

ELS EFECTES DELS EXTRETS
HIPOFISARIS
SOBRE LA SECRECIÓ RENAL

per

SANTIAGO PI SUÑER

Pocs problemes han interessat tant, en aquests últims anys, a fisiòlegs i clínics, com l'estudi de l'acció de les hormones hipofisàries damunt de la secreció renal, sense que, malgrat el gran nombre de fets experimentals, sovint de resultats contradictoris, s'hagi pogut arribar encara a conclusions definitives. Cal assenyalar, particularment, d'una banda els efectes diurètics dels extrems d'hipòfisi, i d'altra, els no menys demostrats, de l'oligúria produïda per l'opoteràpia hipofisària en la diabetis insípida o en la poliúria experimental.

Aquesta diversitat de resultats deu ésser atribuïda principalment al desconeixement en què ens trobem avui de quines siguin exactament les hormones hipofisàries, no havent-se pogut encara arribar a aïllar-ne cap com a individualitat química definida; i al desconeixement, així mateix, de les accions fisiològiques d'aquelles hormones sobre els diferents òrgans. Demés, jo estimo que tampoc s'ha tingut prou en compte que versemblantment aquestes

hormones, com l'adrenalina, pertanyen al grup d'hormones reguladores de to funcional dels corresponents teixits, i que les variacions d'aquest to, l'estat en cada moment de l'activitat cel·lular, condicionen en gran part l'efecte final (1).

Es aquest un punt molt important. D'igual manera que la resposta del múscle o de la glàndula depèn no sols de la qualitat i intensitat del excitant, sinó també, i en molt, de l'estat fisiològic en què es troba l'element cel·lular en actuar sobre d'ell l'excitació, és lògic així mateix que la resposta dels òrgans sotmesos a l'acció de les hormones reguladores sigui condicionada pel to funcional en aquell moment determinat. Vull insistir sobre aquest concepte, emès insistentment pel meu germà (2), en tractar d'explicar la influència adequada a cada situació fisiològica dels extrems hipofisaris, i excloure les explicacions excessivament simplistes i mecàniques que han prevalgut en medicina, i moltes vegades també en fisiologia, quan els resultats de la injecció de certs extrems orgànics han estat atribuïts exclusivament a aquests extrems o a substàncies especials que continguin, sense intervenció del teixit receptor, que s'hauria de comportar d'una manera del tot passiva.

El problema, en realitat, és molt més complex: les variables es troben a tots dos costats: en l'extret injectat, pels agents actius que conté, i en els òrgans afectats. Sols així podrem explicar-nos la gran variabilitat, la contradicció de vegades, dels resultats obtinguts pels diferents autors, i fins, segons veurem, en una mateixa sessió pel mateix autor; resultats diferents que tant han dificultat l'estudi de l'acció fisiològica de les hormones hipofisàries i no fan possible encara conclusions definitives.

L'acció diurètica de l'extret hipofisari per injecció intravenosa fou reconeguda per primera vegada per

Magnus i Schaefer (3), els quals observaren, demés, que la diuresi es prolongava si es repetien les injeccions. Més tard Schaefer i Hering (4) demostraren que l'agent diurètic estava contingut en el lòbul posterior de la hipòfisi, que és dialitzable, insoluble en l'alcohol i l'èter, i sobre tot que es destrueix per l'ebullició.

Aquests fets fonamentals han estat comprovats repetidament i principal per Houssay (5), qui pogué determinar, però, les diferències d'acció dels extrems hipofisaris segons els animals d'experimentació: oligúrics en el conill i diurètics en el gos.

Com és sabut, aquests efectes urinaris són independents de modificacions de la pressió arterial general; però sens dubte la diuresi resulta afavorida pel fet de la vasodilatació de les artèries renals, els únics vasos que semblen influïts per la injecció d'extrems hipofisaris. No obstant, segons resulta dels meus traçats, coincidint amb els de Schaefer i Hering, immediatament després de la injecció hi ha augment de la pressió general, que va acompanyada d'anúria absoluta; deguts segurament, un i altre fenomen, a contracció passatgera dels vasos renals. Això dura només alguns minuts, i de seguida es produeix la descàrrega renal, que no dura molt, sinó també alguns minuts. Per això és preferible, per a aquests estudis, el mètode del doble cateterisme renal, inscrivint les gotes per unitat de temps, a determinar, com han fet alguns, l'acció diurètica, o bé oligúrica, dels extrems mesurant la quantitat d'orina en vint-i-quatre hores. Els efectes que jo he obtingut són massa petits perquè poguessin influir en la diuresi total.

