

CONTRIBUCIÓN CLÍNICA
Y EXPERIMENTAL AL ESTUDIO
DE LA ACCIÓN DE LA HIPÓFISIS
SOBRE LA DIURESIS

por

G. MARAÑÓN

A. ROSIQUE

Desde hace algunos años se sospechaba la intervención de la hipófisis en la patogenia del síndrome de la *diabetes insípida*, en vista de la frecuencia con que se asociaba esta sintomatología con lesiones de la hipófisis. La circunstancia de que esas lesiones correspondían muchas veces a cuadros clínicos hiperfuncionales y, por otra parte, los experimentos publicados por entonces, por Schäfer, respecto a la acción diurética de los extractos hipofisarios, dieron lugar a la creencia de que en la hipófisis había una substancia diurética, cuyo aumento daría lugar a la poliuria patológica, a la diabetes insípida.

En estos últimos tiempos han sido mejor precisados e interpretados los hechos y hoy, por el contrario, podemos asegurar que *la acción del riñón sobre la diuresis es inhibidora*. En una publicación reciente he expuesto una recopilación y crítica de los datos aparecidos últimamente en la literatura, sobre esta interesante cuestión (1). En la

(1) Véase el capítulo XXII de la 2.^a edición de nuestro libro: «Las enfermedades de la nutrición y las glándulas de secreción interna». Madrid 1916 y el capítulo «Diabetes insípida» del «Manual de Medicina Interna». Tomo III, pág. 391.

presente comunicación me limitaré a la exposición de un caso clínico que, por las circunstancias que ahora se verán, tiene todo el valor de un experimento y de algunas experiencias que últimamente hemos llevado a cabo para poner en claro ciertos puntos confusos del problema.

El caso clínico es el siguiente: un muchacho de 13 años, sano, recibe casualmente un balazo en la frente. El agresor estaba en un plano algo superior y la bala entró por la línea media de la región frontal, unos milímetros a la derecha. No hubo conmoción primaria, ni el menor accidente nervioso primitivo ni secundario; la ligera hemorragia cesó en seguida y el muchacho continuó jugando, llegando a dudar sus allegados que la bala hubiese penetrado en el cráneo.

A los 20 días, empezó a notarse que la cantidad de orina y el número de micciones aumentaban extraordinariamente, hasta llegar a 6 ó 7 litros diarios, sin glucosa ni albúmina. Una sed intensa, coincidía con este síntoma. A la vez, el tejido adiposo del vientre comenzó a aumentar y esto, que sospecharon pudiera ser «un tumor», les decidió a venir a consultar a Madrid.

Cuando observamos al niño, presentaba el cuadro de la diabetes insípida: *sed y poliuria*; la orina tenía una densidad de 1006 y una extraordinaria dilución de los elementos normales; no había elementos anormales.

Además se observaban ciertas modificaciones morfológicas que permitían diagnosticar la existencia de una *insuficiencia hipofisaria* (síndrome de Frölich): la grasa se acumulaba en el vientre, haciéndole resaltar sobre la delgadez general del niño; la cantidad era sobre todo extraordinaria en las regiones epigástrica y suprapúbica. Los genitales eran francamente hipoplásticos: los testículos estaban detenidos en el conducto inguinal, descendiendo sólo el derecho — pequeño y duro — en ciertos momentos («tes-

tículos en ascensor»); el pene, extraordinariamente pequeño; fimosis muy acentuada; ausencia absoluta de caracteres sexuales secundarios (vello puberal, axilar, etc.). La fórmula leucocitaria era la siguiente:

Polinucleares neutrófilos	63	por 100
Linfocitos pequeños	23	—
Linfocitos grandes	5	—
Monocitos	5	—
Polinucleares eosinófilos.....	4	—
Algún raro mielocito.		

Es decir, que había una mononucleosis total bastante acentuada (33 por 100), como suele observarse en los casos espontáneos de insuficiencia hipofisaria (falta, Marañón).

