

## La acción de los extractos de hipófisis y el estado funcional del riñón

POR

S. PI SUÑER

Pocos problemas han interesado tanto en estos últimos años, a fisiólogos y clínicos, como el estudio de la acción de las hormonas hipofisarias y, sin embargo, a pesar del gran número de hechos experimentales, a menudo contradictorios, referentes a la acción fisiológica de los extractos, no se ha llegado todavía a una conclusión definitiva que armonice y explique los resultados fisiológicos y clínicos.

Y es que, por una parte — y ésta es precisamente la conclusión del presente trabajo — no son todavía suficientemente claros y explícitos los resultados obtenidos con la inyección de extractos hipofisarios para poder afirmar que sean debidos exclusivamente a la acción de determinadas hormonas y, por otra, queda todavía sin explicar la contradicción que parece existir entre la acción diurética en algunos casos de los extractos de hipófisis y la acción oligúrica de la opoterapia hipofisaria en la diabetes insípida o la poliuria experimental.

Esta diversidad de resultados, que es una de las características más importantes de todos estos trabajos, parece derivar en cierto modo, del desconocimiento absoluto en que todavía nos encontramos respecto a cuáles sean las verdaderas hormonas hipofisarias y cuál su acción sobre las distintas funciones orgánicas aceleradora o inhibidora — no habiendo llegado todavía a aislar ninguna de ellas como individuo químico definido, admitiendo sólo su existencia, de un modo análogo a lo que pasa con los fermentos, por las distintas acciones —

a veces antagónicas — de los diferentes extractos. Por otra parte, creo yo, no se ha tenido tampoco suficientemente en cuenta el hecho de que verosíblemente estas hormonas pertenecen, como la adrenalina, al grupo de las hormonas reguladoras del tono funcional y que las variaciones de éste, el estado en cada momento de la actividad de los propios órganos, condiciona también en gran parte el efecto final. Es éste un punto muy importante y sobre el cual vale la pena detenerse. Del mismo modo, como la respuesta del músculo o de la glándula, depende no sólo de la calidad e intensidad del excitante, sino también en gran parte del estado en que se encuentra el elemento al obrar sobre él el excitante, es muy verosímil que asimismo la respuesta de los órganos sometidos a la acción de las hormonas reguladoras dependa sobre todo de su tono funcional en aquel momento dado. Sólo quiero referirme ahora a esta influencia que sobre el efecto final ejerce el estado funcional de los órganos y excluir el concepto excesivamente simplista y mecánico, que ha prevalecido en medicina y a veces también en fisiología, de que en la inyección de extractos orgánicos, el efecto obtenido depende sólo de ellos, de los elementos sustanciales o agentes químicos que contienen y a cuya acción obedecerían de una manera pasiva los órganos tratados.

Por desgracia, el problema es mucho más complejo y las variables están en ambos lados: en el extracto inyectado, por los agentes activos que contiene, y en los órganos afectados, por las propiedades intrínsecas de sus elementos. Sólo así podemos explicarnos la gran variabilidad, la contradicción a veces, de los resultados obtenidos según los distintos autores — y por nosotros en una misma sesión — que tanto han dificultado el estudio de la acción fisiológica de las hormonas hipofisarias, e impiden todavía toda conclusión definitiva.

La acción diurética del extracto hipofisario — por inyección intravenosa — fué reconocida por vez primera por Magnus y Schaefer (1), observando además estos autores que la diuresis se prolongaba si se repetían las inyecciones. Más tarde, Schaefer y Hering (2), demostraron que el agente diurético estaba contenido en el lóbulo posterior de la hipófisis, era dializable e insoluble en el alcohol y éter y, sobre todo, que no se destruía por la ebullición.

Éstos hechos han sido comprobados repetidamente, sobre todo por Houssay (3), según el cual, la acción de los extractos hipofisarios variaría según las especies animales: oligúrica en el conejo, diurética en el perro.

