilio para las Academias de Madrid y de Barcelona, y que ofrece también como perspectiva, quizás no lejana, la desaparición del carácter oficial que desde su fundación ha tenido esta Academia.

Por si aquella perspectiva llegase a convertirse en realidad, que por lo injusta sería desconsoladora, precisa que nuestra labor ponga en evidencia que tenemos personalidad colectiva en el orden científico, que somos entidad corporativa en el orden social, y que podemos y queremos continuar siendo lo uno y lo otro, aun que se rompiese el vínculo, que nunca fué estrecho ni cordial, entre los Poderes públicos y el organismo que constituimos.

Creo, señores Académicos, que el acto que hoy realizamos ha de contribuir a la afirmación de nuestra personalidad científica, porque, aun descontando que mi intervención en el dicho acto ha de amenguar bastante la brillantez de él, quedará siempre el mérito sobresaliente del trabajo que para su ingreso en en esta Corporación ha presentado nuestro compañero el señor Brugada.

El discurso que acabáis de oír os habrá hecho pensar que fué grande nuestro acierto eligiendo al doctor Brugada para llenar un hueco que la muerte había causado en el seno de la Academia. En ese discurso habréis hallado una erudición nada común, reveladora de un espíritu laborioso; habréis encontrado también un juicio sereno que sabe discernir entre un cúmulo de datos que tienen muy desigual valor científico, y habréis percibido asimismo las delicadas emanaciones de una modestia que casi siempre acompaña al verdadero mérito.

Y al lado de todas estas brillantes notas, me complazco en llamar vuestra atención acerca de una que tiene gran importancia, es a saber, la de la oportunidad en la elección del tema, oportunidad que es una parte alicuota siempre crecida en la preparación del éxito de todo trabajo científico de libre elección. Tal vez sin proponérselo, acaso con deliberado propósito, el recipiendario ha traído a nuestra Corporación un trabajo que pudiera ser ponencia que iniciase y que encanzase una discusión acerca de la labor fisiológica de los órganos de secreción interna, de la cual discusión surgirían quizás los trazos vigorosos de una orientación crítica en unos materiales científicos copiosísimos, rápidamente elaborados

por una verdadera legión de investigadores, multiformes y a trechos inconexos, resultando espléndido de la aplicación del método analítico, pero que está ya de- mandando el término del período constituyente, el comienzo de la construcción científica donde se acoplen ordenadamente aquellos materiales, la elaboración de la grande síntesis que contenga y que resuma todos los hechos concretos que la han servido de base.

Mientras resolvéis, señores Académicos, acerca de esta proposición, y para cumplir el encargo, con el cual a un tiempo me honrásteis y me abrumásteis, de llevar la representación de la Academia en este acto, yo voy, abriendo camino en el sentido indicado, a tratar en este discurso de una mera cuestión de metodología, es a saber, de la disciplina mental aplicable a la valoración científica de los conocimientos acerca de las secreciones internas.

Las múltiples variadísimas actividades que se muestran en un organismo complejo, pueden agruparse en tres clases, son a saber: 1.ª Actividades *autónomas*, diferentes para las distintas variedades morfológicas de células constantes para cada especie de células (ejemplos: musculares, secretoras, nerviosas, etc.); 2.ª Actividades *correlativas*, o sean, relaciones que se establecen entre las di- versas actividades autónomas que simultáneamente se producen en una parte del organismo, o en el conjunto orgánico, y de ordinario se conciertan o auxilian (ejemplos: actividades digestivas con fenómenos autónomos de secreciones, de movimientos, de acciones químicas, de acciones físicas, de acciones nerviosas, etcétera; actividades secretoras con actos autógenos de elaboración química, de selección físico-química, de inervaciones vaso-motoras, de inervaciones para cé- lulas glandulares, de fenómenos de movimientos, etc.); 3.ª Actividades *centrales*, o sean, actividades que cada una de ellas gobierna un número crecido de actividades que lo están subordinadas, y que parecen ser privativas de aquellas regiones del sistema nervioso, donde yacen las neuronas psico-motoras, es decir, neuronas que excitan unas veces y que suspenden o inhiben otras veces la acción de neuronas de orden inferior. El estudio de estas últimas actividades es un tanto ajeno al objeto de este trabajo, y habremos, por tanto, de circunscri- bir nuestras reflexiones a las actividades autónomas y a las actividades de corre- lación.

La autonomía de cada variedad de células parece ser consecuencia obligada de la diferenciación morfológica que se opera en el período del desarrollo de los organismos complejos, y que se mantiene durante la vida de estos organismos. Parece natural, y aun obligado, que la diferencia morfológica entre dos células biólogos la diferenciación morfológica y la división del trabajo aparecen como términos indisolubles. Y, en fuerza de comprobar el hecho, en especial en los organismos en fase ya avanzada de su formación, se toma esa comprobación del he- cho como explicación del mismo, esto es, que dos células producen trabajos fisi- lógicos distintos porque son morfológicamente diferentes.

La fórmula es sobrado simplista para que pueda satisfacer a quien pretenda ahondar un poco el asunto. En efecto: La explicación de una actividad celular

supone siempre el conocimiento de las acciones químicas que al transformar la materia protoplásmica (principios constitutivos) o que al cambiar la materia del medio pericelular (principios auxiliares) llevan al estado de libertad fuerzas que están en estado latente; supone, además, el conocimiento de las acciones ciné- ticas, o sea, de los mecanismos, según los cuales las fuerzas libres producen las acciones, y supone, en fin, el conocimiento de la natu- raleza y del modo de obrar de la fuerza de desprendimiento que, provocando la transformación total o parcial de las fuerzas latentes en libres, asume el papel cantante de la célula en cuestión. Es, pues, el trabajo de una célula, aún el más sencillo que pueda estudiarse, el resultado de un complejo de acciones químicas, físicas y fisiológicas, y como tal complejo susceptible de revelarse según modali- dades diferentes, en el orden cuantitativo (sacudida muscular) y tétnanos muscular en el orden cualitativo (elaboración del glucógeno, resitución del glucógeno a la forma de glucosa, elaboración de las sustancias privativas de la bilis y otras ac- ciones realizadas por la célula hepática), etc. Y esas diferentes modalidades del trabajo de una célula se desenvuelven dentro de las condiciones invariables de la morfología de aquella célula. Luego la fórmula que establece que la división del trabajo fisiológico es el resultado de la diferenciación morfológica de las células, expresa un hecho, pero no da la explicación de ese hecho.