Esta sintomatología nos hizo diagnosticar, en firme, la lesión traumática de la hipófisis, responsable, del síndrome de Frölich y de la diabetes insípida, diagnóstico que fué confirmado por las radiografías (Dres. Ratera), que pusieron de manifiesto la existencia de la bala a unos milímetros por encima de la silueta de la silla turca; la radiografía frontal, demuestra una ligera lateralización del proyectil a la izquierda de la línea media. Demostraban estos datos que la lesión traumática estaba situada, casi con absoluta precisión, en la región del tallo pituitario, tal vez seccionádole, con probable integridad de la glándula hipofisaria misma. Interpretamos, pues, la insuficiencia hipofisaria, como debida no a la lesión destructiva de la glándula, sino a su «bloqueo» (Cushing), por la interrupción del tallo pituitario.

Es de advertir que el enfermo no presentaba el menor trastorno nervioso, psíquico, ni sensorial; integridad del fondo del ojo; lo cual permitía asegurar que la bala había

seguido en su trayectoria intracraneal la línea media, penetrando entre los dos hemisferios craneales en el ventrículo medio, sin afectar ningún centro nervioso, por lo que la lesión de la hipófisis tenía un valor experimental tan puro, que sólo un azar rarísimo podría alcanzar.

La ingestión de extracto hipofisario total, durante tres meses, no modificaron nada sus alteraciones morfológicas ni los síntomas diabéticos (no estamos, sin embargo, seguros de la seriedad con que siguió nuestras prescripciones). Al cabo de este tiempo, volvimos a verle y le sometimos a la cura por la inyección de pituitrina, cuyos efectos sobre la poliuria fueron sorprendentes, pues la cantidad de orina, que por entonces había aumentado a 9 litros en las 24 horas, descendió en las 24 horas que siguieron a la primera inyección a 1,200 gr., cesando, por lo tanto, la sed y la necesidad de orinar cada hora, que le hacía imposible el sueño continuado; gradualmente fué ascendiendo la cantidad de orina en los días siguientes, alcanzando a los cuatro, la cifra de 7,800 gr., que ya no superó; nuevas inyecciones hicieron descender la cantidad de orina, hasta menos de un litro en las 24 horas. Proporcionalmente a este descenso de la cantidad de orina, aumentaba la densidad y la concentración de los elementos normales disueltos. Siempre, ausencia de elementos anormales.

Es de advertir que por ningún otro procedimiento terapéutico (opio, belladona, etc.), ni por la restricción de la cantidad de líquido ingerida, se logró la menor modificación de la poliuria.

Decidida la intervención quirúrgica, fué ésta realizada por el Dr. Goyanes; se penetró en el cráneo mediante un colgajo frontal derecho, avanzando sobre el techo orbitario hasta la región del quiasma, en la que se tocaba profundamente un cuerpo duro que se consideró inaccesible, dado

el mal estado del pulso; por lo cual se dió por terminada la operación. Murió el enfermo al día siguiente, sin que se hubiese modificado la poliuria.

La autopsia fué muy interesante: confirmó el paso de la bala entre los dos hemisferios cerebrales, sin haber dejado el menor rastro, salvo ligerísimas adherencias en la cara interna de aquéllos. No se advertía la menor huella de la perforación del cuerpo calloso ni del trayecto del proyectil por los ventrículos laterales y medio; en el fondo de éste, en el infundíbulo, estaba el cuerpo extraño incrustado, en la misma dirección del tallo pituitario, como si quisiese penetrar por su conducto virtual, rodeado de una espesa cápsula de tejido cicatricial, que formaba un fuerte molde al proyectil; este tejido cicatricial, interrumpía el tallo pituitario. Debajo, estaba la hipófisis, intacta, ni lesionada por la bala, ni siquiera comprimida por ella.

El resto de la autopsia, sólo mostró de interesante la atrofia de los testículos, ya explorada en vida: al corte eran duros, apreciándose histológicamente un fuerte aumento del tejido conjuntivo.