Como se sabe, esta acción diurética suele ser independiente de las variaciones de la presión arterial general; pero, indudablemente, resulta favorecida por la vasodilatación de las arterias renales, los úni-

cos vasos que no se contraen a consecuencia de la inyección del extracto de hipófisis. Sin embargo, lo mismo en gran número de mis trazados que en los de Schaefer y Hering, la diuresis hipofisaria acostumbra ser precedida de un período de anuria absoluta, período que a veces dura algunos minutos, coincide con el aumento de la presión arterial general y probablemente resulta de la contracción pasajera de los vasos renales. Luego, cuando se produce, viene la descarga renal, pero ésta nunca es sostenida, durando todo lo más algunos minutos. Por ello creo preferible el cateterismo ureteral doble, inscribiendo las gotas de orina segregada en un tiempo dado, que no determinar, como han hecho algunos autores, la acción diurética u oligúrica de los extractos hipofisarios, midiendo sólo el volumen de orina de las veinticuatro horas. Los efectos que yo he obtenido han sido siempre demasiado pequeños para poder influir en la cantidad total de orina.

Los trabajos posteriores más importantes han sido los de la misma escuela argentina de Houssay, quien ya en su primera nota a la Soc. de Biol., reconoce la complejidad del problema. Según él, la inyección intravenosa de extractos hipofisarios produce efectos a menudo contradictorios sobre la diuresis, y a pesar de presentar la hipófisis una estructura muy uniforme, se obtienen extractos de acción variable según que se emplee en estado fresco o seco, y sean distintos sus procedimientos de preparación.

Por otra parte, también según Houssay, la observación de la diuresis durante 24 horas o períodos aún mayores, da resultados distintos de los anteriores. Insiste sobre todo en la reacción característica de las diferentes especies animales y en la variabilidad de los resultados obtenidos en los perros. En el hombre, los efectos obtenidos son también variables, frecuentemente diuresis más o menos acusada, sobre todo en los oligúricos, mientras que por el contrario, en casos de poliuria insípida, pudo observar dos veces una acción oligúrica notable. "Hemos insistido sobre estos hechos, dice textualmente, ya que para todos aquellos que conocen este problema no parecen existir todavía fundamentos suficientes para edificar una teoría sobre la diuresis normal o patológica de origen hipofisario".

Esto he podido demostrarlo también para otro excitante específico de la célula renal: la sangre urémica de perros nefrectomizados y recogida del corazón en el momento de morir. También en este caso el efecto obtenido no sólo depende de la dosis inyectada (A. Pi Suñer (4), "La antitoxia renal") sino asimismo del estado funcional del riñón; en un mismo riñón enervado, una sangre que primero fué oligúrica — se había inyectado líquido de Locke en sus venas — luego estimuló la diuresis — se suprimió la secreción renal por hemorra-

gia — y el efecto estimulante de la sangre urémica fué puro, sin influir sobre la presión arterial que se mantuvo a 6,5 cm. de mercurio. Si así ocurre con un excitante específico de la función renal (pero no regulador, como lo es verosíblemente la secreción interna de la hipófisis), cómo no admitirlo para la hormona hipofisaria, que probablemente ejerce el mismo efecto.

En una nota posterior a la misma Soc. de Biol. Houssay, Galán y Negrete (5) confirman que la acción farmacológica de los extractos hipofisarios varía según la especie animal. El extracto empleado (que usamos nosotros en algunas de nuestras experiencias: cocimiento al 20 por 100 en suero acidificado al 0,25 por 100 con ácido acético, de la hipófisis bovina conservada en alcohol-éter) produce, según Houssay, en inyección de 1 c. c. en las venas del perro cloralosado, primero oliguria que dura 5-30 minutos, no constante en nuestros trabajos, y luego diuresis.

Al terminar esta nota reconoce que estos extractos son diuréticos en los perros normales y también, pero en proporción mucho menor, en los que se encontraban en diuresis por la inyección intravenosa de suero fisiológico. Administrando el agua por vía gástrica e inyectando la hipófisis 1-2 horas después, se obtuvo una acción oligúrica intensa.

Según estos últimos autores, los extractos hipofisarios obran específicamente sobre los vasos y sobre las células glandulares del riñón. Los primeros se dilatan — después de un período más o menos largo de vasoconstricción, durante el cual se suprime la secreción de orina — pero la diuresis no resulta sólo de estas condiciones mecánicas de presión que aumentan el gasto sanguíneo del riñón, sino también de una excitación directa y específica de las células secretoras. Como dice Biedl y lo hemos podido comprobar repetidamente nosotros, la poliuria se produce, en algunos casos, aun faltando la hipertensión vascular, sobre todo cuando se inyecta repetidamente el extracto hipofisario que luego, a veces, produce, como se ve en alguna de nuestras gráficas, una hipotensión momentánea.