Ahondando en el aspecto químico que queda esbozado más arriba, parece que sea éste el lugar adecuado para consignar que cada variedad de células tiene una especial composición química, especialidad cualitativa unas veces y especialidad cuantitativa en otras ocasiones. Es posible que la diferencia cualitativa exista siempre, y que las imperfecciones de los métodos de análisis sean las respon- sables de la falta de comprobación. Hallon afirma la especificidad química de cada variedad de células, y hay que reconocer que esa afirmación, que hoy no pasa de la categoría de hipótesis muy racional, es probable que llegue a ser hecho demos- trado en un porvenir no muy lejano.

La regresión o proceso catabólico de las sustancias consumidas durante la acti- vidad de las células no es siempre total, es decir, no siempre aboca a los términos últimos bien conocidos (anhídrido carbónico, agua, urea, ácido úrico, creatinina, etcétera), de la desintegración orgánica. Es este un hecho bien demostrado, en especial para la desintegración de las proteínas. Luego, si cada célula tiene una o varias sustancias químicas específicas, esto es, privativas de la dicha célula en la desintegración incompleta de sus sustancias específicas, surgirán otras subs- tancias también específicas y de orden retrógrado, que habrán de ser expulsadas de la célula y que se incorporarán al medio interior, como verdaderas secrecio- nes internas de aquella célula. Parhon y Golstein sostienen que todos los órga- nos, todos los tejidos y todas las células del organismo son asiento de secrecio- nes endocrínicas, y aunque no dan la prueba de su aseveración pudieran serviría de base racional las consideraciones que acabamos de apuntar.

Y véase cómo, de las nociones más sólidamente establecidas acerca del metabolismo celular y de la autonomía de las células, deriva una doctrina racional de las secreciones internas, según la cual, todas las células del organismo serían asiento de secreciones endocrínicas, esto es, la doc- trina de la ubicuidad de las secreciones internas. Los órganos reconocidos como endocrínicos serían casos particulares, por ser mejor conocidos par-

la análisis fisiológica, de una condición general común a todos los órganos, a todos los tejidos y a todas las células del cuerpo.

La *correlación* celular es la vida de relación de varias células que forman parte de un todo orgánico, o sea, la concurrencia en el espacio de actividades celulares autónomas. Las grandes funciones orgánicas (digestión, respiración, circulación, secreción, nutrición, movimientos, etc.), son actos complejos de correlación celular, en los cuales las actividades celulares autónomas se conciertan para obtener finalidades útiles para el organismo. Las exigencias de la vida celular mancomunada son múltiples y variadas, y en cada una de estas variedades se concierta el trabajo en común de aquellas células, asimilares o diversas, que son necesarias para obtener la finalidad útil que se persigue.

En la base de esa correlación celular, y como circunstancias que la hacen posible, están la comunidad de origen de las células de un organismo, que por diferenciaciones sucesivas se han formado todas a partir de un célula primitiva, la comunidad de medio interior que a todas las células ofrece los materiales para su nutrición, y la convivencia de todas esas células desde el momento en que cada una de ellas se formara.

Y sobre esa posibilidad para la vida de correlación, se edifican las formas según las cuales aparece la dicha correlación en cada caso. Las formas más complejas de la asociación fisiológica de las células, aparecen gobernadas por el sistema nervioso; su estudio detallado nos llevaría muy lejos y nos apartaría del objetivo de este trabajo.

Las formas más elementales de la correlación celular son derivaciones directas de la comunidad de medio interior para todas las células del organismo. Los principales tipos, son: (a) La constitución de reservas orgánicas temporales de materias nutritivas, y la devolución de esas materias por las vías circulatorias sanguínea y linfática. (b) La elaboración de proteínas por las vías circulatorias las variedades de células, a partir de la serina o seralbúmina, que representa, al parecer, la forma de incorporación al medio interior de las sustancias protéicas paraglobulina y la trombina, son las proteínas de común aprovechamiento que elaboran los leucocitos; las núcleo-proteínas y las núcleo-gluco-proteínas, de formación bastante obscura en el doble respecto del lugar y del mecanismo de su elaboración, amplían la lista de las proteínas intra-celulares, lista que podría completarse con los proteídos de los tejidos conectivos, que se elaboran en cantidad crecida en la época del desarrollo de los organismos animales. (c) La formación de sustancias quimiotáxicas, positivas unas, negativas otras, que modifican el trabajo fisiológico de los leucocitos y en especial la acción fagocítica que suscitan las sustancias quimiotáxicas positivas; las albúminas heterogéneas, estos, procedentes de animal de especie distinta de la de aquel a donde arriban, los detritus de células del propio animal, y los microbios, patógenos o no patógenos, que penetran en un organismo dado, son los principales modos de excitación de las acciones fagocíticas. (d) La acción excitadora sobre ciertas células de los productos de secreción elaborados por otras; esos productos, aun estando incluidos en el grupo de los que se eliminan definitivamente, pueden cumplir una acción excitadora sobre ciertas células, por ejemplo, el CO<sub>2</sub> sobre las células de los centros respiratorios y cardio inhibitor del bulbo, la urea sobre las células de

la porción fecciosa de los conductos uriníferos, etc. Todos estos productos carecen de importancia en el respecto de las secreciones internas.