Las consecuencias que se deducen de este caso excepcional, cuyo valor demostrativo no hubiera podido superarse por muchos años de experiencia clínica, son los siguientes:

1.º La lesión de la hipófisis determina la aparición del síndrome de la diabetes insípida.

2.º Esta lesión, es una lesión hipofuncional, confirmando los datos de la anatomía patológica, los resultados brillantes, inequívocos, de la opoterapia hipofisaria que de un modo constante suprime la poliuria.

3.º Estos resultados pueden obtenerse, por la sección del tallo pituitario, confirmándose así la opinión sostenida por Bield, Cushing y otros de que es por dicho tallo

por donde — por lo menos en parte — pasa la secreción interna de la glándula al resto del organismo.

No hablamos aquí de otros puntos de vista interesantes que sugiere y resuelve este caso, como son los relativos a la correlación funcional entre la hipófisis y las glándulas genitales, porque no queremos ocuparnos sino de lo relativo a la poliuria.

Estando estos datos en absoluta contradicción con los experimentos, ya citados, de Schäfer, admitidos por todos los fisiólogos y patólogos, respecto a la acción diurética del extracto hipofisario, tratamos de confirmar estos experimentos con algunos nuestros, que exponemos a continuación.

En primer lugar, la lectura de los trabajos de Schäfer suscita algunas dudas acerca de la validez de las conclusiones obtenidas de ellos, no por defectos de técnica, no imaginables en tan ilustre fisiólogo, sino por incorrecta interpretación de los mismos; Schäfer trabaja con animales anestesiados; la orina es recogida mediante una cánula implantada en la vejiga, por donde mana la orina gota a gota. Según el autor, en los primeros minutos después de la inyección de pituitrina, el número de gotas de orina, aumenta. Ya Motzfeldt ha hecho la crítica de estos experimentos, poniendo de relieve sus causas de error, que son: 1.^a la influencia de una acción tónica de la pituitrina sobre la fibra muscular de la vejiga, que hace que ésta se contraiga y expulse su contenido, produciéndose una falsa poliuria. Por este mecanismo se explica, sin duda, la pretendida poliuria que se observa en algunas embarazadas después de la inyección de pituitrina aplicada durante el parto, y que fué considerada como uno de los argumentos clínicos a favor de la acción diurética de la substancia hipofisaria. — 2.^a la anestesia y la intervención quirúrgica en la vejiga y uretra, influyen, sin duda, por mecanismo reflejo en la diuresis: el centro

diurético, como el glucosúrico, es seguramente muy sensible estas acciones reflejas: recuérdese, por ejemplo, la hiperglucemia y aun la glucosuria que simplemente por la sujeción de los animales, y quizá por el dolor, se produce en el conejo (*Fesselungsdiabetes*, de Bhöm y Hoffmann, muchas veces confirmada por nosotros últimamente). — 3.^a Schäfer, aplica la pituitrina en inyección intravenosa, lo cual lleva consigo un aumento en la presión sanguínea que puede influir en una diuresis de los primeros momentos.

Estas mismas objeciones son aplicables a los resultados de los demás fisiólogos que han confirmado las experiencias de Schäfer, ya que han seguido también su misma técnica.

Motzfeldt ha salvado, en parte, estos errores, recogiendo la orina de 24 horas, cada ocho horas, merced a un cateterismo permanente, sin anestesia, en conejos machos. Nosotros creemos acercarnos aún más a las condiciones fisiológicas, colocando simplemente a los conejos en jaulas construídas a propósito, en las que se recoge toda la cantidad de orina, emitida *espontáneamente* por el animal. Esta recogida se hace cada 6 horas. Una observación previa de dos o tres días, permite obtener una media, tan fija como las obtenidas en los animales cateterizados, de la diuresis normal del animal, teniendo cuidado de que su alimentación sea bastante uniforme.