Després dels treballs primitius abans citats, els més importants han estat els de l'escola argentina de Houssay. Aquest autor, de tanta autoritat sobre el tema, reconeix (6) la complexitat del problema: la injecció intravenosa

d'extrets hipofisaris produeix efectes sovint contradictoris sobre la diuresi, i, tot i presentar la hipòfisi una estructura molt uniforme, s'obtenen extrets d'acció diferent segons que s'empri la hipòfisi en estat fresc o sec i segons com siguin els procediments de preparació.

També assenyala Houssay el fet que l'observació de la diuresi, durant vint-i-quatre hores o períodes encara més llargs, dóna resultats diferents dels de l'observació directa de la secreció. Insisteix en la conducta diferent de les distintes espècies animals i en la variabilitat dels resultats obtinguts en els gossos. En l'home els efectes observats són també insegurs: freqüentment diuresi més o menys marcada, sobretot en els oligúrics; mentre que, en casos de poliúria insípida, pogué observar dues vegades una influència oligúrica notable. «Havem insistit sobre aquests fets — diu textualment — perquè per a tots aquells que coneixen aquest problema no semblen existir fonaments suficients per a edificar una teoria sobre la diuresi normal o patològica d'origen hipofisari».

Aquests efectes paradoxals han pogut ésser igualment demostrats per un altre dels excitants químics específics de la cèl·lula renal (7): la sang urèmica de gossos nefrectomitzats recollida del cor en el moment de morir. També, en aquest cas, els efectes obtinguts no depenen sols de la dosi injectada, sinó així mateix de l'estat funcional del ronyó (A. Pi Suñer, 8). Havem pogut demostrar que, en un mateix ronyó enervat, la sang que primer s'havia conduït com a oliguritzant (per haver-se injectat en les venes líquid de Locke) va estimular després la diuresi en tancar-se la secreció mitjançant una hemorràgia. Aquests efectes s'observaren sense modificacions apreciables de la pressió arterial, que es va sostenir als volts de 6,6 cm. de mercuri durant tot l'experiment. Si això passa amb un excitant específic i no regulador, ¿com no admetre que

succeeixi una cosa equivalent per l'acció de les hormones reguladores hipofisàries?

En un treball posterior a l'abans citat, Houssay, Palau i Negrete (9), després d'insistir que l'acció farmacològica dels extrems hipofisaris varia segons l'espècie animal, observen que l'extret que hem utilitzat així mateix nosaltres en alguns dels nostres experiments (decuit al 2 per 100 d'hipòfisi de bou conservada en alcohol-èter, en sèrum acetificat al 0,25 per 100), essent diurètic per injecció intravenosa d'1 cc. en el gos cloralosat, n'és molt menys si l'animal es troba ja en estat de diuresi per la injecció intravenosa de solució fisiològica. Demés, encara, administrant l'aigua per via digestiva i injectant l'extret d'hipòfisi una o dues hores després, s'aconsegueix una acció oligúrica ben marcada.

L'oligúria, en aquest últim cas, l'explica Houssay suposant que l'extret d'hipòfisi faria més lenta l'absorció de l'aigua. Jo crec més lògic suposar (abans d'acudir a una explicació que cap fet encara no justifica) que aquest cas és una confirmació del que s'ha dit abans: absorbida l'aigua lentament en el budell, arriba al ronyó poc a poc, i la diuresi que provoca no és prou intensa per a contrarestar l'efecte oligúric de l'extret hipofisari.