Mas al lado de esos productos de elaboración especial para cada variedad de otros productos, cada uno de ellos de formación especial para cada variedad de células, que parece natural incluir entre las sustancias de secreción interna de las células, que los elaboran. Muchos de esos productos no han sido aislados, pareciendo juzgar por su analogía con los que son compuestos químicamente definidos, para ser sustancias muy complejas, de fase catabólica poco avanzada y derivados de las proteínas celulares. Además de estas características químicas, tienen otra de importancia decisiva; es, a saber, que obran aun estando en pequenísimas cantidades y sin agotar ostensiblemente su efecto, aunque éste se prolongue. Son, pues, semejantes en su acción, a los fermentos solubles o enzimas (diastatasas, pepsina, tripsina, etc.) Y son también parecidos en sus efectos a las sustancias sensibles a la acción de esas hormonas, propuesta por Starling, que estrictamente significan una acción común de hormonas, de la actividad de las células, y que son distintas de las sustancias excitadoras de la actividad de las células, que de sustancias nutritivas de las propias células; este concepto de hormona, que define el efecto fisiológico, se completa con el de lugar de origen y con el de mecanismo general de génesis; así, por ejemplo, la hormona u hormonas pancreáticas son sustancias engendradas en el páncreas por mecanismo de regresión catabólica incompleta y a expensas de una proteína pancreática; las hormonas engendradas salen de las células matrices (secreción interna), se incorporan al medio interior y van con él a excitar actividades de células más o menos distantes.

Esta doctrina de las hormonas tiene un fundamento experimental bastante sólido en algunos casos; es totalmente hipotética, sin más base que la analogía, en la mayoría de los casos, y se confunde en su arranque con las hipótesis de especialidad química de cada variedad de células, apuntada por Hallion, y con la doctrina interna de todas las células formulada por Pahrton y Golstein. Es la dicha doctrina a modo de programa o cuestionario donde cada interrogación pide la solución de un problema bioquímico que dé a conocer los eslabones intermedios que desde la proteínas de una variedad de células conducen a los productos finales de la desintegración y la solución de un problema fisiológico que explique cómo aliguno o algunos de esos productos catabólicos intermedios son excitantes de la actividad de otras células. Es la repetida doctrina una generalización prematura edificada sobre hechos poco numerosos, pero que tiene la ventaja de ensanchar el campo, hasta hace poco bastante estrecho, de la nutrición celular, puesto que de línea el marco donde en lo porvenir han de destacarse las múltiples formas de la correlación entre las células que viven en común la vida somática del ser con plejo.

De las consideraciones generales expuestas se desprende que el estudio de cada una de las secreciones internas será la resolución, para un órgano, para un tejido o para una célula dados, del problema general arriba planteado, en sus dos aspectos bioquímico y fisiológico. Y no se podrá decir que una secreción interna está bien conocida mientras no se hayan determinado de una parte los caracteres químicos de la substancia específica, hormona de la dicha secreción, y los procesos también químicos que conducen a la elaboración de aquella substancia, y de otra parte el mecanismo fisiológico de la excitación que produce la hormona en cuestión en el órgano o en el tejido donde actúa. Así, por ejemplo, la secreción interna de las cápsulas supra-renales está bastante bien conocida porque de dichas cápsulas se ha conseguido obtener una substancia de composición química definida, la adrenalina, y porque se ha logrado demostrar que la adrenalina, hormona supra-renal, se conduce como si fuera excitadora de la fibra muscular, especial de la fibra muscular lisa de la ténica media de las arterias. Y es, en cambio, una secreción interna bastante mal conocida la que se supone que se cumple en el ovario, porque no se ha logrado aislar del tejido de este órgano ninguna substancia química específica (la ovarina no es substancia específica y ni siquiera es substancia químicamente definida) y porque no se ha conseguido demostrar con precisión mediana cuál sea la acción fisiológica de la hormona ovárica.

Claro es, señores académicos, que las dificultades que se atraviesan en el camino del investigador que haya de sujetar su trabajo a una tal disciplina mental, acciones de este género porque radica en el punto de partida de todas ellas, es el conocimiento imperfecto de las proteínas, caracterizadas a la hora presente por reacciones de coloración y por reacciones de precipitación, mal estudiadas en su composición elemental y sin atisbos acerca de su composición racional, es decir, substancias protéicas de las que no lo son, que distingan claramente la rigidez, las substancias protéicas entre sí, pero que no alcanza a definir los grupos químicos que integran la molécula protéica y el mecanismo de enlace de esos grupos. Y es claro también que ese conocimiento fragmentario, y por fragmentario incompleto, en la base o arranque de todas estas investigaciones, esto es, en la composición de las proteínas, no es la mejor preparación para el estudio de los derivados catabólicos de las dichas proteínas. Mas la lógica tiene sus exigencias, y al trazartas no repara en los obstáculos que hayan de encontrarse en el curso de las investigaciones.

Despréndese de todo esto que el procedimiento técnico o método de investigación que sigue la traza de esos dictados de la lógica, consiste en las análisis químicas comparadas de la linfa, y de las sangres, arterial y venosa, de las circunsciones locales, y en el aislamiento o extracción de la linfa, de la sangre venosa y de la pulpa del órgano endocrino de una o varias substancias allí elaboradas y que están dotadas de acciones fisiológicas constantes sobre otro u otros órganos del cuerpo. Se completará la investigación determinando la composición química de la substancia o substancias hormonales en el órgano engendradas, y precisando las acciones fisiológicas de estas substancias sobre los órganos que se dejan influir por ellas.

Este es el procedimiento de elección, el método correcto, el camino lógico. Pero

en la práctica tropieza con dificultades casi insalvables, que pertenecen a dos órdenes principales; son a saber: 1.º Las escasas cantidades de líquidos aferentes y eferentes en las circulaciones locales que se pueden recoger en un momento circunscrito dado, más escasas todavía si han de destinarse esos líquidos para actuar sobre ellos en procesos de análisis cuantitativas que determinen las proporciones de substancias protéicas; y 2.º Las reducidísimas proporciones de substancias hormonales que los dichos líquidos contienen. Y si es difícil aislar la hormona y definir su composición química, difícil será también investigar la acción fisiológica de la substancia específica y precisar la relación entre la cantidad de hormona en acción y la cuantía del efecto determinado.

