

## ESTUDIO SOBRE EL ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE LAS ISLAS DE LANGERHANS EN EL EMBRIÓN HUMANO EN RELACIÓN CON LA DESAPARICIÓN DE LOS FENÓMENOS AUTOTÓXICOS GRAVÍDICOS <sup>(1)</sup>

por el doctor

**JUAN RUSCA VILARDELL**

de Barcelona

Toda tesis tiene su historia. La de la presente es sumamente sencilla; la ocasionó un hecho de observación diaria según nuestra experiencia de tocólogos, y es, que los síntomas de autointoxicación gravídica caracterizados por náuseas, vértigos, sialorrea y especialmente por vómitos que sufren la mayoría de las embarazadas en sus primeros meses, suelen desaparecer o se aminoran considerablemente de los tres a los cuatro meses del mismo.

Esto sugiere la idea de un cambio fisiológico en la madre durante el estado gravídico en el sentido de favorecer la desaparición de dicha autointoxicación.

¿Se pregunta ahora cuál es la causa de ese cambio fisiológico? ¿Está él relacionado con la presencia del fruto y acaso en relación de casualidad?

He aquí un punto que nos ha preocupado mucho y nos ha movido a buscar la causa de este fenómeno. De momento se nos ofrece que siendo los mentados trastornos debidos a algún tóxico incumbe al glucógeno hepático su destrucción, puesto que según G. H. ROGER prosiguiendo las experiencias de P. HEGER sobre la función antitóxica del hígado, estableció en 1887 que "existe paralelismo entre la energía de esta acción y la función glucogénica medida por la riqueza del órgano en glucógeno" (GLEY) (2) y como según los descubrimientos modernos la inyección de insulina en el animal sin páncreas enriquece su hígado en glucógeno (3) al estudio del páncreas y especialmente a las islas de Langerhans de éste nos hemos de dirigir para interpretar los cambios fisiológicos antes mencionados.

La segunda pregunta nos la podemos explicar de dos maneras, o admitiendo que la presencia del fruto influye en el páncreas de la madre, o que el páncreas del mismo feto libera a la sangre de la madre el contingente hormonal que supla el defecto del páncreas materno.

Como la primera suposición es difícil de averiguar nos ha parecido que por lo menos podríamos investigar la otra que quizás sea la más probable.

Esto exige un estudio embriológico de los estadios evolutivos del páncreas y señaladamente de las islas de Langerhans en embriones humanos; es de suponer que de ser verdad nuestra suposición han de coincidir dos cosas: el mejoramiento de la madre y la actividad endocrina del páncreas del embrión o feto. Para ello es preciso averiguar cuándo están formadas estas islas de Langerhans y su actividad; éste es el motivo que me indujo a emprender en el Laboratorio Biológico de Sarriá bajo la dirección del P. Pujiula, a quien doy las más expresivas gracias por su ayuda, un estudio embriológico de investigación que pudiera servir para nuestra tesis que hoy someto al beneplácito de tan digno Tribunal.

Dado que no pudiese resolver los puntos que esta oscura cuestión supone, por lo menos quedaré satisfecho si logro poder aportar mi óbolo en orden a resolver este problema.

La idea nos sonrió desde un principio, pero casi desfallecíamos ante la dificultad de llegar al término, por razón del material. Si se tratase de averiguar ésta en los animales, la cosa sería más viable, porque el material está en nuestras manos como y cuando queremos; pero tratándose del fruto humano, quedamos siempre a la ventura de lo que puede llegar a nuestras manos. Pues en esta materia nos hemos de abandonar al material fruto de abortos espontáneos. Ya se deja entender, el gran inconveniente que tiene semejante material, sobre todo llegando a nuestro poder de cualquier modo sin haber aplicado ningún plan técnico para su estudio embriológico. El mal se acentúa más si se tiene en cuenta que los embriones o fetos abortados suelen estar muertos desde mucho tiempo. Esto ofrece una serie de dificultades al investigador para sacar de su estudio conclusiones del todo verídicas.

Así y todo nos lanzamos por ese camino aprovechando el material que como tocólogos hemos podido recoger.

(1) Tesis de Doctorado.

(2) GLEY (E). *Traité élémentaire de Physiologie*. 1919. *Second fascicule*, pag. 638, Paris.

(3) M. JACOT. *Clicogéne Adrenaline et insuline*, pag. 154, Paris, 1926.



## II

## MATERIAL Y TECNICA

Un estudio completo del tema que nos hemos propuesto resolver exigiría una serie completa de embriones para seguir la evolución del páncreas desde un principio para dar con toda precisión con el momento de la aparición de las islas de Langerhans. No pudiendo ésta ser por razones fáciles de alcanzar, nos hemos ceñido a estudiar embriones de distintas edades con el fin de que por lo menos pudiésemos rastrear el modo de la formación y desarrollo del páncreas con sus islas. Para lo cual es suficiente tomar estadios no precisamente iniciales de la formación de esta glándula; pues es cosa indubitable que las islas de Langerhans no se forman desde un principio sino en estadios en que esta glándula tiene muy avanzada su parte de secreción externa. Así, pues, nos hemos fijado en una serie formada por seis embriones, siendo el primero de dos meses, el segundo de dos meses y medio, el tercero de tres meses, el cuarto de tres a cuatro meses, el quinto de cuatro meses y el sexto de cuatro meses y medio.

En cuanto a la técnica, hemos de acentuar desde un principio que la fijación de estos embriones fué necesariamente muy imperfecta, porque las familias, no entendiendo nada de estos estudios, se contentaron con echar el material en alcohol ordinario. Y si bien sujetamos alguno que otro embrión a una fijación subsidiaria en el Laboratorio Biológico de Sarriá, donde como ya hemos dicho, hicimos estos estudios embriológicos, todavía no ofrecía ésta toda la seguridad deseada, porque se llegaba tarde a un material de suyo alterado desde un principio y luego mal fijado.

Prescindiendo, pues, de este primer paso técnico, que dicho de pasada, es substancial para el estudio, hicimos inclusión del material en parafina para poder obtener series completas de cortes microtómicos. Cuando el embrión era pequeño lo incluimos íntegro en un bloque de parafina; cuando era bastante grande nos contentábamos con incluir la región abdominal o el paquete de las vísceras de esta región separando el hígado que es muy notable en estos estadios.

La tinción de los cortes fué constantemente la doble tinción de la hematoxilina de Delafield y eosina. No aplicamos otras técnicas de tinción por juzgarlas innecesarias para el fin que pretendíamos; pues la doble tinción mencionada es más que suficiente para revelarnos en el páncreas la parte de secreción externa y la parte de secreción interna, que son las islas en cuestión.

Por lo demás, esta doble tinción es la usada en los Laboratorios a todo pasto, diríamos, para estudios histológicos o histoquímicos. Antes de empezar la descripción de los estadios por nosotros estudiados, será bueno nos orientemos brevemente sobre el origen y desarrollo organogenético del páncreas. Sabido es que esta importantísima glándula se deriva directamente del duodeno por una evaginación que sufre éste en su pared dorsal, evaginación que crece y se desarrolla en el me-

sentario correspondiente. Pero además de este origen directo del duodeno en la región dorsal, se ha observado otro doble origen en la región ventral, si bien esta derivación más que directamente del duodeno es del comenzamiento del esbozo del hígado. Este doble origen se convierte más tarde en uno sólo, sea porque el otro se invierte en tejido hepático sea que desaparezca del todo, lo cierto es, que sólo el esbozo derecho es el que se conserva y desarrolla de momento en el mesenterio ventral.

A éste que podríamos llamar el primer estadio, se sigue otro que podemos llamar de la fusión de los dos esbozos persistentes dorsal y ventral. La fusión está relacionada con los movimientos del estómago alrededor de su eje sagital, movimientos que interesan los tramos del tubo digestivo unidos con él; desde luego el esófago con los nervios vagos que corren a sus lados y el duodeno que se dirige hacia la derecha y región dorsal. Esto seguramente que favorece el crecimiento del mesenterio ventral, dirigiéndose hacia arriba por el lado derecho del duodeno hasta encontrar el esbozo pancreático dorsal. La fusión es fácil de comprender una vez soldado el mesenterio ventral con el dorsal.

Esta descripción supone evidentemente la existencia de dos conductos, al menos al principio, el dorsal conocido en anatomía con el nombre de conducto de SAN-TORINI; y el ventral, denominado de WIRSUNG. Estos dos conductos pueden conservarse definitivamente como en el cerdo y en el perro; o bien reducirse a uno solo que unas veces es el dorsal como en el becerro y en el cerdo y otros el ventral como sucede en la oveja y en el hombre. Esto supone una comunicación previa entre los dos conductos antes de desaparecer uno de ellos. Esta comunicación la establece una anastomosis que se origina muy al principio de la organogénesis del páncreas.