Houssay i els seus col·laboradors admeten que els extrems hipofisaris actuen específicament damunt dels vasos i les cèl·lules glandulars del ronyó. Ja hem dit que els vasos renals es dilaten després d'un període més o menys llarg de vasoconstricció, durant el qual es suprimeix la secreció de l'orina; però la diuresi no resulta sols d'aquestes condicions mecàniques de pressió i despesa sanguínia del ronyó, sinó també i sobretot d'una excitació directa i específica sobre les cèl·lules secretores. En efecte, com diu Biedl i hem pogut demostrar repetidament nosaltres, la poliúria es repeteix en molts casos tot i faltar

la hipertensió vascular, i en particular quan s'injecta repetidament l'extret d'hipòfisi, que pot produir més tard (tal com veurem en alguna de les nostres gràfiques) una hipotensió momentània.

L'acció paradoxal dels extrems hipofisaris fou ja assenyalada per Schaefer i Hering. Observaven la diuresi gairebé sempre; però en alguns casos, contràriament, la injecció dels extrems era motiu d'una disminució passatgera o sostinguda de la secreció, amb tot i ésser les més favorables, com diu Biedl, les condicions circulatòries. Per explicar aquests resultats contradictoris, admeteren aquells autors que la hipòfisi contindria dos principis diferents; l'un excitosecretor, i l'altre inhibidor; prevalent, en general, el primer.

De tots els treballs recordats queda un fet real—l'acció diurètica, però variable, dels extrems hipofisaris—i la tendència a explicacions esquemàtiques, simplistes d'aquell fet. O bé per la hipòtesi de l'existència d'hormones distintes i d'influència contradictòria, o bé per pensar que els fenòmens secretoris siguin condicionats sobretot per l'estat de la circulació. D'una i altra manera, es considera la cèl·lula renal com quelcom sense importància fisiològica, que obeiria passivament a aquestes distintes influències.

I, no obstant, segons es desprèn dels primers treballs de Matzfeld (10) (les conclusions del qual han estat després repetidament confirmades per observacions clíniques, a Espanya per Marañón (11) sobretot), l'acció dels extrems d'hipòfisi és diferent, en ço que es refereix a la quantitat d'orina i a la seva concentració, en els individus sans que en els malalts de poliúria, en especial de diabetis insípida. Segons sigui la modalitat de la funció renal, així també varien els efectes obtinguts. Així mateix Romme (12) ha observat que els efectes produïts per l'extret hipofisari

són molt variables, y que els extrems del lòbul posterior de la hipòfisi posseeixen una especial acció oligúrica (cosa contrària a l'admès per Magnus, Schaefer i Hering) augmentant la concentració de clorurs en l'orina. Segons Hoppe Seyler (13), la influència oliguritzant en individus sans, i fins en nefrítics crònics, que es manifesta principalment per l'increment de la densitat i del contingut salí de l'orina, no s'obté mai amb cap altre preparat, la qual cosa li fa suposar la funció reguladora de la diuresi per part de les hormones hipofisàries. La mateixa variabilitat de resultats ha estat assenyalada també per Korschegg i Schuster (14), els quals demostraren experimentalment, per les injeccions dels extrems, primerament augment i després disminució de la diuresi. També, segons J. R. Williams (15), l'efecte sobre la quantitat i les sals de l'orina és molt variable «com si els ronyons tinguessin una gran adaptabilitat de funcions». En un treball posterior, Matzfeld (16) ha demostrat que la ingestió i també la injecció subcutània o intravenosa d'extrems hipofisaris disminueix la quantitat d'orina; i, en canvi, Evans i Assinder (17) han descrit un cas d'infantilisme amb lesió de la hipòfisi, i probablement amb insuficiència funcional de la glàndula, en el qual l'administració de l'extret produïa una acció diurètica evident.

Aquesta variabilitat d'acció ha estat confirmada per una nombrosa bibliografia clínica. Abrahamson i Klimenko (18) han descrit un centenar de casos d'afeccions hipofisàries en les quals les lesions i trastorns funcionals es manifestaven de diferent manera segons l'estat dels ronyons, produint poliúria en el cas que estiguessin sans, o, pel contrari, retenció d'aigua en els teixits si aquells eren insuficients. Experimentalment, Parisot i Mathieu (19), obtenen també efectes diferents segons les dosis injectades; i Addis, Barnett i Foster (20) observen que la concentració de l'orina, i en particular d'urea, així com els

efectes diurètics, varien, segons l'estat de la sang, la concentració hemàtica d'urea.