Cuando se actúa sobre la pulpa del órgano endocrino, subsiste todavía la dificultad que emana de la escasa proporción de la hormona que contiene. Sólo para las cápsulas supra-renales ha sido fructífero el procedimiento, aislamiento de la adrenalina, probablemente porque la hormona supra-renal, que ha de actuar sobre la voluminosa masa muscular del cuerpo, se elabora en cantidad relativamente crecida.

No siendo posible emplear el método directo, se impone el uso de procedimientos indirectos, que no abarcan el caso en toda su plenitud, que no plantean el problema en forma irreprochable, y que conducen a resultados fragmentarios unas veces y a conclusiones provisionales otras veces. Así ha ocurrido, como era natural, por razón de procedimiento, que antes de ser completos los estudios que se han llevado a cabo acerca de una secreción interna determinada, se han obtenido resultados estimables, o sea, que antes de llegar al conocimiento científico acabado se han podido conseguir atisbos que tienen su valor científico provisional, y en múltiples ocasiones no se ha pasado de ahí. En estas fases de probabilidad, de resultados estimable o de valor científico provisional, se ha detenido el estudio de muchas secreciones internas, en espera del momento de certeza, de investigación completa, de conocimiento científico acabado para las dichas secreciones internas.

Despreciar esos resultados no sería razonable ni conveniente; son, o pueden ser, primeros peldaños por los cuales se asciende a la meseta que corona la construcción científica, como los efectos de la sección del simpático cervical y del timpánico-lingual, fueron para el eminente Cláudio Bernard el basamento de hermoso edificio científico de la doctrina de las acciones vaso-motoras. Tienen además, algunos de aquellos resultados, una posible aplicación práctica; la opterapia entre empírica y científica, que no puede ser demorada hasta que se alcance un grado más completo de elaboración científica. El arte de curar, como sus sollicitaciones, con sus apremios, exige partidas a cuenta de la masa de solvente, todavía no líquida, que representará el caudal científico del porvenir. Pero esas cantidades a cuenta o anticipos, no pueden ser entregadas al solitante temerario, o mejor, no deben ser libradas sin una previa justificación de presupuesto con arreglo al cual van a ser gastadas. Porque el uso terapéutico de los productos endocrínicos, o más en general, la opterapia, tiene en su haber la hora presente grandes éxitos, pero tiene también en su deber grandes fracasos y aún sería mejor decir grandes desaciertos. Fracasos y desaciertos que son casi siempre imputables a la inconsciencia del manipulador, inconsciencia que va con harta frecuencia asociada a la temeridad. La justificación en el presupuesto



gastos del material que la ciencia pone en las manos del médico práctico, justificación eliminadora de la inconsciencia y de la temeridad, se basa en la crítica que define, que tasa el valor científico que pueda otorgarse á los datos que se tienen actualmente acerca de cada una de las secreciones internas. Ese valor científico a su vez, es la traducción del valor probatorio que tenga el método o procedimiento empleado para conseguir aquellos datos. Cuestión, pues, de metodología, más que de examen aislado y particular del estado que alcanza la investigación, en cada una de las secreciones internas.

Los dichos procedimientos indirectos empleados por diversos investigadores, son los siguientes: 1.º, opoterapia; 2.º, ablación; 3.º, injertos.

Primer procedimiento: *Opoterapia*. Es la administración de un órgano fresco, o de productos globales no alterados de un órgano, con un fin terapéutico. Por extensión de significado se habla también de opoterapia cuando el fin que se persigue es la investigación experimental. La vía de administración es la bucal cuando se administra el órgano entero o fragmentos del órgano; se ingiere el órgano en crudo, al natural o mezclado con sustancias inertes que le hagan más aceptables al paladar, y cumpliendo la condición de que no haya alteración cada vérlica posible del órgano empleado. Los productos globales no alterados, son el extracto seco total y el extracto glicerinado también total; ambos extractos pueden conservarse más o menos tiempo sin alteración, y pueden suministrarse por la boca o por inyección.

El inventor del procedimiento fué, según es sabido, Brown-Séquard, quien depositó una gran fe en el método y despertó no menos grandes entusiasmos entre los médicos prácticos, sin que en el orden científico hubiese bases lo bastante sólidas para cimentar aquella fe, ni en el orden clínico correspondiesen los resultados a estos entusiasmos. Las primeras actuaciones se llevaron a cabo con el jugo testicular, y bien pronto se extendieron al jugo cerebral, preconizados respectivamente para restaurar y aun para acrecentar las funciones genitales del macho, y para aumentar o restituir las facultades mentales, reconociendo, además, a los jugos una acción vigorizadora sobre la generalidad del organismo. Bien pronto decayó el favor y contribuyó en gran parte a este efecto la crítica severa que formuló en la novela «El Doctor Pascal», del eminente E. Zola.

El 1909 ha dado Halliön un nuevo impulso a la opoterapia, tratando de asentarla sobre bases científicas. El principio vector sería, según Halliön, el siguiente: «De una manera general, un extracto de órgano está dotado de una propiedad electiva vis a vis de este mismo órgano.» La administración de un extracto de órgano a dosis discretas, excita electivamente las aptitudes funcionales del órgano del mismo nombre.» Este enunciado del efecto que se puede alcanzar con la opoterapia es la traducción en el orden práctico de la hipótesis, por el mismo Halliön formulada, y de la cual se hizo mención más arriba, de la especificidad química de los tejidos; las deficiencias de un órgano vivo sólo podrán ser suplidas con la medicación opoterápica, mediante la incorporación a la sangre primero y a ese órgano después de las substancias específicas que se han de elaborado en el órgano del mismo nombre de otro animal. Ya no es la opoterapia remedio contra la vejez o contra el decaimiento general, como se creyó en los tiempos de Brown-Séquard; su papel es bastante más modesto, pues que con ella no se pueden operar más que resurrecciones parciales. Excusado es decir, que con esto gana la

opoterapia en eficacia y en seriedad; del campo de lo fantástico se la transporta al terreno científico.