Es sabido, que en igualdad de condiciones, la diuresis es muy distinta de unos conejos a otros. En los que orinan mucho, puede observarse directamente la acción de los extractos de hipófisis; en los que orinan poco, hemos provocado la diuresis mediante la inyección subcutánea de una determinada cantidad (200 ó 250 gr.) de suero fisiológico.

Los resultados obtenidos en multitud de experiencias semejantes, han sido tan uniformes, que la presentación de varias gráficas, nos dará cuenta exacta de los efectos de la pituitrina sobre la diuresis:

Puede, pues, afirmarse de una manera segura que el *extracto hipofisario* (1), no sólo no produce diuresis en el organismo normal, sino que tiene una constante acción anti-diurética. La experimentación, por lo tanto, va de perfecto acuerdo con los resultados clínicos que demuestran la fuerte y específica acción antidiurética de los extractos de hipófisis en la diabetes insípida.

Creemos que en el estado actual de nuestros conocimientos es de todo punto verosímil la afirmación de que *en las porciones media y posterior de la hipófisis, se elabora una hormona que normalmente interviene en el mecanismo de la diuresis, refrenándola, y que, al faltar, origina la poliuria. Por tanto, los casos de poliuria esencial (diabetes insípida), pertenecen de lleno al capítulo de los trastornos endocrinos.*

Respecto al mecanismo de la acción de los extractos hipofisarios sobre la diuresis, nada concreto se puede afirmar todavía. Steiger suponía que la hormona hipofisaria actuaba sobre el riñón por intermedio del vago; pero la sección de éstos, no modifica la acción antidiurética de la pituitrina (Motzfeldt), ni tampoco su peralización mediante la atropina, como nosotros hemos demostrado. El citado autor americano ha visto, en cambio, disminuir o desaparecer la acción antidiurética hipofisaria por la sección de los espláncnicos, por lo que atribuye al simpático el papel de intermediario entre las hipófisis y el riñón. Experiencias nuestras (aun en marcha) demuestran que la excitación del simpático por la adrenalina no sólo no aumenta, sino que aun parece inhibir la acción antidiurética de la hipófisis (véase el ejemplo de la graf. 6); se trata aquí tal vez de una acción paradójica de la mezcla

(1) Hemos empleado en nuestras experiencias el extracto hipofisario de Parke Davis (Pituitrina).

de ambas hormonas (hipofisaria y adrenalínica), ya estudiada por nosotros en lo referente a la acción sobre el metabolismo hidrocarbonado de dichas sustancias, aisladas y reunidas, y por Willis, en lo referente a su acción sobre la presión de la sangre.

Lo probable es que el mecanismo de la acción del simpático, sea una vasoconstricción; pero sobre este punto, las hipótesis están aún pendientes de multitud de experiencias.

Para terminar, nos referiremos a un punto interesante de la patogenia de estos fenómenos. Algunos autores, singularmente Camus y Roussy, afirman que no existe esa pretendida acción de la secreción interna hipofisaria sobre la diuresis, sino que se trata de la intervención de un centro poliúrico existente en la base del encéfalo, probablemente en la región opto-peduncular, cuya irritación por tumores u otras lesiones de la hipófisis — glándula muy próxima a dicho centro — determinaría la poliuria. El caso clínico que hemos expuesto al principio de esta comunicación, podría servir de apoyo a los partidarios de dicha teoría, ya que el proyectil lesionante no había afectado directamente a la glándula, y sí a la masa nerviosa de la base encefálica.

Este sería también el mecanismo de la poliuria observada durante las operaciones en la clínica humana y en la experimental, en la región hipofisaria: inevitablemente, dada la dificultad de actuar en un campo operatorio tan lleno de limitaciones, se produciría la lesión traumática de las partes nerviosas próximas, en las que existe el centro poliúrico y a esto y no a la lesión de la hipófisis se debería la poliuria (Cushing.)