Tampoc hi ha acord en els resultats circulatoris de la injecció dels extrems. Oliver i Schaefer (21), en llur treball fonamental, demostraren la seva acció hipertensora; acció que ha estat confirmada per nombroses recerques posteriors. Howell (22) descobrí que els elements actius estan continguts en el lòbul posterior, i trobà que una segona injecció practicada mitja hora o una hora després de la primera no determina cap efecte sobre la circulació. Més tard Schaefer i Vincent (23) observaren que els efectes obtinguts per aquestes injeccions repetides no són constants, i que una segona dosi pot ésser molt bé hipotensora. Seguint el criteri abans esmentat, la variabilitat de l'acció circulatòria dels extrems hipofisaris ha volgut ésser explicada, com la que és pròpia dels efectes secretors urinaris, per la multiplicitat d'agents químics d'influència fisiològica oposada: substàncies hipertensores i una altra substància hipotensora.

Aquesta diversitat d'accions cardiovasculars ha estat repetidament comprovada. Livon (24) indica l'aparició d'hipertensió i bradicàrdia com a efectes de la injecció; Silvestrini (25) parla d'hipotensió; Garnier i Thaon (26) observen primer hipertensió i bradicàrdia, i després hipotensió passatgera seguida d'una nova hipertensió. Aquests resultats diferents han estat obtinguts posteriorment per Salvioni i Carraro (27), Pal (28), Lockhardt, Mummery i Legge (29), etc.

D'altra part, segons Hamburger (30), els extrems aquosos del lòbul anterior de la hipòfisi produeixen hipotensió, seguida en alguns casos, d'un període d'hipertensió. En canvi, els extrems alcohòlics del lòbul anterior i els extrems aquosos del posterior serien sempre hipertensors.

Com diu Biedl, l'acció hipertensora de la hipòfisi és

sempre molt més marcada si la pressió és naturalment baixa, o bé si s'ha fet baixar experimentalment per una sagnia, l'eventració intestinal o una peritonitis per perforació. Biedl afegeix que una segona injecció intravenosa, aplicada poc temps després de la primera, no sols no és ja hipertensora, sinó que fa baixar momentàniament la pressió. Aquesta acció hipotensora es produeix més fàcilment quan abans s'hagi provocat una hipertensió per la injecció d'adrenalina.

Finalment, Hallion (31), estudiant els efectes dels extrems hipofisaris sobre els múscles bronquials, observa una vegada més la variabilitat dels resultats obtinguts amb el mateix extret segons les dosis emprades: disminució de l'amplada de les oscil·lacions del pulmó amb dosis fortes, i, contràriament, augment de les mateixes oscil·lacions amb dosis petites pròximes a les inactives.

Hem volgut insistir en l'exposició d'aquests fets, que demostren la multiplicat i variabilitat dels efectes produïts pels extrems hipofisaris sobre diferents funcions orgàniques, per tal de fer veure la complexitat d'aquests problemes i de com estem lluny, encara, d'una explicació completa i definitiva del mecanisme d'acció de les hormones hipofisàries.

Les gràfiques que segueixen corresponen a gossos i utilitzant el mètode del cateterisme ureteral. L'anestèsia ha estat sempre per la cloralosa per injecció intravenosa, que, com és sabut, no influeix tant com altres anestèsics sobre la secreció renal. Els urèters han estat cercats al costat per via transperitoneal, col·locant en cada un (sense enfonsar-la massa, per tal de no arribar a la pelvis renal) una cànula d'argent connectada mitjançant un tub de goma amb un registrador de gotes elèctric (el

de Negrin, per exemple), o bé pneumàtic, en comunicació amb càpsules de Marey. Indistintament he emprat tots dos mitjans d'inscripció del rendiment ureteral. Per a la inscripció de la pressió he usat l'hemodinamòmetre, segons s'acostuma.