El esbozo pancreático resultado de la fusión de la parte ventral y dorsal continúa su crecimiento y desarrollo dentro del mesenterio, que cae principalmente detrás del estómago y diferencia histológicamente sus partes secretoras, esto es, la secreción externa e interna. Descendiendo de estos datos generales a los particulares del embrión humano haremos notar que los primeros autores que indicaron en él el doble origen ventral y dorsal fué PHISALIX, ZIMMERMANN, HAMBURGER y SWAEN. Pero el que describió minuciosamente el esbozo ventral en el embrión humano de la cuarta semana y de una longitud de 4,7 mm. de línea dorsal fué JANKELOWITZ. Según este autor son también en el embrión humano dos los esbozos ventrales, cuya historia ya hemos brevemente tocado en las líneas precedentes.

Por lo que toca a la histogénesis del páncreas no existen muchos datos. El que principalmente investigó este punto en teleosteos y en el embrión de oveja fué LAGUESSE. No es exactamente igual esta histogénesis en los peces y en los mamíferos, a juzgar por los datos de este autor. Dejando los peces, porque aquí nos interesan menos, nos fijaremos en lo observado por este autor en el embrión de oveja. El esbozo del páncreas iría creciendo y desarrollándose bajo la forma de cordones y gemmaciones sólidas, los cuales se ahuecarían después,



resultando los conductos de distinto orden. En estos conductos ha observado algunas células más oscuras, las cuales darían origen a gemmaciones transformables luego en vesículas secretoras. Además, observó gemmaciones en la parte externa de los tubos, que interpretó como esbozo de las islas de Langerhans. Estos esbozos se desprenderían y quedaría un tejido intertubular rodeado de vasos sanguíneos como preparando el terreno para la secreción interna; si bien este autor acaso no lograría entonces ver la alta significación que los modernos autores atribuyen a estas islas.

III

DESCRIPCION DE DATOS

A.—*Embrión de dos meses*

Comenzaremos la descripción de datos, como es natural, por el embrión más joven que hemos estudiado; embrión de dos meses. Su desarrollo general, determinado por el estado evolutivo de los ojos es tal, que éstos tienen ya bien formada la cavidad interna ocular, su cristalino, la córnea y empezada la formación de los párpados. El oído tiene ya bien separadas sus distintas partes, si bien en estado evolutivo en orden a la formación de sus órganos específicos. Las extremidades tienen ya manifiestamente el esbozo de los cinco dedos de las manos y pies.

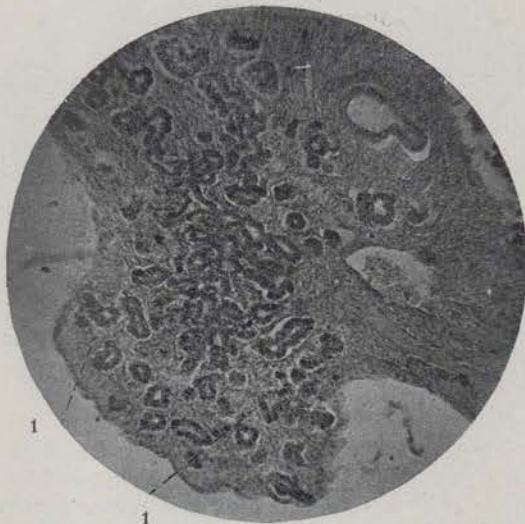


Fig. 1  
1 Páncreas

Por lo que toca a la cuestión objeto de nuestro trabajo que es la organogénesis del páncreas para sorprender el origen y desarrollo de las islas de Langerhans, podemos decir que en este estadio el mesenteric dorsal del duodeno ofrece un campo bastante notable en que se desarrolla y expansiona esta glándula. (Figura 1.) En todas partes pululan las gemmaciones de aspecto dicotómico unidas a tubos más o menos anchos con-

forme a la distancia mayor o menor de estas yemas. Llamamos la atención sobre este dato porque nos ha de orientar para saber la parte que corresponde a la secreción externa del páncreas y qué parte a la secreción interna; pues la primera se caracteriza por tener sus conductos de desagüe o excretorios con una luz bien formada y constante, al paso que la otra no tiene canal alguno excretor sino que sus productos han de pasar

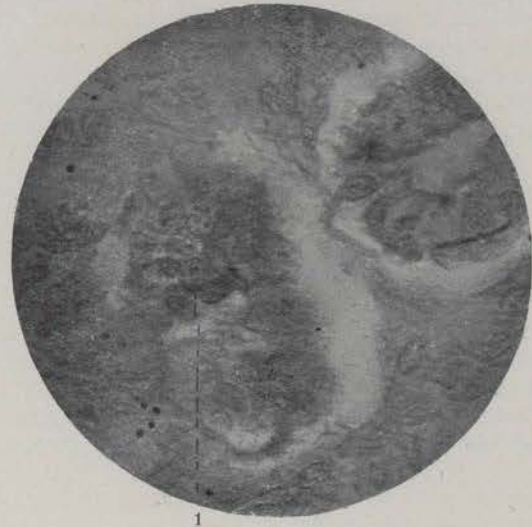


Fig. 2  
1 Isla de Langerhans?

por ósmosis a los capilares y por su medio a la corriente sanguínea. Este es el criterio que nos guiará en todo ese trabajo para descifrar e interpretar las formaciones que nos interesan.

En el estadio de dos meses que describimos no hallamos con certeza algún esbozo claro de las islas de Langerhans. Sin embargo, creemos con mucha probabilidad que ciertos grupos celulares que no parece sean verdaderas yemas pueden ser un mero esbozo de alguna de estas islas, fácilmente confundibles con alguna gemmación de la parte de secreción externa. Sobre todo en una región estudiada, creemos ver un esbozo bastante caracterizado de estas islas, en efecto; en la preparación quinta, segunda fila de cortes y corte quinto se ve un conjunto de células con núcleo algo más claro, no formando ni tubo ni yema demostrable alguna (figura 2), lo que acabamos de indicar de las células con núcleo más claro, nos parece un dato digno de atención, porque las islas de Langerhans resaltan notablemente en medio del tejido ordinario del páncreas adulto, no sólo por su irregularidad sin formar pared alguna de algún tubo, sino que también por su aspecto claro (figura 3) (A. B.).

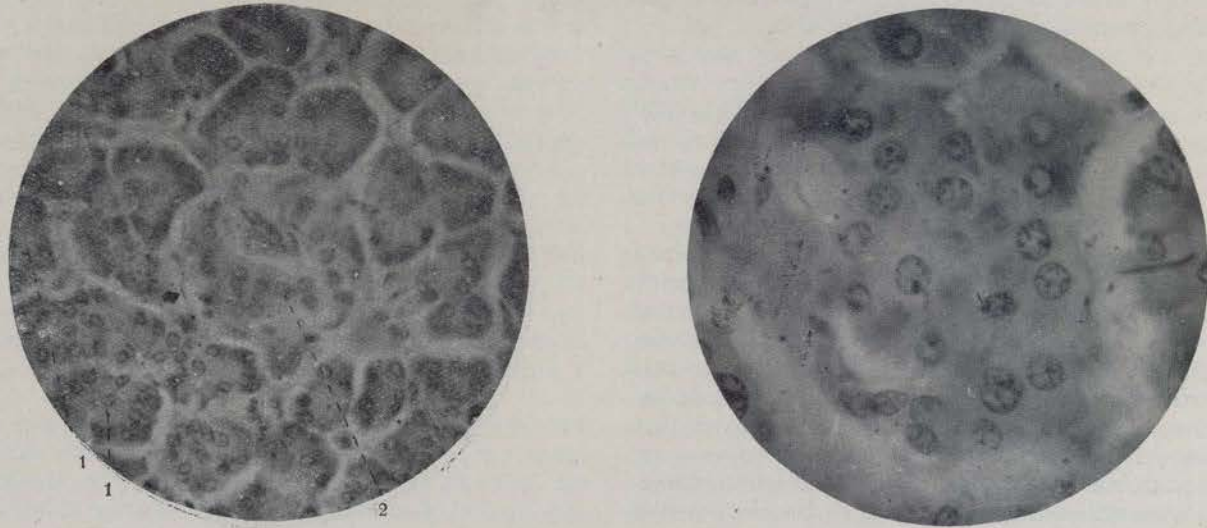
B.—*Embrión de dos meses y medio.*

La serie del embrión de dos meses y medio no fué completa de todo el embrión, sino que para ahorrar tiempo nos contentamos con la mitad del cuerpo (segmento superior) donde habíamos de encontrar el campo de nuestra investigación. Así, para orientar sobre el



estado evolutivo del embrión nos contentaremos con indicar que el estómago había en gran parte verificado ya sus movimientos y el duodeno caía ya hacia la parte dorsal con su mesenterio, conteniendo el páncreas en un estado bastante adelantado en su evolución. Los cortes que más se prestaron a nuestro estudio pasaban tangencialmente por la cara superior del estómago hasta su región media (figura 4).

por sus núcleos relativamente grandes, claros, que se encuentran no en unión con los tubos mismos, sino aislados de ellos, al menos al parecer, y ocupan por consiguiente un espacio intertubular. También estos aglomeramientos de células se podrían tomar como islas de Langerhans, máxime cuando el protoplasma de estas células se ve con muchas granulaciones, que suele ser el carácter con que distinguimos las células secre-



1 Alvéolos Pancreáticos.—2 Isla de Langerhans.

Fig. 5  
Páncreas adulto

A gran aumento.