Pero ya hemos dicho que la insuficiencia hipofisaria sin lesión glandular de nuestro caso, se explica por la interrupción de tallo que *bloquea* a la hipófisis subyacente; y, por otra parte, la curación constante y específica de la

poliuria por la inyección de pituitrina demuestra irrefutablemente que se trata de un mecanismo hormonal y no de origen nervioso central. Sin embargo, la existencia de centros nerviosos poliúricos es indudable y no es nada embarazoso suponer que actúen en colaboración con la secreción interna hipofisaria, pues en la economía tenemos, entre otros, un ejemplo muy importante de esa colaboración en el hecho de la glucosuria adrenalínica, en la que la hormona suprarrenal actúa sobre el metabolismo hidrocarbonado en colaboración con el centro nervioso de Claudio Bernard. Por esto, muy razonablemente, supone Pende, que la hormona hipofisaria reguladora de la diuresis ascendería por el tallo pituitario, difundiendo por la masa nerviosa para impresionar los centros poliúricos de la base.

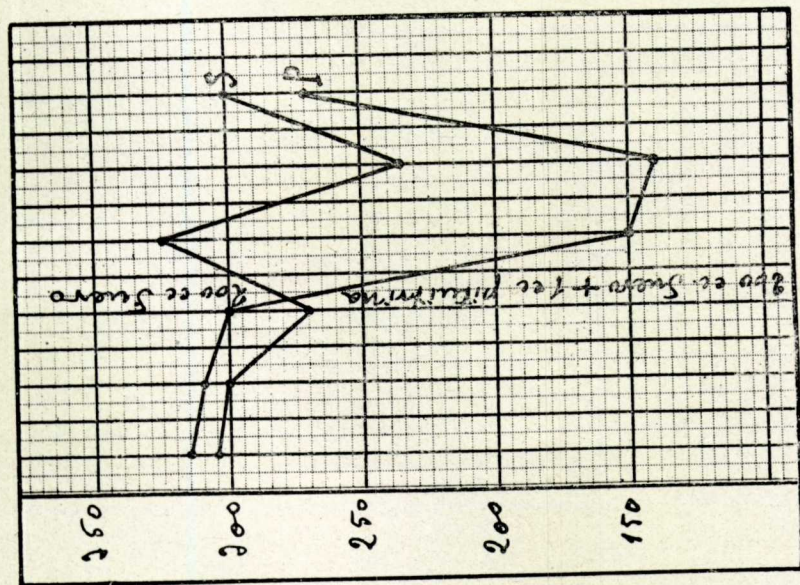


Fig. 1.ª — En el conejo testigo (S) la diuresis normal oscilante entre 270 y 305 cc. en 24 horas, se eleva a 55 cc. en 24 horas después de la inyección de 200 cc. de suero fisiológico. En el conejo P, de diuresis aproximadamente igual, la inyección de la misma cantidad de suero, más 1 cc. de pituitrina, no sólo no va seguida de aumento de diuresis, sino de un fuerte descenso de la misma

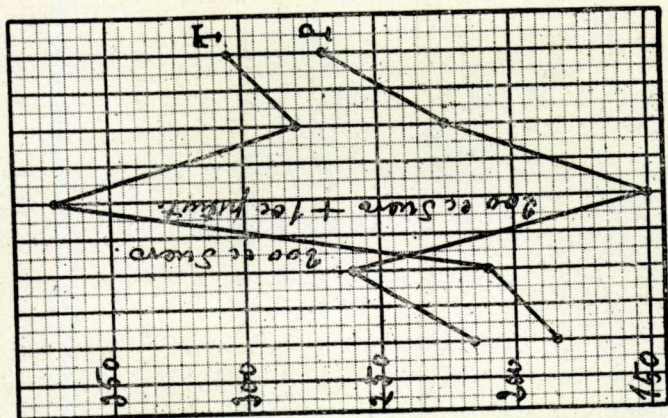


Fig. 2.ª — En el conejo testigo (T) fuerte aumento de la diuresis por la inyección de 200 cc. de suero. En el P (suero más pituitrina) disminución de la diuresis