Els primers experiments són fets amb extrems d'hipòfisi Parke-Davis i Iby's. Més tard he assajat els efectes d'extrems preparats per nosaltres segons la tècnica de Houssay, abans recordada: fixació dels fragments d'hipòfisi en alcohol-èter per parts iguals: escalfament després, durant uns quants minuts, en cinc vegades de solució fisiològica a la qual s'ha incorporat un 0,25 per 100 d'àcid acètic. Es deixa refredar, i es filtra. Les injeccions dels extrems s'han donat sempre per la mateixa vena per on s'havia injectat l'anestèsic.

D'aquests nostres experiments (segons es detalla en l'explicació de les gràfiques adjuntes), se'n desprenen les següents conclusions:

1.^a En la major part dels casos, els extrems d'hipòfisi exerceixen una acció diurètica manifesta, que acostuma a ésser passatgera.

2.^a Altres vegades s'observa, al contrari, i fins en el mateix animal, una influència oliguritzant que pot arribar fins al tancament complet del ronyó.

3.^a Aquests oposats efectes depenen principalment de l'estat previ de la secreció renal. L'acció diurètica es veu accentuar-se si abans, per diferents motius, estava disminuïda la secreció. En canvi, l'oligúria és més manifesta en el cas que el ronyó treballés activament.

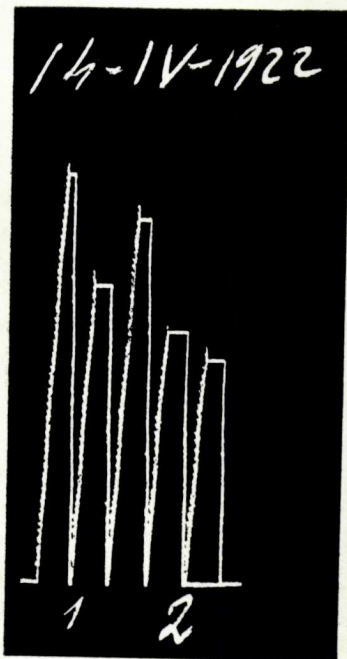
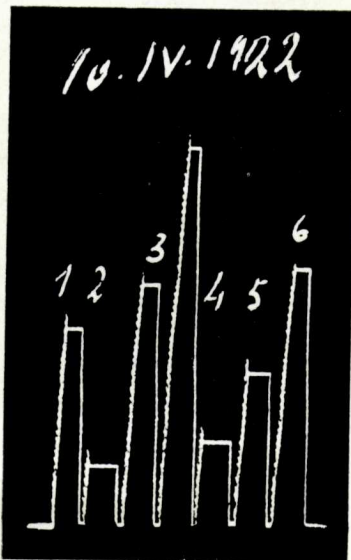
4.^a En molts exemples de diuresi o d'oligúria provocades per les hormones de la hipòfisi, no es poden observar variacions de cap mena en la pressió arterial.

S. Pi Suñer

Gràfica 1.^a — Cada columna representa 10 minuts, cada mil·límetre d'alçada 1 gota d'orina.

Gos de 15 kg., cloralosa.

1. — Injecció de 40 cc. de sang urèmica.
2. — Injecció de 1 cc. de pituitrina Parke-Davis.
3. — 20 cc. de sang urèmica.
4. — 1 cc. de pituitrina P. D.
5. — 1 cc. de pituitrina P. D.



Gràfica 2.^a — Indicacions de temps i flux amb la gràfica anterior.