Viniendo ya al estudio de nuestra glándula se la ve en perfecto crecimiento y desarrollo, constituyendo un sistema de tubos ramificados en cuyo extremo se ven aún las yemas de crecimiento que en general resaltan por un gran número de células que se tiñen fuertemente por la hematoxilina de Delafield hasta el punto de no permitir ver su contenido interno (figura 5). Estas células aunque formen casi toda la yema terminal, todavía no son exclusivas de ella, sino que se las encuentra en pequeño número también en las paredes de los tubos. Estos muestran una luz muy bien formada limitada por una cutícula continua que recorre todo el tubo y es el límite interno del epitelio del mismo.

El epitelio de estos tubos es en general uniestratificado (figura 5), porque aunque en muchos trayectos se ven más de una capa de células, todavía consideramos ésta como debido a un aflojamiento del epitelio saliendo muchas células de la línea correspondiente. (No se olvide que tratamos de material humano con las imperfecciones que hemos apuntado al principio.)

Por lo que respecta a las islas de Langerhans, no dejan de encontrarse muchos puntos de los tubos antes mencionados, en que parecen que el epitelio está como deshecho derivándose de ellos varias células de núcleo más claro, algo redondo, que sugieren la idea de islas de Langerhans en formación (figura 6).

Aparte de esto, llama un poco la atención en este estadio ver amontonamientos de células, distinguibles

toras (figura 7). Además, nos damos cuenta que en el caso que representamos en la figura se halla el montón de células en un sitio más vascularizado. Todo lo cual parece indicar la naturaleza endocrina de las células que nos ocupan.

En las siguientes preparaciones se pueden seguir los distintos campos que ocupa el páncreas en el mesenterio, y además, la unión del meso o parte de él, con la región ventral del duodeno yendo a buscar el conducto colédoco con el que penetrará dentro de aquél (figura 8).

#### C.—Embrión de tres meses

En la serie anterior pudimos seccionar la parte posterior del cuerpo en cortes perfectamente seriados. En el presente embrión por ser muy crecido ya no era fácil incluir íntegro ni todo el embrión ni aún la parte posterior del cuerpo, sino que nos hubimos de contentar con sacar el paquete intestinal e incluirlo solo en parafina. De este paquete sí que se hizo serie continua para coger el objeto de nuestro estudio o sea el páncreas en activo desarrollo.

No damos datos especiales sobre el estado general del desarrollo del embrión de esta serie, por no haber aprovechado más, como ya hemos dicho, que el paquete intestinal; sólo indicaremos que medía de diez a doce centímetros de longitud.

Es cosa sabida que en la investigación no siempre



se presentan las cosas tan favorable como uno desearía. Esto nos ha sucedido, especialmente en esta serie, por razones ya indicadas al principio de este trabajo. Nos hubimos de fiar de un material que cayó en nuestras manos sin poderlo nosotros fijar a nuestro gusto. Tampoco sabemos bien la historia del aborto de que fué fruto. Lo cierto es, que no recibió bien la tinción ofreciendo un aspecto homogéneo bajo este concepto. Así que no habiendo definición en los elementos histológicos se hacía muy difícil la interpretación. A esto se añade que el material estaba muy deshecho interiormente, de modo que no ofrecía garantías de poder sacar de él datos científicos fehacientes y seguros. Pero como no teníamos a nuestra disposición otro embrión del mismo tiempo que le pudiese sustituir, no hubo más remedio que estudiarlo tal como venía, sacando más por adivinación que por observación directa lo que podía hacer a nuestro caso.

El páncreas presentaba un aspecto a mayor desarrollo, como es natural, dentro del mesenterio; pero apenas se veían canales y las yemas en desarrollo difícilmente mostraban alguna luz. Además, parecía que habían entrado en una desgranación, apareciendo como fragmentos acá y acullá, era difícilísimo distinguir en estas circunstancias la parte secretora externa de la secretora interna, esto es, de las islas de Langerhans, sólo

porque en este estadio de tres meses habíamos de haber encontrado mucho más desarrollada que en el estadio anterior, tanto la parte de páncreas secretora externa como la secretora interna.

Así que los datos cito-histológicos no pueden fundamentar aquí, como queda indicado, alguna especial conclusión científica.

D.—*Embrión de tres a cuatro meses*

La serie de tres a cuatro meses se hizo separando del embrión el paquete intestinal como en el anterior. No es esta serie tampoco del todo irreprochable respecto del buen estado del material y quizás también de la fijación primera. Así y todo, ha resultado un material no sólo pasable, sino también muy fructuoso e instructivo para nuestro estudio.

Desde luego se ven en distintos puntos montones de células cuyos núcleos algo más claros, redondos, hacen sospechar en seguida si son las islas de Langerhans objeto de nuestro estudio. Efectivamente en la preparación 27, fila segunda, corte penúltimo, se ve uno de estos montones celulares (figura 10), en el cual enfocando distintos planos no podemos dar con ninguna cavidad central ni rastro de ella. Por otro lado se ven alrededor o en la vecindad de este aglomeramiento, vasos sanguíneos sobre todo capilares, cuya relación con

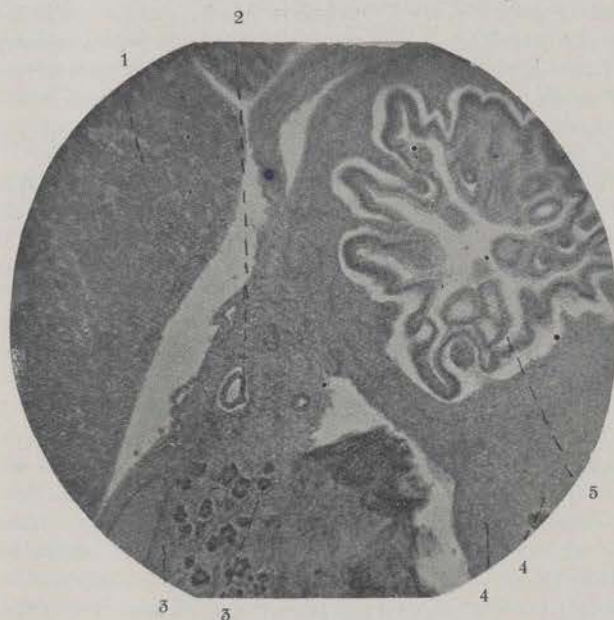


Fig. 4

1 Hígado.—2 Conducto de Wirsung.—3 Páncreas.—4 Pared del estómago.  
5 Duodeno.

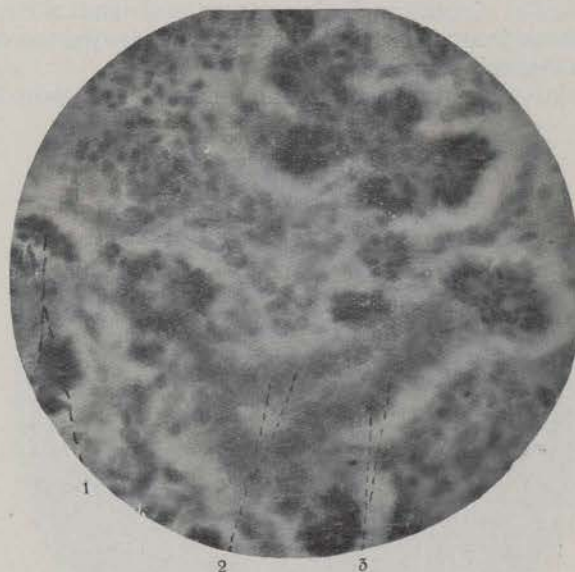


Fig. 5

1 Yemas.—2 Núcleos claros.—3 Núcleos oscuros.

en casos excepcionales se ven lagunitas de un color más claro, rodeadas más o menos de cordones epiteliales; cordones que supusimos ser la parte de páncreas de secreción externa (figura 9), al paso que la lagunita misma sería la isla de Langerhans. No tenían las células de la isla más caracteres que el ser sus núcleos de sus células más claros. Si son realmente islas de Langerhans también ellas han entrado en degeneración,

las células que baña parece indiscutible en orden a darles alimentación y recibir de ellos la secreción interna que le suponemos. Verdad es que no están en inmediato contacto con este pelotón de células las tiras pancreáticas o de secreción externa. Pero esto no es sino efecto de alguna transformación que puede haber sufrido el tejido patológico que ya hemos indicado al decir que el material no era del todo irreprochable.