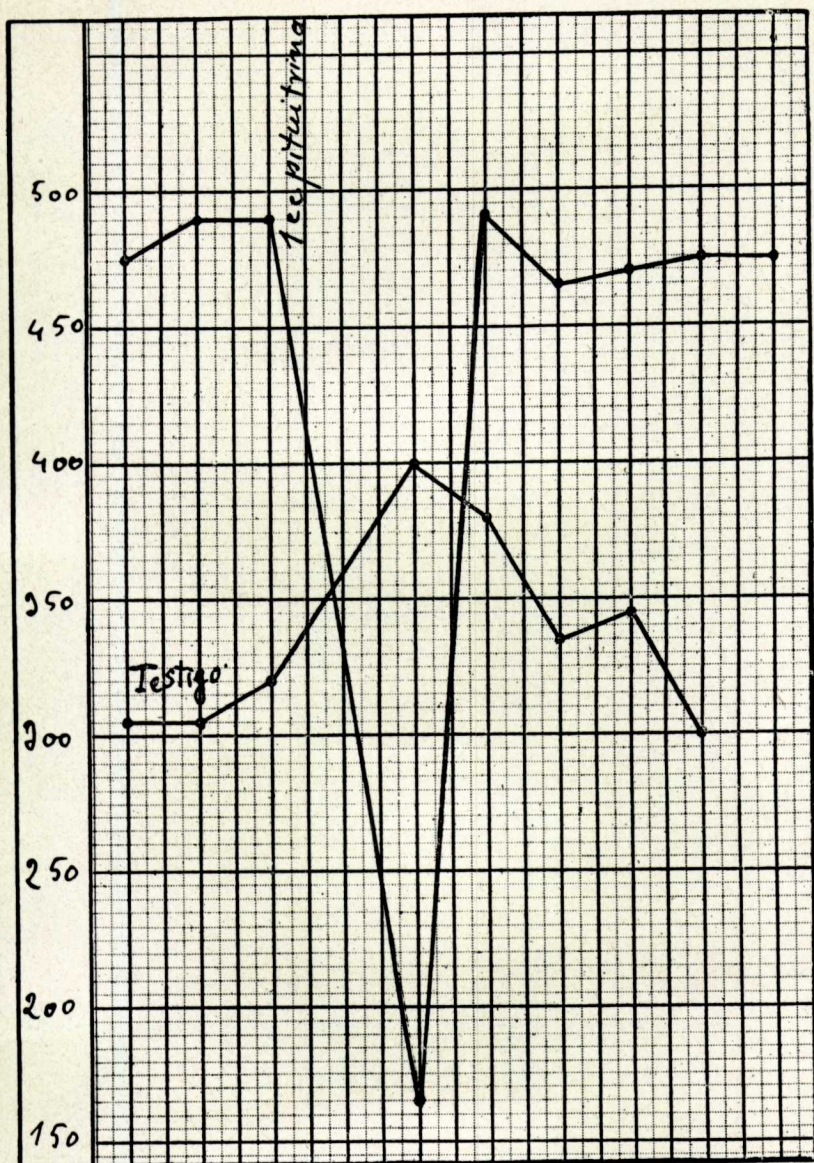


Fig. 3ª — Notable acción de la pituitrina, inhibidora de la diuresis en un conejo con poliuria discreta espontánea