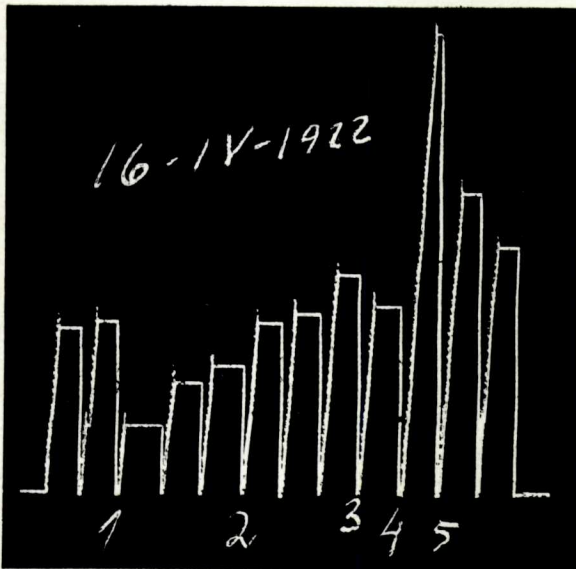
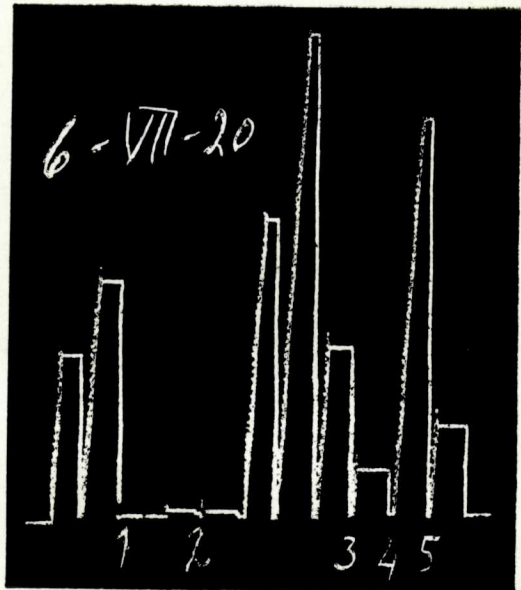
Gos de 2 kg., cloralosa.

1. — 1 cc. de pituitrina Parke-Davis.
2. — 1 cc. del mateix preparat.

Gràfica 3.^a— Indicacions de temps i flux com les gràfiques anteriors.

Gos de 18 kg., cloralosa.

1. — 20 cc. de sang urèmica.
2. — 10 cc. de sol. saturada de ClNa.
3. — 20 cc. de sang urèmica.
4. — 1 cc. d'hipofisina Ibis.
5. — 20 cc. de sang urèmica.



Gràfica 4.^a— Indicacions de temps i flux com en els traçats anteriors.

Gos de 14 kg., cloralosa.

1. — 1 cc. d'extret d'hipòfisis en solució fisiològica.
2. — 10 cc. d'extret d'hipòfisis.
3. — 1 cc. d'extret d'hipòfisis.
4. — 200 cc. de sol. de glucosa al 10 per 100.
5. — 1 cc. d'extret d'hipòfisis.

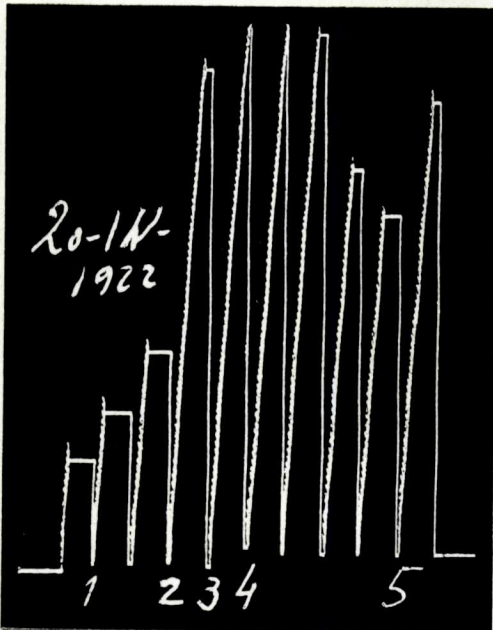
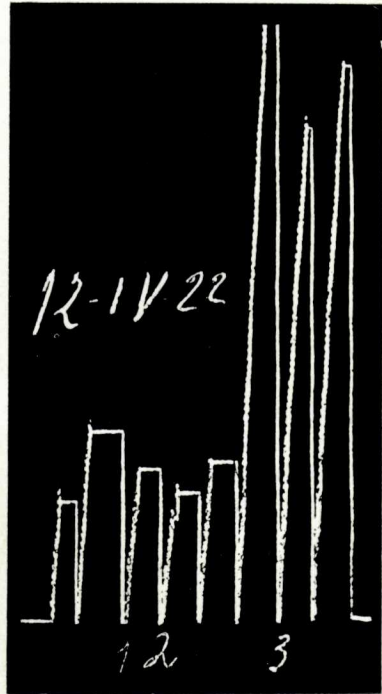
Gràfica 5.^a — Indicacions de temps i flux com en els traçats anteriors.