En lo que al mecanismo de acción respecta, procede consignar que con la opoterapia pueden perseguirse diferentes finalidades. Son éstas: 1.ª Una acción sustitutiva, o sea la de reemplazar al órgano definitivamente insuficiente, acción que exigirá la renovación frecuente, y para toda la vida, de las dosis convenientes del extracto opoterápico. 2.ª Una acción autorrestauradora, esto es, la de excitar al órgano transitoriamente insuficiente, hasta que éste recobre por el estímulo del agente opoterápico que se suministrará durante el tiempo que sea necesario, la capacidad funcional que tenía antes de enfermar. 3.ª Una acción antagonista, es decir, una hipercapacidad de otro órgano sobre el cual se actúa que contrarreste la hipercapacidad de otro órgano enfermo y antagonico del primero.

Los productos opoterápicos en uso han llegado a ser tan variados como son los órganos del cuerpo. Hay, pues, opoterapia tiroidea, paratiroidea, hipofisaria (total y del lóbulo posterior), suprarrenal, renal, de suero de la vena renal, cerebral, medular, testicular, ovárica, de cuerpos amarillos periódicos, de cuerpos amarillos gestativos, hepática, pancreática, esplénica, etc., para remediar deficiencias de los órganos de los respectivos nombres, y para contrarrestar estados patológicos de órganos antagonistas de aquel de donde se sustrae el producto opoterápico.

Y aun, como era natural en una diferenciación tan completa, se ha llegado a instituir la opoterapia compleja, llamada también pluriglandular, contra los estados patológicos que parecen responder a deficiencias funcionales de dos o de más de dos órganos (Renon y Delle). La opoterapia pluriglandular puede ser sucesiva, o sea, con empleo de un sólo producto durante una fase del tratamiento y de otro producto en otra frase, con posible rotación de estos productos, y puede ser compleja, mejor sería llamarla simultánea, con empleo a un tiempo de dos productos opoterápicos, que se dan mezclados o separados.

Los estados patológicos que se acompañan, si no es que se engendran, por trastornos de varios órganos de secreción interna, constituyen un capítulo especial y las medicaciones pluriglandulares han de establecerse por tanteo, en ocasiones, rectificando los primeros pasos que se han dado en el camino de tratamiento. La acromegalia, el gigantismo y el infatilismo, aparecen como estados patológicos regularmente definidos y modificables en grado mayor o menor por la opoterapia poliglandular. Afirmaciones análogas pueden hacerse con motivo de algunas formas de mixedema, que han ofrecido datos necroscópicos e varios órganos de secreción interna. Tienen menos valor clínico algunos casos mal definidos en cuanto estados patológicos y que han cedido a la medicación tiro-ovárica.

Desde el punto de vista de la demostración de la existencia de secreciones internas, único que aquí podemos examinar, tiene la opoterapia un valor probatorio casi absoluto cuando concurren estas dos condiciones, son a saber: 1.ª Definición acabada en el orden clínico de la hipofunción de un órgano glandular, 2.ª Constatación de los resultados beneficiosos de la opoterapia realizada con el órgano del mismo nombre. Así, por vía de ejemplos: (a) la insuficiencia capsul o hipopinefría (con su síndrome de hipotensión, taquicardia, línea blanca o blanca, vómitos, diarrea, depresión física y mental, hipoglucemia, enlaquecimiento



to, etc.), curada o aliviada por la adrenalina y mejor aún por el jugo capsular. (b) la insuficiencia tiroidea o hipotiroidismo (con el síndrome de Levi-Rotshild, sea, edemas transitorios, trastornos pilosos, hipotermia, cefalea, dolores musculares y articulares, constipación, obesidad, senilidad precoz, crisis de vómitos, de urticaria, de jaquecas, etc.), curado o aliviado por el uso del jugo tiroideo; (c) la insuficiencia paratiroidea (en la forma de tetania que sigue a la paratiroidectomía, aliviada por el empleo de la medicación paratiroidea).

La prueba puede ser reforzada por un procedimiento en el cual se dan las condiciones invertidas; son a saber: estado bien definido de hiperfunción de un órgano glandular, y agravación de aquel estado por la opoterapia llevada a cabo con el órgano del mismo nombre. Ejemplos: agravación de la hipertensión arterial simple y del síndrome de Josué (hipertrofia cardíaca, esclerosis arterial e hiperplasia de las suprarenales) por el empleo de la adrenalina o del extracto suprarenal; agravación de la enfermedad de Basedow completa o frustrada y de otros síndromes menos bien definidos de hipertiroidismo por el uso de la tiroidina o del jugo tiroideo.

Fuera de estos casos explícitamente detallados, la opoterapia, con resultados inconsistentes o aplicada a estados clínicos mal definidos, apenas si tiene valor alguno; como prueba de una secreción interna dada. Así, también por vía de ejemplos, la opoterapia renal (nefrina y suero de vena renal), la hepática (hepatina), la cerebral (cerebrina), la testicular (orquidina), la ovárica (ovarina), no han logrado probar que el riñón, el hígado, el cerebro, el testículo y el ovario, sean asiento de secreciones internas especiales, y, sin embargo, por otros procedimientos experimentales, se ha logrado demostrar que el testículo es órgano endocrínico.

Las condiciones expuestas parecen ser las que en buena lógica definen el valor de la opoterapia como método probatorio de la existencia de secreciones internas. Sin sujetarse estrictamente a esas condiciones, puede autorizarse el empleo clínico de la opoterapia, ya sea única o ya sea pluri-glandular, siempre que la prueba el tratamiento de estados morbosos mal definidos como términos obligado en internas.

**Segundo procedimiento: Ablación** Es el procedimiento que consiste en la extirpación del presunto órgano endocrínico para estudiar los trastornos subsiguientes a la falta de su secreción interna.

Se ha utilizado ampliamente con finalidad experimental en los animales, y ha servido en bastantes ocasiones en el hombre como tratamiento quirúrgico que ofrecía incidentalmente las condiciones de un experimento. Las primeras investigaciones acerca de las secreciones internas del cuerpo tiroides, de las glándulas paratiroides, del ovario y del testículo en los individuos de la especie humana, y los primeros experimentos acerca de los trabajos endocrínicos de las cápsulas suprarenales, de la hipófisis y del páncreas, se han hecho por el procedimiento de la ablación.