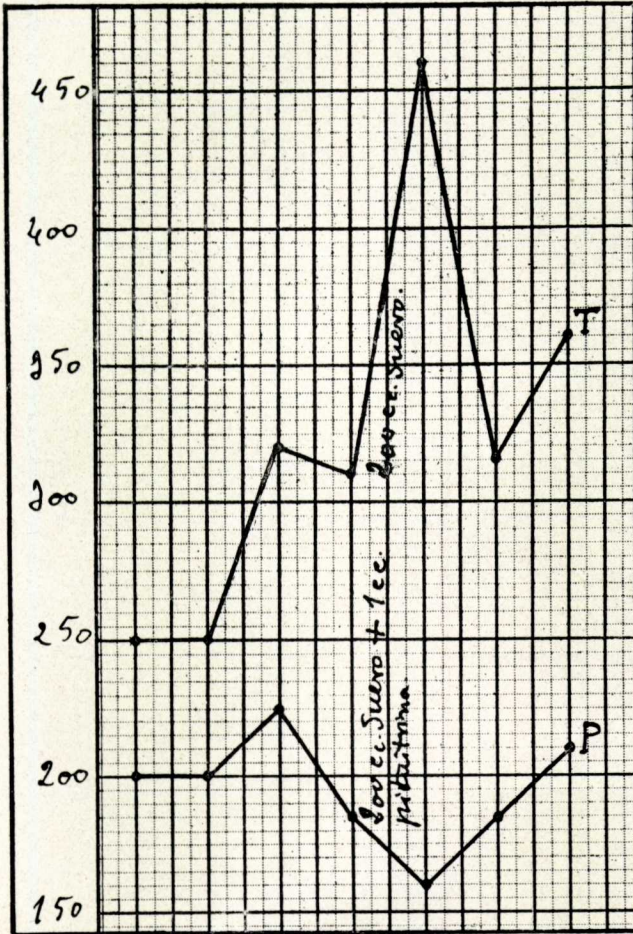


Fig. 4.* — Conejo T: fuerte diuresis por inyección de 200 cc. de suero. Conejo P, oliguria pituitrínica, a pesar de la inyección de 200 cc. de suero

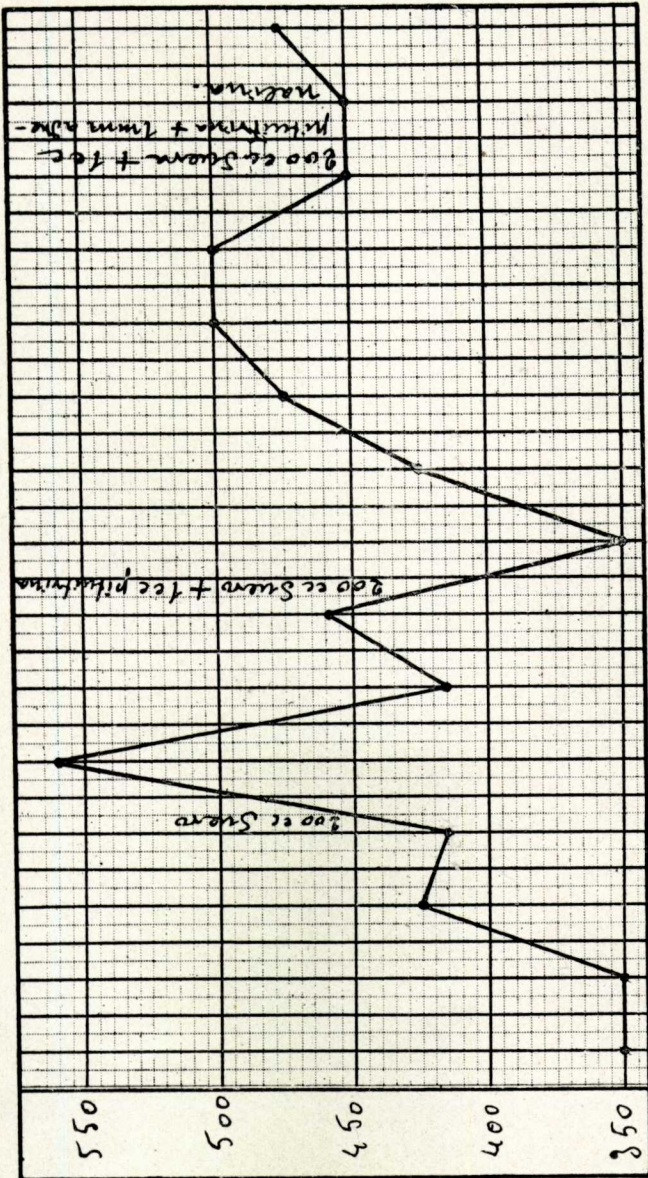


Fig. 5.^a — Acción diurética del suero y antidiurética del suero más pituitaria, en un conejo de diuresis espontánea media