Esta misma imagen se repite en varios otros cortes. Por de pronto se ve otra imagen en la preparación 26, fila segunda, antepenúltimo corte, y así en otros muchos cortes de las preparaciones 28, 29 y 30, con la

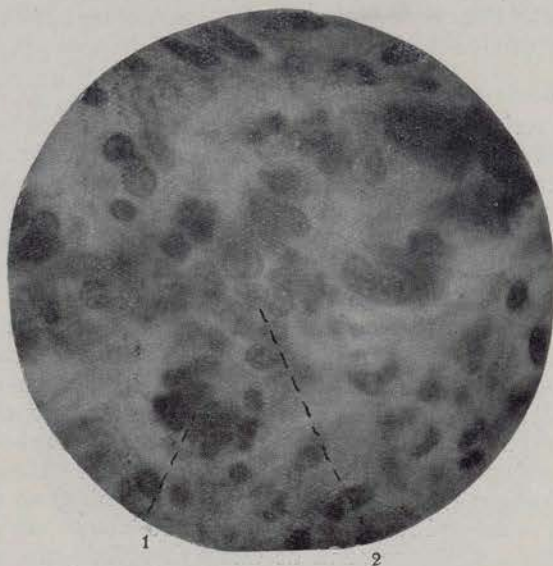


Fig. 6  
1 Yema.—2 Isla de Langerhans.

particular circunstancia de estar estos acumulamientos celulares junto a las tiras o cordones pancreáticos con tubo central (figura 11).

Sobre otro punto interesante hemos de llamar la

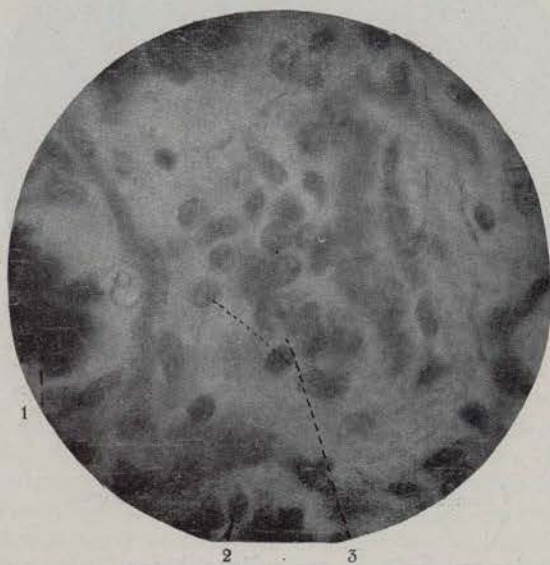


Fig. 7  
1 Yema.—2 Término de un tubo.—3 Isla de Langerhans.

atención en esta serie y en el estadio del desarrollo del páncreas que supone, y es que en muchas de estas islas se ven las células bastante limitadas unas de otras no sólo cuanto al núcleo sino también cuanto al proto-

plasma: lo cual no sucedía en los estadios precedentes, por nosotros estudiados; ora fuese por defecto del mismo material alterado, ora por algún defecto técnico (figuras 12 y 13).

Pero no es esto aún lo que más nos ha sorprendido agradablemente, sino la presencia de finas granulaciones protoplásmicas (figura 13, dibujo), que se tiñen de un color rojo pálido por la eosina. Comparando las células de estas islas con las de los tubos pancreáticos y sus yemas terminales, se observa una gran diferencia en esta parte, no sólo por la forma de las células, sino también por su protoplasma, que carece de granulaciones o por lo menos resaltan muy poco, y desde luego, no resaltan ni con mucho como las granulaciones de las células de las islas de Langerhans. Nótese que al hablar del páncreas como glándula de secreción externa en el estadio que describimos, nos abstenemos de hablar de vesículas o alvéolos y sólo usamos la expresión yemas terminales. Porque nos llevamos la impresión de que en este estadio no hay todavía vesículas definitivas, sino sólo gemmaciones de los tubos para originar nuevos tubos y quizás también ya vesículas terminales; pero de hecho repetimos, éstas no están formadas de un modo definitivo, según nuestro parecer. Induce a creer que es así la circunstancia de que esos tubos yemas no ocupan todo el conjuntivo del lugar de formación, o para expresarnos mejor, quedan grandes espacios conjuntivos entre los tubos pancreáticos y entre las yemas terminales; al paso que cuando el páncreas está bien desarrollado ocupa todo el interior del mesenterio reduciendo el conjuntivo a delgadas envolturas de los globulillos pancreáticos y a una insignificante porción que rellena los espacios intervesiculares.

Volviendo a nuestro propósito podemos afirmar que lo dicho acerca de las islas de Langerhans con sus células bastante limitadas y su protoplasma, rico en granulaciones, se repite en muchas partes de la serie que estudiamos y si no ponemos más figuras es porque juzgamos suficientemente ilustrado este punto con una microfotografía y un dibujo a mano (figuras 12 y 13)

#### E.—Embrión de cuatro meses

En todas las descripciones de los embriones anteriores hemos hecho notar siempre el imperfecto estado del material de nuestro estudio, esto está más o menos pronunciado según la serie; el de tres meses según vimos era uno de éstos. El que vamos a describir ahora es también de la misma categoría. Por consiguiente se ha de proceder con cierta reserva al afirmar las cosas. También aquí hicimos serie solamente del paquete intestinal porque el embrión o feto era bastante crecido y por consiguiente era muy difícil hacer serie de todo él.

Al estudiar los cortes de esta serie vimos, no sin mucho dolor que el material era más que patológico, alterado por razón de que el embrión estaría muerto de muchos días ya en el claustro materno. La tinción resultó sumamente pálida sin contraste en las diferentes formaciones o tejidos. A primera vista y vistos los cortes con pequeño aumento podría uno figurarse que está en presencia de la substancia cortical del riñón (figura



14 de conjunto) y cuyos corpúsculos de Malpigio se hallasen distribuidos de un modo más o menos regular. Para estudiar esta imagen con un fuerte aumento pudimos cerciorarnos que aquella especie de glomérulos de Malpigio correspondían a las yemas terminales del páncreas en desarrollo. Cada una de estas yemas afecta la forma de una mórula encerrada dentro de una cápsula conjuntiva (figura 15, con fuerte aumento); lo cual acababa de dar el aspecto de un corpúsculo de Malpigio, compuesto, como es sabido, del glomérulo y de la cápsula de Bowman.

No hay por qué decir que apenas se puede hacer ningún estudio histo-citológico. En las yemas no se descubre ninguna cavidad; parece que las células que la forman están aflojadas o como en vías de disociarse. No obstante, se observa aquí y allí algunos cordones celulares que dejan entrever alguna luz: son regularmente los pequeños conductillos que unen las yemas con tubos de mayor calibre. Estos tubos mayores han conservado aún sus paredes epiteliales.

Naturalmente, nuestro primer cuidado en el estudio histológico fué buscar en seguida islas de Langerhans que en este estadio evolutivo debían estar mucho más desarrolladas que en el interior y desde luego que del inmediato anterior. Pero dado el estado general del material sólo con cierta salvedad nos atrevemos a señalar algún punto probable como islas de Langerhans. En todo caso sugiere sospechas de residuos de estas islas la presencia de algunos núcleos que parecen tener la misma textura de los que forman las mencionadas islas de Langerhans (figura 15).

F.—*Embrión de cuatro meses y medio*

Si de los embriones de algunas series anteriores no estudiamos más que el paquete intestinal por lo muy crecido que estaba ya su cuerpo, mucho más lo hubimos de hacer en el que nos ocupa por ser su cuerpo mucho mayor. Llamamos la atención sobre el estado del material que dejaba mucho que desear. Describiendo pues los cortes, haremos notar desde luego que nos sorprendió notablemente la presencia en el mesenterio de un cuerpo bastante grande de forma redonda u ovoidal (figura 16) que de momento nos pareció sería el bazo, pero examinando su estructura nos inclinamos a ver en él tejido pancreático. Este cuerpo se hallaba en la mayoría de los cortes; estaba limitado alrededor por una cápsula integrante del lecho conjuntivo como formando nido, esta cápsula estaba revestida de una especie de epitelio algo deshecho que muy bien podría ser un residuo del mismo cuerpo arrancado de él por los reactivos al contraerse el conjuntivo. Antes de tratar de detalles o pormenores histo-citológicos llamaremos la atención sobre la circunstancia de no encontrar páncreas en la forma ordinaria en ningún corte de los estudiados. Esto nos ha inclinado cada vez más a admitir que se trataba aquí de alguna anomalía en la formación del páncreas, el cual al originarse y desarrollarse lo haría sólo en un campo muy reducido y produciendo ese cuerpo que por carecer casi por completo de conjuntivo intralobular ha adquirido el aspecto de bazo; pero estudiado con ma-

yor aumento en sus detalles presenta cordones o conductos celulares que arguyen no tener que ver nada con el bazo.