La objeción fundamental que consistente el método de la ablación, es la de que no puede proporcionar más que datos negativos; esto es, destacar las variaciones que en el sujeto que sufrió la ablación se presentan después de ésta. Y es bien sa-

bio que el valor de prueba de los datos negativos, sin ser nulo, es muy inferior al de los datos positivos.

Para que estos datos negativos no puedan con gran facilidad inducir a error, será necesario sujetarlos en su estimación a una severa disciplina mental y en su relación a una estricta técnica que aparten lo que es accesorio o accidental de lo que es fundamental y fijo. Las consideraciones que siguen no tienen el valor de reglas que aparten la contingencia del error, pues son advertencias aplicables a muchos casos para mejorar los resultados de la análisis fisiológica.

Si el procedimiento se aplica como tratamiento quirúrgico de una dolencia que radica en el órgano endocrínico, es muy difícil desentrañar, en el complejo fisiológico que ofrece el enfermo antes de la operación, la parte que corresponde al mecanismo fisiológico de la secreción interna, pues los cambios post-operarios acaecen en una secreción que estaba ya alterada. Así, las modificaciones subsiguientes a la tiroidectomía serán diversas en los casos en los cuales la intervención quirúrgica es motivada por una enfermedad que condujo al hipotiroidismo y en aquellos otros casos en los cuales la enfermedad que se trata de combatir abocó al hipertiroidismo.

En el estudio al cual ha de sujetarse el animal que sufrió la ablación han de apartarse cuidadosamente las modificaciones que derivan de un modo directo del traumatismo, en especial cuando el órgano extirpado yace en una cavidad viscerofaríngea (cápsulas suprarenales, páncreas, hipófisis) y cuando está rodeado de arterias y de nervios que sea difícil conservar íntegros (cuerpo tiroides). Para que en la análisis fisiológica vayan tan sólo incluidas las modificaciones imputables a la extirpación, cabe demorar la observación hasta el momento en que se hayan disipado los efectos del traumatismo, momento que no siempre se puede precisar; cabe también realizar la operación en dos tiempos; esto es, inferir en un primer tiempo el traumatismo necesario para poner al descubierto el órgano endocrínico, y en un segundo tiempo, cuando se han desvanecido totalmente los efectos traumáticos, completar el experimento con la ablación del órgano de secreción interna, y cabe asimismo utilizar dos animales de idénticas condiciones, de los cuales el uno sufre sólo el traumatismo necesario para poner la glándula al descubierto, efectos meramente traumáticos, y el otro sufre además la extirpación del órgano glandular, efectos traumáticos y efectos de privación del órgano amputado.

La técnica operatoria ha de cuidarse además de circunscribir la ablación estrictamente al órgano en estudio. Este precepto, que la metodología impone como carácter general, es especialmente aplicable a la extirpación del cuerpo tiroides puesto que este órgano tiene a su alrededor, y en algunas especies animales dentro de la membrana envolvente, otras glándulas, las paratiroides, de pequeño volumen y de acción fisiológica muy distinta de la del cuerpo tiroides. Desde que se ha tenido este cuidado de técnica, es decir, desde que se practica la tiroidectomía simple en vez de la tiroparatiroidectomía, se ha suprimido la tetania postoperatoria y se han colocado los experimentadores en el camino que había de conducir al conocimiento de las funciones, bien distintas, del cuerpo tiroides y de las glándulas paratiroides. Aplicadas estas nociones a la operación del bovic según la técnica reglamentada por Köcher y Mickulicz, se ha rebajado considerablemente la mortalidad de aquella operación.

Y si la ablación es incorrecta cuando no se circunscribe al órgano en estudio

es también incorrecta cuando deja subsistente una parte del dicho órgano. Ha sucedido esto último con frecuencia por dificultades de técnica, como, por ejemplo, cuando se actúa sobre las paratiroides, que son múltiples, pequeñas, número variable, diseminadas a un lado y a otro del tiróides y alejadas más o menos del dicho cuerpo tiróides, y ha ocurrido asimismo por intento deliberado del operador para variar las condiciones de la experimentación. En una y otra coyuntura, la ablación incompleta es un nuevo procedimiento de estudio, que complementa y afirma los resultados obtenidos por la ablación completa. El resultado más general de la extirpación incompleta es la atenuación o la supresión de los efectos que se obtenían por la ablación total. Así, por ejemplo, la extirpación de una sola de las cápsulas suprarrenales, o la de una cápsula y la mitad o los dos tercios de la otra, no va seguida de la muerte y apenas se acompaña de fenómenos de parálisis, que son obligados cuando se practica la doble capsulectomía. Esta diferencia en los resultados, siendo el traumatismo igual en uno y otro caso, acredita que los dichos resultados son en la doble capsulectomía producidos por la interna de la cápsula suprarrenal interna, e induce a pensar que en la secreción que obra aun cuando esté en pequeña cantidad, o, más propiamente, una substancia que no produce efectos proporcionales a la cantidad que de ella se elabora. Hasta hay motivo para pensar, en vista de aquella diferencia en los resultados, que la principal substancia fabricada por las cápsulas suprarrenales es un fermento excitador de la contracción de toda clase de fibras musculares, y no una substancia neutralizadora de los venenos engendrados por la contracción muscular y en especial de la *cinetoxina* (Weichardt), pues la acción antitóxica se conserva más bien como función de cantidad, o sea, como relación cuantitativa invariable entre el veneno producido, que es el mismo, antes y después de la operación, y la substancia antitóxica que lo neutraliza, que se engendrará en menor proporción después de la capsulectomía incompleta.

No puede, sin embargo, concederse a este último enunciado el valor de prueba decisiva, pues de otros experimentos parece resultar que la secreción suprarrenal más bien actúa desintoxicando los músculos que se han contraído (Abelons y Langlois), que excitando la fibra muscular (Oliver y Schäfer), y hasta cabe admitir que en el complejo que representa la secreción de las cápsulas suprarrenales haya substancias antitóxicas y substancias excitadoras que especializan, unas y otras, su acción sobre la fibra muscular.