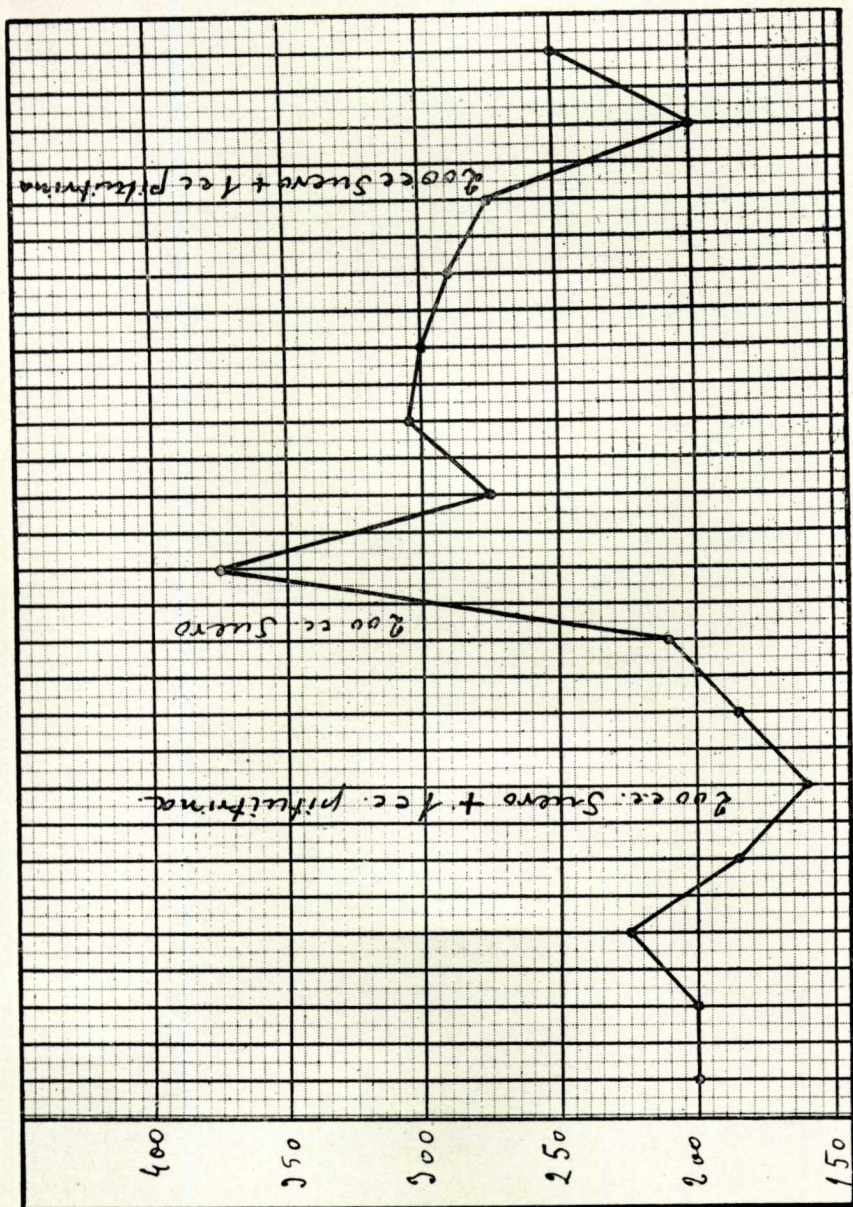


Fig. 6.^a — Acción diurética del suero y antidiurética del suero más pituitrina en el conejo. La adición de 1 miligramo de adrenalina a la pituitrina, disminuye la acción oligúrica de ésta.