Tocando ahora algunos pormenores acerca de su es-

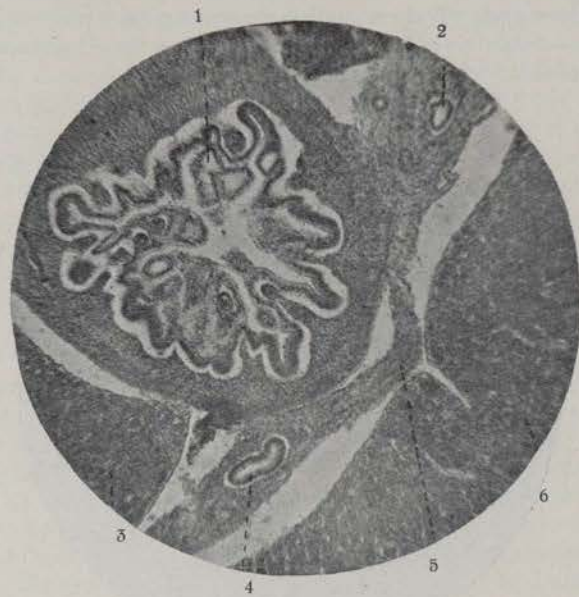


Fig. 8

1 Duodeno.—2 Conducto Wirsung.—3 Hígado.—4 Colédoco.—5 Comunicación de los mesenterios.—6 Hígado.

tructura, podemos indicar que las células que constituyen los antes mencionados cordones o conductos se presentan como de un epitelio aflojado y medio des-

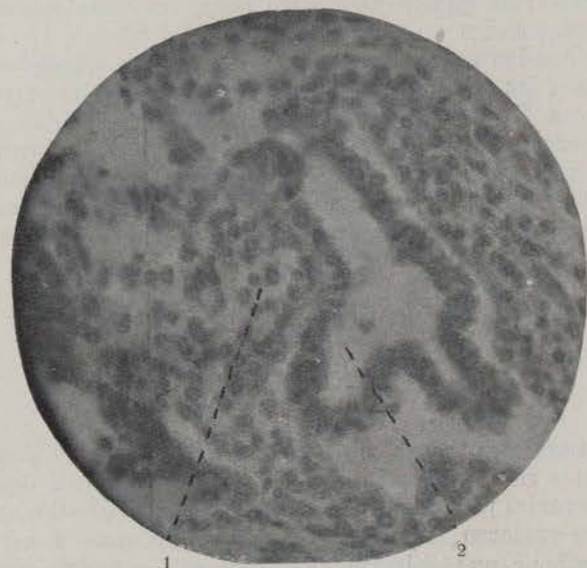


Fig. 9

1 Isla de Langerhans?—2 Tubo pancreático.

hecho, razón por la cual no se ve claro si son tubos obsecados o cordones sólidos. De estas células nos ha llamado la atención el estado de sus núcleos. Estos resaltan mucho; su cromatina se tiñe en unos fuerte-



mente, en otros pálidamente más aún los grumos cromáticos de aquéllas se pronuncian mucho en la parte periférica del núcleo formando salientes que comunican a la superficie del núcleo un aspecto irregular granujiento, algo así como si dicha superficie estuviese pulverizada. Todo nos dice que las células de los núcleos están no sólo en diversos estados fisiológicos sino también y principalmente patológicos.

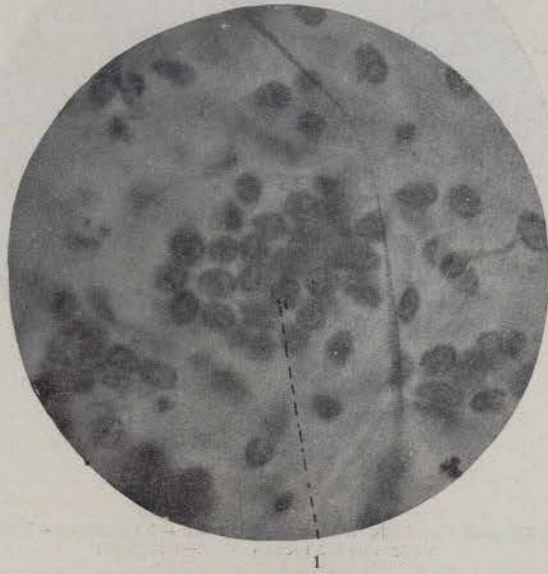


Fig. 10  
1 Isla de Langerhans.

En cuanto a las islas de Langerhans no podemos decir más que lo siguiente: entre las tiras celulares mencionadas se hallan unos campitos (figura 17) que se pueden conceputar como islas de Langerhans sujetas a las mismas causas patológicas que todo el páncreas. Decimos patológicas porque acaso todo lo que llevamos dicho de este embrión no se debe precisamente a un descuido de fijación sino a una verdadera alteración de él antes o después de muerto, acarreada por alguna causa o agente patológico que lo mataría y sería causa del aborto.

#### IV

#### CUESTIONES

Los datos recogidos en nuestras observaciones y descritos en los párrafos anteriores nos obligan a discutir varios puntos y a resolver cuestiones que ellos mismos sugieren. Pero antes que otra cosa queremos responder a una objeción tácita que se nos podría hacer diciéndonos por qué no hemos estudiado estadios más precoces, si intentábamos sorprender el origen de las islas de Langerhans. Se contesta pues que en primer lugar no siempre está en nuestras manos el dar con material que responda a todos los estadios que se pudieran estudiar, tratándose del hombre en que uno ha de estar siempre a la ventura del material que se pue-

de obtener en esta materia. Con todo hemos de confesar que nos preocupamos menos de los estadios anteriores a los por nosotros estudiados porque creímos desde un principio que las islas de Langerhans pancreáticas, objeto de nuestras pesquisas, no se originaban tan de pronto como los datos descritos han confirmado a posteriori. En todo caso siempre halagamos la idea de buscar estadios más jóvenes, dado que el

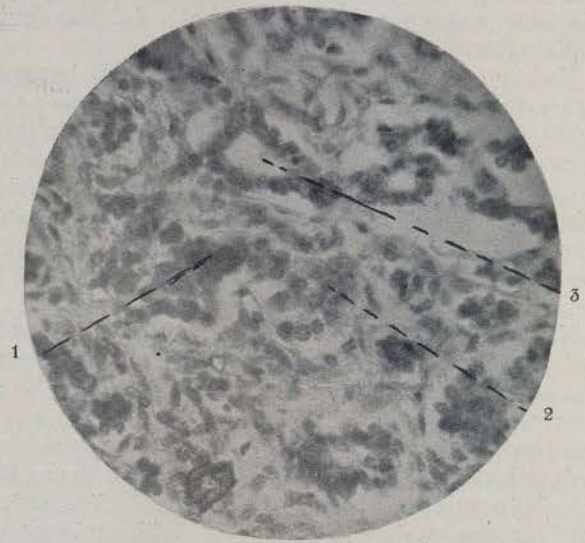


Fig. 11  
1 Yema.—2 Isla de Langerhans.—3 Tubo.

material que teníamos a nuestra disposición no hubiese suministrado los datos críticos que nos interesaban.

Dicho esto se puede preguntar: primero, ¿de dónde se origina el material que constituye luego las islas de Langerhans?, y segundo, ¿en qué tiempo aparece?

Respecto a la primera cuestión parece que a nadie se le habrá ofrecido duda sobre lo que se admite ordinariamente, a saber, que los mismos tubos germinales y gemíferos del páncreas en evolución o desarrollo diferencian células con destino a la formación de las dos glándulas, la exocrina y la endocrina. Las figuras esquemáticas que trae Laguessé no dejan duda acerca el particular. En una de estas figuras (figura 18) se ven efectivamente que al lado de los tubos aparecen según él esquematiza unas yemas totalmente sólidas con células mucho más oscuras que serían según dice los esbozos de las islas de Langerhans.

De estas yemas dibuja unas más adelantadas que otras e incluso señala en el mismo epitelio uniestratificado unos puntos más oscuros que suponemos representan el primer paso de la formación de dichas yemas que más tarde se desprenderán, según él, para emplazarse en el tejido interlobular y constituir las islas de Langerhans. Estas yemas sólidas y oscuras contrastan en la figura, con otras cuyas células son claras y por la parte interna de ellas se inicia inmediatamente un divertículo que indica el conducto inicial o de una nueva porción de glándula o como supone



dicho autor la vesícula definitiva de secreción externa.

Nosotros no hemos podido dar en nuestro material con esas yemas, al menos en el sentido de ver células oscuras que no fuesen indicio de estar en presencia de un esbozo de alguna isla de Langerhans. Más bien creemos deber interpretar como esbozo de dichas islas unas células como aflojadas del epitelio y cuyos núcleos eran más claros (figura 2) que los que constituían las yemas terminales de los tubos del páncreas en desarrollo. Estas yemas más oscuras suponemos que son las destinadas a continuar el crecimiento del tubo o a formar definitivamente las vesículas terminales exocrinas.