Aún aparece menos decisivo el juicio arriba apuntado, si se toman en cuenta los resultados obtenidos por Guerrini en los perros sometidos a ejercicios más o menos fatigosos, son, a saber: que la fatiga ligera provoca la hiperfunción de las células suprarrenales, y también la de las hipófisarias, renales y hepáticas, y que la fatiga fuerte determina el agotamiento de las dichas células.

Y todavía se presenta más complejo el mecanismo de la elaboración de las substancias *antitoxicóxicas* a la luz de las investigaciones experimentales llevadas a cabo con la cinetoxina, preparada por Weichardt, sumergiendo músculos de conejo, o de conejillos de Indias en la solución fisiológica, sometiendo a la electrolisis la maceración y dialisando luego, para separar las sales y los productos degradados; al contenido del dialisador se añade sosa y se neutraliza luego con el ácido clorhídrico, para libertar las albuminas que son precipitadas a continuación;

se concentra el líquido en el vacío a 25°, se dialisa después de nuevo, y finalmente se somete el contenido del dialisador a la acción de la fuerza centrífuga. El producto obtenido no es un compuesto químicamente definido, aunque está privado de muchas impurezas; es, en su preparación química, algo semejante al curare, a cual semeja además por su acción fisiológica, paralizadora de las placas motoras de las fibras nerviosas. Esta cinetoxina, o dosis pequeñas, produce reacciones fisiológicas de verdadera inmunización activa que se dejan conocer por el aumento de capacidad para el trabajo mecánico. Si se inyecta al caballo dosis pequeñas y en progresión creciente de la cinetoxina, se provoca la formación de anticuerpos, y el suero de ese caballo tiene propiedades anticitotóxicas muy señaladas y se inyecta preventivamente al conejillo de Indias, permite a éste soportar un trabajo mecánico que mata al conejillo que no recibió la inyección. Una dosis de un diezmilésimo de antitoxina neutraliza un centésimo de toxina.

Hay, pues, según demuestran estas investigaciones, procesos fisiológico-intera-orgánicos que son complementarios de las secreciones internas, como ha en el tubo digestivo fermentos adventicios que son complementarios de los fermentos contenidos en las secreciones propiamente digestivas. Y hay, además, órganos endocrinos diferentes que elaboran hormonas muy semejantes o idénticas, por ejemplo: las cápsulas suprarrenales, la hipófisis y la paratiroides que elaboran productos de acción parecida sobre la fibra muscular; de donde deriva la posibilidad de que uno de los dichos órganos actúe como sustituto o variante de otro o de los otros, según se ha visto con repetición en casos patológicos de de secreción lenta de un órgano endocrino, con tiempo suficiente para que su función se hipertrofe, y como ha podido verse también en los casos de experimentación cuando se extirpa el órgano endocrino menos voluminoso de entre los dos, de secreción análoga (ablación de la hipófisis con deficiencias musculares, rápidamente canceladas por la hipertrofia de las cápsulas suprarrenales). Cabe, pues, que la ablación de un órgano no vaya seguida de trastorno secretorio alguno, a pesar de ser el órgano extirpado glándula de secreción interna. De donde desprende, sumando a esta las objeciones expuestas más arriba, que la ablación es el procedimiento experimental que puede más fácilmente inducir a error en estudio de las secreciones internas.

Además, el procedimiento de la ablación, aún suponiendo que no induzca error, será siempre un método incompleto de investigación, pues nunca permitirá aislar la hormona u hormonas que fabrica el órgano endocrino, y nunca tampoco dará ni atisbos del mecanismo de acción de esos productos hormonales. Y, sin embargo, ha sido el procedimiento experimental más comúnmente empleado, y las facilidades de técnica que ofrece, y ha sido, también, el procedimiento más fecundo en resultados provisionales e iniciales, que otros procedimientos han convertido después en definitivos y completos.

3.º *Injerto*, trasplatación de un órgano o fragmento de órgano endocrino extirpado desde el sitio que naturalmente ocupa a otra región del cuerpo del mismo animal, o también trasplatación de un órgano endocrino desde el cuerpo de un animal al cuerpo de otro animal. En ambos casos se da por supuesto que el injerto prende, esto es, que contrae conexiones vasculares y nerviosas en el sitio donde se implantó.

La técnica lleva siempre como condición necesaria el refrescar la superfi-

del órgano y la superficie donde él ha de adherir, y como condición variable la sección o la conservación, transitoria o permanente, del pedículo vascularizado del órgano transplantado. La extripación del órgano injertado después de haber prendido el injerto, o la sección del pedículo vascularizado después de po después de hecho el trasplante, son procedimientos complementarios para estudiar los resultados que se habían obtenido con el injerto. Sin apelar a la extripación ni a la sección del pedículo, acaece con alguna frecuencia que el órgano transplantado sufre una regresión atrofica que se desenvuelve con más o menos lentitud.

Son variantes del injerto, aplicables a ciertos casos de experimentación, los procedimientos que siguen: 1.º El cruce de las circulaciones carotídeas de dos animales, por enchufe de los cabos centrales carotídeos de uno de los animales con los cabos periféricos del otro y de los centrales del segundo con los periféricos del primero, procedimiento empleado por Hedon para estudiar la secreción interna del páncreas, y que antes había sido utilizado por Frédéricq para el estudio del centro respiratorio bulbar. 2.º El injerto siamés (Forschbach), o sea, la soldadura de dos animales por extensas superficies cutáneas refrescadas, más comúnmente en los flancos, y, como consecuencia, la producción de múltiples vías de comunicación entre los aparatos circulatorios de los dos animales. En estas dos variantes la masa sanguínea es común para los dos animales, y si la operación se lleva a cabo después de haber extripado un órgano de secreción interna en uno de los animales, la dicha operación es equivalente al injerto en este animal del órgano homónimo del otro.