Como que en gran número de sus experiencias obtuvieron Schaefer y Hering, en lugar de la diuresis de otras veces, una disminución pasajera o sostenida en la secreción renal, aun en aquellos casos, como dice Biedl, en que las condiciones circulatorias eran favorables para una secreción abundante de orina, admitieron que la hipófisis contenía dos agentes distintos: uno excito-secretor y otro excito-inhibidor, prevaleciendo de ordinario la acción del primero.

Queda de los trabajos de Magnus, Schaefer y Hering, un hecho real: la acción diurética — pero variable — de los extractos hipofisa-

rios, y una interpretación personal, esquematizada quizá excesivamente, y simplista; la atribución a distintos elementos contenidos en la hipófisis de los distintos resultados obtenidos en cada caso, explicando cada acción por un cuerpo químico distinto. En este caso éste lo es todo y el elemento celular sobre que obra sólo responde pasivamente a sus distintos efectos.

Sin embargo, como se desprende ya de los primeros trabajos de Motzfeldt (6) y luego ha sido confirmado infinidad de veces en clínica, la acción de los extractos hipofisarios es distinta — respecto a la cantidad de orina y a su concentración en elementos sólidos — en los enfermos de poliuria, diabetes insípida — o en los individuos sanos. Según la tonalidad de la función renal, así varían también los efectos obtenidos. Del mismo modo Romme (7) ha observado que los efectos producidos por los extractos hipofisarios son muy variables y, en todos sus casos, los extractos del lóbulo posterior de la hipófisis poseían una acción oligúrica — al contrario ya de lo admitido por Magnus, Schaefer y Hering — aumentando la concentración de los cloruros de la orina. Según Hoppe Seyler (8), esta acción oligúrica — en individuos sanos y hasta en nefríticos crónicos — que se do salino de la orina, no se obtiene nunca con ningún otro preparado, lo que hace suponer la función reguladora de la diuresis de las hormonas hipofisarias. Esta misma variabilidad de resultados ha sido señalada también por V. Kouscheff y E. Schuster, quienes demostraron experimentalmente que las inyecciones de pituitrina primero aumentan y luego disminuyen la diuresis. Asimismo, según J. R. Williams (9), el efecto de los extractos hipofisarios sobre la cantidad y el tanto por ciento de sales de la orina es muy variable, como si los riñones poseyeran “una gran amplitud de función”. En un trabajo posterior (10), Motzfeldt ha demostrado que la administración — por la boca o por inyección subcutánea o intravenosa — de extractos hipofisarios disminuía la cantidad de orina en los animales de experimentación.

Del mismo modo Evans y Assinder (11) observaron un caso de infantilismo con lesión de la hipófisis y probablemente insuficiencia funcional de esta glándula, en el cual, por el contrario, la administración de extracto hipofisario ejerció una acción diurética. Esta misma variabilidad de acción la han confirmado en clínica Abrahamson y Climenko (12), reconociendo en un centenar de casos de afecciones hipofisarias que las lesiones y los trastornos funcionales de la hipófisis se manifestaban distintamente, según el estado de los riñones, produciéndose poliuria si aquéllos estaban sanos, y por el contrario re-

tención de agua en los tejidos, si eran insuficientes. Fisiológicamente lo mismo reconocen Parisot y Mathieu (13), que obtienen efectos variables según las dosis inyectadas, y Addis (14) estudiando los efectos de los extractos hipofisarios sobre el riñón, cuya orina contiene una cantidad distinta de urea, según la concentración de ésta en la sangre. Esta misma variabilidad de resultados, y por tanto la misma dificultad de explicación — incompleta todavía — la encontramos en la acción vascular de los extractos de hipófisis. Desde el trabajo fundamental de Oliver y Schaefer (15), quienes por vez primera demostraron la acción hipertensora de los extractos hipofisarios, esta acción ha sido comprobada repetidamente por numerosos investigadores, pero ya inmediatamente Howell (16), que fué también el primero en demostrar que los elementos activos estaban contenidos en el lóbulo posterior de la hipófisis, observó que una segunda inyección practicada 1/2-1 hora después de la primera no determinaba efecto alguno sobre la circulación. Luego Schaefer y Vincent (17) observaron asimismo que los efectos obtenidos con estas inyecciones repetidas eran variables, y que una segunda dosis dada en estas condiciones, en lugar de ser hipertensora producía por el contrario un descenso de la presión arterial. Siguiendo el mismo criterio con que juzgaron la variabilidad de la acción diurética de los extractos hipofisarios, también en este caso materializaron esta diversidad de acciones en una multiplicidad de agentes químicos, de efectos naturalmente opuestos: una sustancia hipertensora que determinaba el aumento de la presión arterial y otra sustancia hipotensora que hacía bajar aquélla.