Verdad es que nuestro material, como tantas veces hemos repetido, dejaba algo o mucho que desear por causa de estar o algo alterado o mal fijado. Por esto no seremos tan categóricos en afirmar las cosas; pero no dejaremos de advertir que en todo caso la diferente tinción de unos elementos y otros supone evidentemente distinto carácter fisiológico en los mismos.

Según estos datos pues sería el origen de las islas la pared de los tubos pancreáticos en puntos donde las células se desprenderían en masa o en forma de yema del epitelio y su aspecto sería más claro que el de las yemas exocrinas terminales o continuadores del crecimiento de los cordones pancreáticos. La razón de tomar como carácter de los elementos que han de constituir las islas de Langerhans su naturaleza más clara

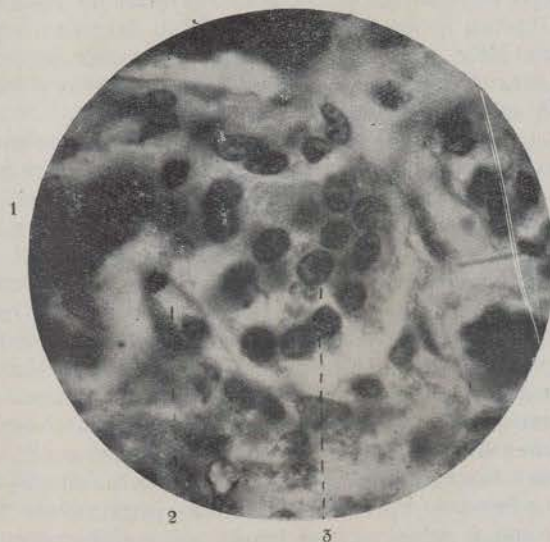


Fig. 12  
1 Yemas.—2 Capilar.—3 Isla de Langerhans.

obedece al aspecto que presentan los elementos en la isla ya formada y adulta.

Antes de terminar esta cuestión queremos brevemente discutir las imágenes encontradas en la segunda serie del embrión de dos meses y medio. Efectivamente, hemos dicho más arriba que en este estadio habíamos dado con unos campitos intertubulares que sugerían inmediatamente la idea de ser islas de Langerhans (fi-

gura 7) por una aglomeración de células pero aisladas de los tubos. Como tratamos de un estadio relativamente joven y no verse la unión de estas células con las paredes de los tubos pancreáticos, se podría sospechar si se origina no de dichas paredes sino más bien in situ, y por consiguiente las islas de Langerhans no serían entonces de origen pancreático.

La imagen se ha de interpretar en favor de lo que llevamos dicho acerca del origen de dichas islas derivadas de los tubos pancreáticos. 1.º porque en un material algo alterado no tiene nada de particular que se rompa la unión entre el esbozo de las islas en cuestión y el suelo de origen; y 2.º porque en las mismas preparaciones y cortes persisten imágenes muy parecidas a las del estadio anterior; y en tercer lugar como en el estadio de dos meses y medio es evidentemente más avanzado que el de dos meses podrá muy bien suceder que haya yemas islíferas en distinto estadio de desarrollo, como LAGUESSE dibuja hablando del páncreas en evolución de la oveja y por consiguiente puede que algunas de estas yemas estén tan avanzadas que de hecho se hayan ya desprendido del tubo de origen.

Si en lo que llevamos dicho no falta por lo menos un fondo de verdad nos atrevemos a contestar el segundo punto de la cuestión que agitamos respondiendo al tiempo del primer origen de las islas de Langerhans. Este primer origen creemos que se debe fijar entre el primero y segundo mes de la vida intrauterina. Basamos esta afirmación en el hecho de que ya en la primera serie estudiada de dos meses el esbozo de las islas de Langerhans está en franca formación; y por consiguiente ya ha pasado el primer origen; entende-

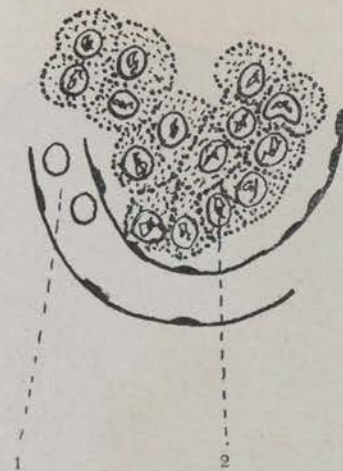


Fig. 13  
1 Capilar.—2 Isla de Langerhans.

mos por primer origen aquel estadio en que o de las yemas o de los tubos pancreáticos se inicia una diferenciación celular en orden a la formación de los esbozos isleños. Esta circunstancia de no haber dado con el primer paso diferencial de células no perjudica en nada al plan que teníamos formado en nuestro estudio; el cual no es precisamente buscar la primera diferenciación celular para el esbozo de las islas sino el



estadio de la formación de éstas en las que se puede sospechar un principio de actividad específica. Y si hemos para nuestro objeto tomado estadios relativa-

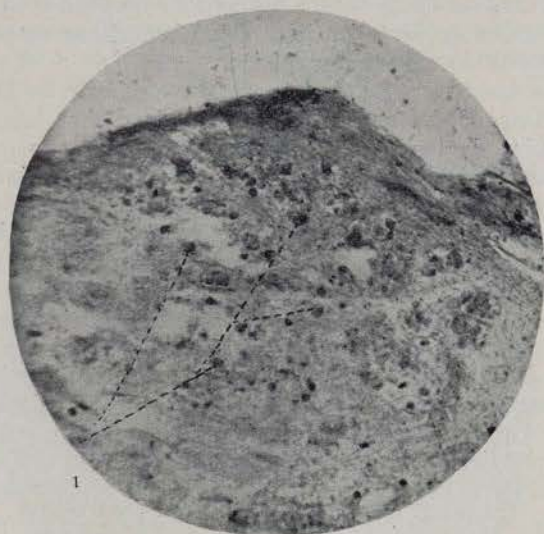


Fig. 14  
1 Yemas en forma de glomérulos de Malpígio.

mente precoces no ha sido sino para asegurar bien el primer síntoma de secreción.

Lo que acabamos de decir nos pone como en la mano la cuestión que perseguimos especialmente, es decir, cuando empiezan las islas de Langerhans en el embrión a entrar en actividad. Por supuesto que los da-



Fig. 15  
1 ¿Isla de Langerhans?—2 Yemas en forma de glomérulos de Malpígio a mayor aumento.

tos que nos han de servir para responder a esta cuestión no los podemos tomar de la misma fisiología del embrión difícilísimo o imposible de estudiar, sobre todo

en los mamíferos y en el hombre; sino en datos citohistológicos. En efecto; es muy frecuente que el producto de las glándulas se presente en su primera formación bajo la forma de granulaciones; así en muchas glándulas. Y basta que el citólogo encuentre dichas granulaciones en las células para que al momento sospeche estar en presencia de células glandulares. Claro es, que la sola presencia de estas granulaciones sin perseguir su ulterior evolución no serían suficientes para concluir que son producto de secreción; pues existen también granulaciones en muchas otras células que de ningún modo se pueden considerar como efecto de la actividad endo o exoerina, v. gr., las células eosinófilas, basófilas, neutrófilas y sobre todo las células llenas de mitocondrios que no se consideran de suyo como glandulares. Cuando, empero, las granulaciones se hinchan y deshacen todo el mundo ve en ellas los productos de secreción glandular.

Nosotros de momento podemos afirmar haber visto con mucha claridad en las células conceptuadas como integrante de las islas de Langerhans granulaciones de aspecto glandular (figuras 12 y 13).

No podemos, por desgracia, aducir datos que indiquen la suerte de dichas granulaciones; porque el material en que se han encontrado era de un estadio joven y no nos ha sido posible a causa del mal estado del material y otros estadios ulteriores dar con imágenes que pudieran revelarnos algún cambio de dichas granulaciones.

Por lo tanto aquí no hacemos más que indicar el tiempo en que vimos las granulaciones de referencia que fué en el estadio de un embrión de tres a cuatro meses. Este, pues, sería a juzgar por nuestras preparaciones el tiempo o la época de los primeros síntomas de la actividad de las islas de Langerhans.

Este es el lugar de tocar un punto que lo consideramos como trascendental para el tocólogo en orden a entender las causas de ciertos fenómenos que casi constantemente se observan en las embarazadas durante los primeros meses. Confesamos ingenuamente que la consideración de estos fenómenos nos impulsó vehemente como tocólogos según indicamos ya al principio, a escoger como tema de nuestras investigaciones científicas para la tesis del Doctorado un punto de la Embriología que nos pareció nos podría dar mucha luz o por lo menos una notable orientación para entender los fenómenos indicados. Ya conocida su causa a ser posible dar también con medios adecuados para atajarla. Voy a exponer brevemente todo mi pensamiento para ver cómo se relaciona con nuestras investigaciones embriológicas.