Los injertos del páncreas se han practicado muchas veces por Mering, Mikowski, Hedon, Chauveau y Kauffmann para demostrar la secreción interna de aquel órgano y para determinar las propiedades fisiológicas de la hormona pancreática, sin que hasta la hora presente se haya conseguido una definición fisiológica, y menos aún química, de la nombrada hormona, á pesar de que en esa amplia experimentación, se han utilizado todos los procedimientos indicados más arriba, son motivo de la técnica.

Los injertos llevados a cabo en animales que se encuentran en condiciones normales no tienen valor experimental, mas si se practica el injerto de un órgano endocrino determinado en un animal que haya sufrido la ablación de aquel órgano, pueden obtenerse resultados de indiscutible valor fisiológico, si la ablación fué seguida de algún trastorno que desaparece desde el momento en que prende el injerto. Así, el perro que se hizo hiperglucémico, y glucosúrico a partir de la ablación del páncreas y que deja de ser glucosúrico e hiperglucémico cuando prende el injerto de su propio páncreas, o el del órgano homónimo de otro animal, ofrece un caso de experimentación que propugna en favor de una secreción interna de aquel órgano, secreción que sería enfrenadora de la reversión del glucógeno en glucosa. Y si las variaciones en la proporción de la glucosa en la orina son inversas al curso del afeamiento del injerto, y paralelas al curso de la atrofia del injerto, se reforzará el valor experimental que tiene el procedimiento del injerto.

En realidad el injerto de un órgano endocrino es un caso equivalente al de opoterapia con el dicho órgano, y, como consecuencia, el valor demostrativo es el mismo para ambos procedimientos. Y si, como quedó consignado más arriba, el valor probatorio de la opoterapia es casi absoluto cuando concurren en un estado

bien definido de la hipofunción de un órgano endocrino y la desaparición o la disminución de esa hipofunción con la opoterapia por el dicho órgano, también el valor demostrativo del injerto será caso absoluto cuando al prender cancela o atenúa los trastornos de secreción interna que provocara la ablación del órgano después injertado.

Además del ejemplo del páncreas aducido más arriba, puede presentarse el de los testículos, respecto de los cuales se ha demostrado que si se extripan los dos testis y se transplantan, los dos o uno de ellos, a otra región, no se presenta la atrofia de los genitales externos ni se atenúan los caracteres secundarios de la sexualidad, atrofia y atenuación que son obligadas cuando se extripan los testículos sin injerto consecutivo. Inférese de esto que el testículo elabora una secreción interna, que produce y mantiene los caracteres externos de la virilidad, además de la secreción espermiática ó reproductora. Otras investigaciones han comprobado el estudio mostrando que la glándula testicular es doble, una reproductora que está formada por los conductos espermiáticos, y otra de la virilidad, ó glándula intersticial, formada por masas de células voluminosas, que tienen en su zona externa granulaciones grasosas, masas lipoides, cristales y pigmentos. La mayor parte de los animales criptóquidos, incluso los de la especie humana, tienen en el orden morfológico completo desarrollo de la glándula intersticial y atrofia de los conductos espermiáticos, y en el orden fisiológico son viriles y son estériles. La ligadura del conducto deferente produce la atrofia de los conductos espermiáticos y no modifica las células intersticiales; si se practica aquella ligadura en los animales jóvenes se desenvuelven éstos presentando en la edad adulta todos los caracteres de la virilidad, pero son estériles para la reproducción.

No da el injerto resultados tan decisivos en lo que respecta a los ovarios. El indicador para juzgar acerca de los resultados del injerto ovárico es la marcha de la menstruación o la manera de sucederse las épocas del zelo, según que se trate respectivamente de la mujer o de las hembras de otros mamíferos. Mas es el caso que la castración, aunque a la larga conduce a la desaparición de los flujos sanguíneos periódicos de las hembras de los mamíferos, tiene una influencia variable, en los primeros tiempos post-operatorios, sobre los dichos flujos; según Layle, de 45 mujeres que sufrieron la doble ovariectomía, 17 tuvieron menstruaciones durante un tiempo más o menos largo después de la operación; Pfister asegura que el 12 por 100 de las mujeres castradas tienen reglas anormales, irregulares o suplementarias. Y ante estos resultados variables consecutivos a la ablación de los ovarios, el injerto ulterior de estos órganos no pueda dar resultados decisivos acerca de la presunta secreción interna del órgano reproductor femenino, secreción que aparece como muy probable a juzgar por los resultados obtenidos por la opoterapia ovárica en los casos de insuficiencia ovárica de la menopausia y en los trastornos que siguen a la doble ovariectomía en la mujer y a la castración total en hembras de mamíferos (en éstas se ha conseguido con frecuencia la reaparición de las épocas de zelo).

Para las cápsulas suprarrenales no es buen procedimiento el del injerto, porque rara vez se consigue que prenda, al menos por largo tiempo, ni cuando se transplanta al peritoneo ni cuando se fija sobre el bazo (Monssu y Leplay). El único resultado positivo es el aducido por Brown-Séquard, es a saber, que el injerto d

las cápsulas suprarrenales en el peritoneo evita la muerte de los animales que han sufrido la doble capsulectomía.

Respecto de los otros órganos endocrinos, no incluidos entre los que han sido objeto de mención expresa, no ha dado el injerto resultados que merezcan una especial mención.

---

He llegado, señores Académicos, al término de mi trabajo. Aún limitando éste a uno solo de los múltiples aspectos que ofrece el complicado estudio de las secreciones internas, ha resultado el trabajo bastante más extenso de lo que me propuse. Y es lo peor que, por tratarse de la aplicación de las reglas de la lógica a múltiples y variados casos de experimentación, no es fácil resumir en un corto número de conclusiones los resultados que sucesivamente se han ido apuntando, privándonos con ello del procedimiento cómodo de enterarse del contenido del discurso con la lectura de unas cuantas líneas.

Vuestra benevolencia, que es inmensa, sabrá perdonarme esta nueva falta, que no es la mayor que he cometido al llevar vuestra voz en la recepción de nuestro digno compañero el doctor Brugada.

DISCURSOS