También según Cyon (18), los extractos hipofisarios contienen dos distintos cuerpos activos, cuyas soluciones se pueden obtener por métodos distintos de preparación. Esta diversidad de acciones vasculares ha sido comprobada luego por Livon (19), hipertensión y bradicardia; Silvestrini (20), hipotensión; Carnier y Thaon (21), primero hipertensión con bradicardia y luego hipotensión rápida y pasajera, seguida de otra nueva hipertensión. Estos resultados han sido confirmados más tarde por Salvioli y Carraro (22), y Pal (23).

Por otra parte, según Hamburger (24), los extractos acuosos del lóbulo anterior de la hipófisis producen hipotensión, a la que en algunos casos sigue un período de hipertensión. Por el contrario, los extractos alcohólicos del lóbulo anterior y los extractos acuosos del lóbulo posterior, serían siempre hipertensores.

Como dice Biedl, la acción hipertensora de la pituitrina es siempre mucho más acusada si previamente la presión arterial es más baja o se ha hecho bajar experimentalmente por una sangría, la eventración intestinal o la peritonitis por perforación. Biedl admite

también que una segunda inyección intravenosa aplicada corto tiempo después de la primera, no sólo ya no es hipertensora, sino que, por el contrario, hace bajar por corto tiempo la presión arterial. Esta acción hipotensora — dice Biedl — se produce también aun cuando antes — lo que naturalmente aún debe favorecerla — se haya obtenido una hipertensión por inyección de adrenalina.

Por último, en una nota a la Soc. de Biol., Hallion (25), estudiando la acción de los extractos hipofisarios sobre los músculos bronquiales, observa una vez más la variabilidad de los resultados obtenidos con un mismo extracto, según las dosis empleadas; disminución de la amplitud de las oscilaciones del pulmón con dosis fuertes y, por el contrario, un aumento de amplitud con dosis pequeñas, próximas a las dosis inactivas.

He insistido brevemente sobre todos estos hechos, que demuestran la variabilidad de los efectos producidos por los extractos hipofisarios sobre diferentes funciones orgánicas, para hacer ver la complejidad de todo este problema y lo lejos que estamos todavía de una explicación completa y definitiva del mecanismo de acción de las hormonas hipofisarias.

He partido de estas premisas en mis trabajos hechos en los años 1922 y 1923 en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de Barcelona, sobre las acciones fisiológicas — principalmente diurética y vascular — de los extractos de hipófisis. En la serie de experiencias — más de veinte — los resultados han sido casi siempre demostrativos; pero la longitud desmesurada de las gráficas — algunas de más de dos metros — a consecuencia de la duración de las sesiones experimentales me ha impedido poderlas reproducir en este trabajo. Sin embargo, hoy forman parte del archivo del Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina de Zaragoza y están a disposición del que quiera consultarlas. He trabajado siempre en perros, por ser los animales más corrientemente empleados y más fáciles de obtener y prestarse mejor, por su mayor tamaño, al cateterismo ureteral.

La anestesia ha sido siempre por inyección intravenosa de cloralosa que, como es sabido, no influye tanto como otras anestésicas sobre la secreción renal. Los uréteres los he buscado en los flancos por vía transperitoneal. Introduzco en cada uno de ellos — sin hundirlas demasiado para no herir la pelvis renal — dos cánulas de plata, conectadas con dos tubos de goma que gotean sobre cierres eléctricos o tambores de Marey. Indistintamente he empleado ambos medios de transmisión. Para la inscripción de la presión arterial he empleado

una cánula de vidrio conectada con un manómetro de membrana o de mercurio.

Las primeras experiencias están hechas con extractos de hipófisis de Parke Davis o de Ibys. Luego los he preparado yo mismo según la técnica de Houssay: fijación de los pedazos de hipófisis de buey en alcohol-éter a partes iguales y luego calentados durante algunos minutos en cinco veces su volumen de suero fisiológico, al que se ha añadido 0,25 por 100 de ácido acético. Se enfría y se filtra. Las inyecciones han sido siempre en la misma vena de la pata por donde previamente se inyectó el anestésico.

#### CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> En la mayor parte de los casos, los extractos hipofisarios ejercen una acción diurética manifiesta, pero ésta acostumbra a ser siempre pasajera.

2.<sup>a</sup> Otras veces, esta acción es sustituida, y en algunos casos en un mismo animal, por una oliguria completa.

3.<sup>a</sup> Estos distintos efectos dependen, en gran parte, del estado previo de la secreción renal: la acción diurética suele acentuarse si antes estaba disminuida la secreción y, por el contrario, la acción oligúrica se hace más manifiesta cuando el riñón trabaja activamente.

4.<sup>a</sup> En muchos casos, tanto la acción diurética como la oligúrica, no guardan relación alguna con la variación de la presión arterial.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) MAGNUS y SCHAEFER: *The action of pituitary extracts upon the Kidney, J. of Physiology*, 27, p. 9.
- (2) SCHAEFER y HERING: *The action of pituitary extracts upon the Kidney, Proc. of the Royal Society*, 77, p. 571.
- (3) HOUSSAYS *Compts. rend. de la Soc. de Biol.* 11 abril, 1918.
- (4) A. PI SUÑER: *La antitoxia renal*. Barcelona, 1904.
- (5) HOUSSAY, GALÁN y NEGRETE: *Compts. rend. de la Soc. de Biol.*, 10 junio, 1920.
- (6) MOTZFELD: *Boston. M. & S. Journal*, 174.644.
- (7) ROMMES *De l'action de l'hypophyse sur les fonctions renales. Presse Médicale*, 25, 533.
- (8) HOPPE-SEYLER (G.): *Über de Beziehung des Diabetes insipidus sur hypophyse und seine Behandlung mit Hypophyseextract. Munch. m. W.* 1915. 62. 1633. 1916. 63, 47.
- (9) J. R. WILLIAMS: *Diabetes insipidus et metabolic study of the effect of pituitary administration. Endocrinology*, 1917, p. 312.
- (10) MOTZFELDT: *Journal of exp. med.* 25, 153.

- (11) EVANS J. J. y ASSINDER: *Pituitary Infantilism. Pathological Report on a case. Birmingham Med. Rev.* 1916.
- (12) ABRAHAMSON Q. y CLIMENKO (H.): *A study of one hundred cases of pituitary disease. Jour. of A. M. A.* 65, 281-282.
- (13) PARÍSOT (J.) y MATIEU (P.): *Sur la variabilité d'action des extraits hypophysaires. J. de Physiol.* 1920, 18, 1182-1193.
- (14) ADDIS, BARNETT y FOSTER: *Am. J. of Physiology.* 46, 84-89.
- (15) OLIVER y SCHAEFER: *On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs, J. of Physiology.* 18. página 277.
- (16) HOWELL: *The physiological effects of extract of pituitary body, Journ. of Exp. Med.* 3. p. 215-245.
- (17) SCHAEFER y VINCENT: *On the action of the extract of pituitary injected intravenously. J. of Physiology,* 24, p. 19 y 25. p. 87.
- (18) CYON: *Die physiologischen Herzgiften.* II parte. P. A. 73. p. 339 1898.
- (19) SIVON: *Sur le role de l'hypophyse. Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 17 jun. 1907).
- (20) SILVESTRINI: *Sulla azione dell'estrato acuosso del lobo posteriore dell'ipofisi sulla pressione sanguinea e sul cuore. Rivista critica di clinica med.* 28. 1905.
- (21) CARNIER y THAON: *Action de l'hypophyse sur la pression artérielle et le rythme cardiaque. Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 60. p. 285. 1902.
- (22) SALVIOLI y CARRARO: *Sulla fisiologia dell'ipofisi. Arch. I. sciencz. med.* 31. 1907, y *Archives italiennes de Biol.* 79, 1908.
- (23) PAL: *Ueber die Gefasswirkung des Hypophysenextraktes. W. M. W.* 1905.
- (24) HAMBURGER: *The action of extracts of the anterior lobe of the pituitary gland upon the blood pressure. A. J. of Physiology,* 26. N. 1. p. 178.
- (25) L. HALLION: *Compts rend. de la Soc. de Biol.* 16 dic. 1920.

Publicado en CLÍNICA Y LABORATORIO, Zaragoza, 1924, tomo IV, p. 5.