Como ya hemos dicho al principio y repetimos aquí que es cosa muy sabida aún para el mismo vulgo que la mayor parte de las embarazadas sufren durante los primeros meses molestias no despreciables que se revelan generalmente por náuseas, vértigos, dermatosis y especialmente por vómitos, y tan constantes son éstos que ya se toman por el vulgo y hasta por algunos científicos como síntoma de embarazo, sin que nosotros compartamos esta opinión. Pero es también cosa bien conocida que estas molestias o bien estos vómitos ee-



san o se aminoran ordinariamente hacia los tres o cuatro meses. Es evidente que una y otra cosa tiene su causa. Nosotros creemos que las molestias antes mencionadas de los primeros meses del embarazo nacen de una intoxicación de la madre ocasionada por la gestación. ¿En qué consiste esta intoxicación? *Tot capita quod sententiae*; pues hay tantas teorías como autores para explicar lo que LIEPMANN llama el cáncer de la obstetricia o sea la autointoxicación gravídica. Inquiriendo ahora de dónde parte esta autointoxicación nos parece deberla buscar en la misma placenta uterina o sea la de origen materno y entonces queda todavía más justificada la denominación de autointoxicación.

No a humo de pajas decimos esto; puesto que después de seis años de investigaciones hemos logrado extraer de la placenta uterina humana un producto cuya constitución química aún ignoramos pero que se intentará investigar pronto; entre tanto nos contentaremos con decir, que es una substancia blanco amarillenta, de aspecto cristalino, soluble en el agua, de reacción ácida y de constitución orgánica, puesto que en su molécula se halla el carbono por cuanto en la cápsula de porcelana convenientemente calentada se carboniza, es dializable, no parece estar constituida por grasas, pues es insoluble en el alcohol y en el éter, así como tampoco ser un fermento por haber tenido la precaución de aislarlos de la placenta, no da las reacciones de MILLON ni la xantoproteica que pasan en la práctica como características de las albúminas.

Ahora bien, esta substancia, disolviéndola con agua bidestilada e inyectándola por vía sanguínea en el conejo común y a la dosis de 0'60 gramos por kilo lo mata casi instantáneamente, precediendo a la muerte fuertes convulsiones tónicas y clónicas con opistótonos y exoftalmía que indican clínicamente ser un tóxico del sistema nervioso.

Estamos ya estudiando esta substancia bajo el punto de vista de las acciones cito-histo-fisiológicas a que puede dar lugar en el organismo, más por lo poco que tenemos hecho no nos es posible aún asegurar nada, pero a nuestro juicio ésta sería la que causaría las alteraciones anatomo fisiológicas observadas y admitidas por todos en el hígado de la mujer embarazada.

Viniendo ahora a la cuestión del cómo desaparecen o se aminoran desde el tercero al cuarto mes los síntomas de autointoxicación, queremos emitir nuestra humilde opinión. Creemos efectivamente como indicamos al principio que la causa obedece a alguna secreción interna que neutraliza o destruye directa o indirectamente la antedicha substancia tóxica. ¿Cuál será esta secreción interna? No creeríamos andar desacertados si atribuyésemos esta secreción a la actividad del páncreas embrionario, señaladamente en lo que toca a la función de las islas de LANGERHANS. Ciertamente que nos movemos en un terreno bastante hipotético, no investigado aún; pero la coincidencia del cesamiento o amortiguamiento de aquellos trastornos con el desarrollo del páncreas del embrión y de la aparición de los primeros esbozos de las islas de LANGERHANS, conforme hemos visto en la descripción de datos en las series estudiadas, ofrecen algún punto de apoyo, no

despreciable, de las ideas que sostenemos o por lo menos nos atrevemos a emitir.

Téngase en efecto presente que en el embrión de

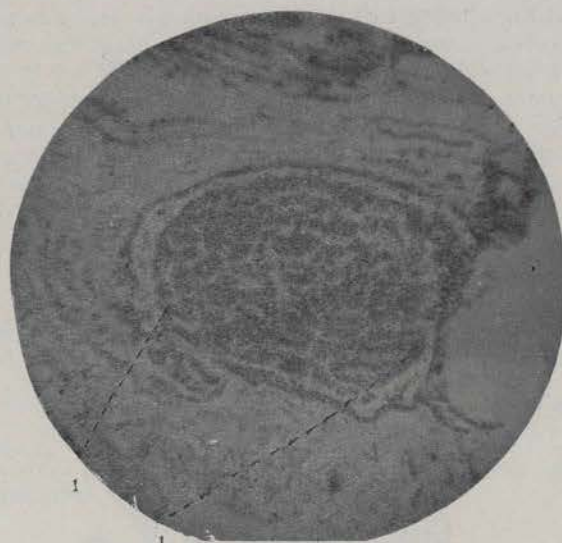


Fig. 16  
1 Cuerpo mesentérico

dos meses encontramos ya iniciado el esbozo de las islas de LANGERHANS cuyo primer origen colocamos entre el primero y segundo mes. En segundo lugar, en el embrión de dos o tres meses habían obtenido aquellos un desarrollo bastante notable para distinguirlos de la parte exocrina del páncreas. Y finalmente en el

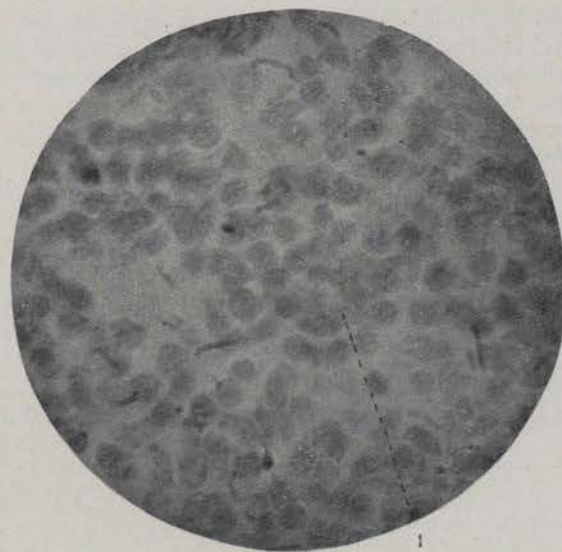


Fig. 17  
1 Isla de Langerhans.

embrión de tres a cuatro meses hallamos ya granulaciones en las células que conceptuamos como integrantes de las islas de LANGERHANS. Quien tenga presente



estos datos, no podrá menos de conceder cierto grado de probabilidad a nuestra opinión de que el embrión a los tres o cuatro meses comienza a producir hormonas pancreáticas que llevadas también a la sangre de la madre pueden influir poderosamente en el cambio del metabolismo que experimenta con cesación o aminoramiento de los fenómenos patológicos de los primeros meses del embarazo. ¿Cómo se puede concebir esta acción? Nosotros nos la explicamos del modo siguiente:

Desde PINARD que definió el síndrome de la autointoxicación gravídica de ser "un estado particular de las mujeres embarazadas a consecuencia de una insuficiencia hepática frente a las toxinas y venenos de la economía" (4), y que la bautizó con el nombre de hepatotemia gravídica, se está de acuerdo por la mayoría de tocólogos en admitir que si bien la natura-

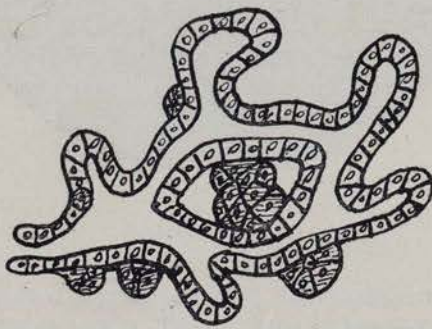


Fig. 18  
Esquema de Laguesse.

leza de dicha intoxicación es desconocida, el síndrome está ligado a un mal funcionamiento hepático. Esta glándula antitóxica por excelencia la vemos perturbada en sus múltiples funciones durante el embarazo, como así lo atestiguan multitud de investigadores y especialmente DÖDERLEIN (5), M. BRULÉ (6) y JEAN (7), el cual en su tesis concluye afirmando que "lo mismo en los embarazos normales el hígado es, aunque ligeramente, frecuentemente alterado".

Una de las múltiples funciones en la que la glándula hepática durante el embarazo se muestra alterada, es en la función glucogénica la cual según CLOGNE (8) que la investigó en una serie de embarazadas con y sin síntomas patológicos de autointoxicación gravídica, concluye afirmando de que en el curso del embarazo existe una insuficiencia glucogénica latente algunas veces ligera.

DE LEE afirma también que en el curso del embara-

zo el hígado tiene un menor poder de fabricar glucógeno (9).

A esta función atribuye el profesor G. H. ROGER el poder antitóxico del hígado contra los venenos exógenos y endógenos, y después de muchísimas investigaciones sobre la correlación de ésta con las demás funciones hepáticas se ha visto obligado desde el principio de sus experimentos a poner la siguiente ley: "un hígado que no contiene aún glucógeno, o no lo contiene en cantidad suficiente, es incapaz de obrar sobre las sustancias tóxicas que él debe parar y transformar (10).

Si el glucógeno hepático como asegura ROGER con la inmensa mayoría de los demás fisiólogos es el encargado de neutralizar los venenos creados por el organismo o venidos del exterior, él será, pues, el que destruirá directa o indirectamente el o los venenos causantes de la autointoxicación gravídica.

Suponiendo por lo expuesto en los capítulos anteriores que el páncreas del embrión o feto puede influir en la madre mejorando su estado y por lo tanto haciendo desaparecer los síntomas patológicos tóxicos cabe hacernos la siguiente pregunta:

¿Qué relación tendrá el páncreas del embrión o feto con el hígado de la madre? Nosotros fundamentando la cuestión la interpretamos de la siguiente manera:

Según los estudios de JACOT en un animal sin páncreas la inyección de insulina enriquece su hígado en glucógeno (11), teniendo a su vez la facultad de ser esta glicogenolítica (12). Es, pues, muy lógico suponer que el hígado de la embarazada en la cual ya hemos dicho que la función glucogénica está alterada, será poco o nada rico en glucógeno especialmente en sus tres primeros meses, no pudiendo éste en absoluto o con suficiencia neutralizar a metabolizar los venenos creados normalmente por el organismo instalándose el síndrome de autointoxicación gravídica.

Al entrar la embarazada del tercero al cuarto mes en que según nuestras preparaciones embriológicas la secreción interna del páncreas del embrión empieza probablemente a funcionar, ésta pasaría a la sangre de la madre y por lo tanto al hígado de ésta, recibiendo esta glándula una cantidad de insulina fetal que supliría la deficiencia que tuviese de ella el hígado de la madre debido probablemente a la insuficiencia del páncreas de ésta, pues FALCO ha encontrado que las islas de Langerhans durante la gestación muestran claramente los signos histológicos de una actividad disminuída (13). Esta insulina fetal provocaría la formación del glucógeno necesario para desintoxicar, desapareciendo o aminorándose los síntomas patológicos.

Con lo que llevamos expuesto y discutido nos parece haber dado cuando menos una orientación embrio-

(4) Véase: H. VIGNES. *Physiologie obstetrique normale et pathologique*, pág. 84. 1923, París.

(5) *Tratado de obstetricia*, pág. 220, t. II. 1925. Edición española.

(6) M. BRULÉ. *Cours et conférences de la Faculté de Médecine et des hopitaux de Paris. Pathologie obstetricale*. Clínica Baudelocque. 27 de abril. pág. 56, 1925.

(7) Véase: G. H. ROGER. *Biologie Médicale*, pág. 145. París, 1925.

(8) CLOGNE. *Leçons du Jeudi soire a la Clinique Tarnier*, página 137. 1924, París.

(9) Véase: H. VIGNES. *Physiologie Obstetrique normale et pathologique*, pág. 72. 1923. París.

(10) G. H. ROGER. *Biologie Médicale*, pág. 129. 1924, París.

(11) M. JACOT. *Glucogène Adrenaline et insuline*, pág. 154. 1926, París.

(12) M. JACOT. *Loco citato*, pág. 154. 1926, París.

(13) *Ann. di Ost. e gin.* 1916, T. XXXVIII p. I. En H. VIGNES. *Physiologie Obstetricale normale et pathologique*, página 85. 1923, París.



lógica-fisiológica sobre esta importante cuestión de la autointoxicación gravídica que tiene en jaque, diríamos, a los tocólogos del mundo entero.

## V

## CONCLUSIONES

No resta sino recoger la materia de esta tesis reduciéndola a ciertos puntos que llaman conclusiones, para que el lector vea como en cuadro sinóptico todo lo expuesto y discutido.

1.<sup>a</sup> Aunque no tenemos datos directos nos bastan los indirectos para señalar el tiempo de la primera aparición de las islas de Langerhans en el embrión humano, que colocamos entre el primero y segundo mes de la vida intrauterina.

2.<sup>a</sup> El punto de origen de estas islas serían según nuestras investigaciones las paredes de los tubos pancreáticos exocrinos.

3.<sup>a</sup> El carácter distintivo para reconocer los esbozos de estas islas es que las células, especialmente sus núcleos, son algo más claros que las yemas destinadas al crecimiento de los tubos pancreáticos en orden a formar las vesículas terminales.

4.<sup>a</sup> En el estadio del tercero al cuarto mes aparecen las granulaciones que estimamos endocrinas en las células integrantes de las islas de Langerhans.

5.<sup>a</sup> Tomamos como probable que estas células comienzan por este tiempo a segregar insulina.

6.<sup>a</sup> Esta insulina, influye según parece en el organismo materno y constituye probablemente como el antídoto de la autointoxicación gravídica.

7.<sup>a</sup> La indicada autointoxicación, parece provenir de una sustancia tóxica que hemos extraído de la placenta humana y que en pequeñas dosis mata rápidamente al animal en inyección intravenosa.

8.<sup>a</sup> Suponemos que el efecto de esta sustancia es producir alteraciones en el hígado de orden cito-histofisiológico, cuya consecuencia es una perturbación glucogénica, la cual sería contrarrestada por la insulina embrionaria o fetal que provoca la formación normal de glucógeno.

## BIBLIOGRAFIA

BRULÉ (M). Cours et conférences de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris. Pathologie Obstetricale, fascicule n.º 3. P. 56-27. Abril 1925, París.

CLOGNE (R). Contribution à l'étude des fonctions du foie au cours de la grossesse. Leçons du Jeudi soir à la Clinique Tarnier, pág. 137. 1924, París.

DÖDERLEIN. Tratado de obstetricia, pág. 220, t. II. 1925. Barcelona, Buenos Aires.

GLEYS (E). Traité élémentaire de Physiologie second fascicule, pág. 638. 1919, París; en M. JACOT, Glicogène, Adrenaline et insuline, pág. 154. 1926, París.

JACOT (M). Glicogène, Adrenaline et insuline, pág. 154. 1926, París.

KÜHNE (W). Ueber das Secret des Pankreas. Heidelberg, 15 Juni, 1876.

KÜHNE (W). Ueber die Absonderung des Pankreas. Heidelberg, 6 März, 1876.

LANGENDORFF (O). Versuche ueber die Pankreasverdauung der Vögel. Leipzig, 1879.

LAGUESSE. Recherches sur l'histogenie du pancreas chez le mouton. *Journal de l'anat. et de la physiol.* T. XXXI, 1895, pág. 475-500, T. XXXII, pág. 171-198-209 y 255 en el *Handbuch der Entwickelungslehre der Wilbertiere von Dr. O. HERTWIG*. Band II, Teil. I. II.

NAGEL (W). *Handbuch der Physiologie des Menschen* Braunschweig, 1907.

J. PUJULA. S. J. Embriología del hombre y demás vertebrados. 1923, Barcelona.

ROGER (G. H.). *Questions actuelles de Biologie Médicale*. p. 129 y 145, 1824, París.

STÖHR (Philipp). *Lehrbuch der Histologie*. 1906, Jena.

TIGERSTEDT. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, 1909, Leipzig.

VIGNES (H). *Physiologie Obstetricale normale et pathologique*, págs. 72, 84 y 85. 1923, París.

## RESUME

L'Auteur place l'apparition des îlots de LANGERHANS chez l'embryon humain entre le premier et le deuxième mois de la vie intra-utérine, étant son point d'origine les parois des tubes pancréatiques exocrines. Entre le troisième et le quatrième mois apparaissent les granulacions endocriniennes dans les cellules integrantes des îlots de LANGERHANS. Il est probable que la sécretion d'insuline commence, ce qui constituerait l'antidote de l'autointoxication gravidique causée, à ce qu'il paraît, par une substance toxique que l'Auteur a extrait du placenta et qui tue les animaux d'expérimentation par de petites doses et par une injection intra-veineuse. L'effet de cette substance serait de produire dans le foie des altérations anatomiques avec perturbation de la fonction glucogénique. L'insuline foetale s'oppose à cette action et aide à la formation normale de glucogène.

## SUMMARY

The author places the appearance of LANGERHANS'islands in the human embryo, between the first and second month of the intrauterine life, the walls of the exocrine pancreatic tubes being their point of origin. From the third to the fourth month endocrine granulacions in the integrant cells of LANGERHANS'islands appear, being it likely that insuline secretion begins, which would constitute the antidote of gravid self-intoxication brought about, as it seems, by a toxic substance extracted from the placenta by the author and which kills experimental animals in small doses and intravenous injections.

The effect of this substance would be to produce anatomical alterations in the liver with disturbance of the glyco-genic function. Fetal insuline counteracts that action assisting the normal formation of glyco-gen.