Gos de 19 kg., cloralosa.

1. — 1 cc. d'hipofisina Ibis.
2. — 1 cc. d'hipofisina Ibis.

Una injecció de 150 cc. de sol. de glucosa al 10 per 100 provoca una intensa diuresi.

3. — 1 cc. d'hipofisina Ibis.



Gràfica 6.^a — Indicacions de temps i flux com els traçats anteriors.

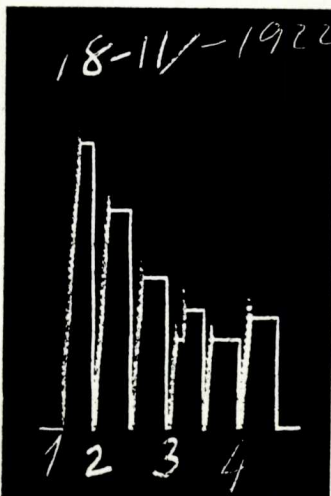
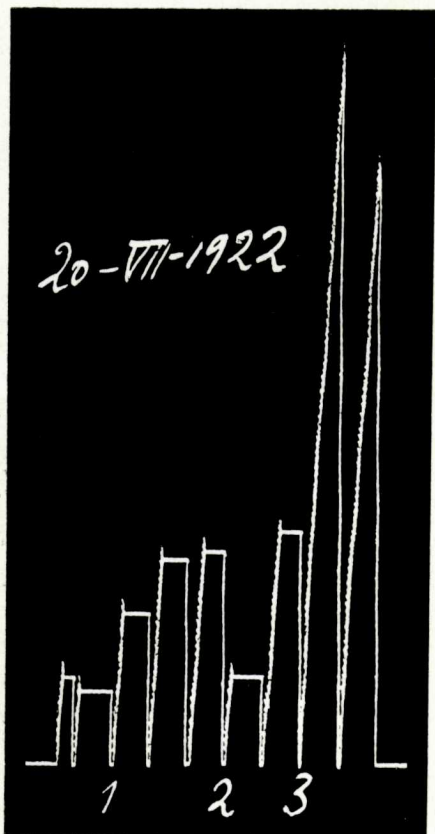
Gos de 175 kg., cloralosa.

1. — 1 cc. d'hipofisina Ibis.
2. — 150 cc. de sol. de glucosa al 10 per 100.
3. — 1 cc. d'hipofisina Ibis.
4. — 1 cc. d'hipofisina Ibis.
5. — 1 cc. d'hipofisina Ibis.

Gràfica 7.^a— Indicacions de temps i flux com en els traçats anteriors.

Gos de 22 kg., cloralosa.

1. — 20 cc. de sang lleugerament urèmica.
2. — 20 cc. de sang lleugerament urèmica.
3. — 5 cc. d'hipofisina Ibis.



Gràfica 8.^a— Indicacions de temps i de flux com en els traçats anteriors.

Gos de 13 kg., cloralosa.

1. — Injecció de 20 cc. de sol. glucosada.
2. — Injecció de 1 cc. d'extret hipofisari en sol. salina.
3. — Injecció de 1 cc. de l'extret anterior.
4. — Injecció de 1 cc. de l'extret anterior.

BIBLIOGRAFIA

- (1) A. PI SUÑER: *Journ. de Phys. et Path. Gén.*, VI, 942. 1905.
 (2) A. PI SUÑER: *Los Mecanismos de correlación nerviosa*, 90. Barcelona, 1920.
 (3) MAGNUS i SCHAEFER: *Journ. of Phys.*, XXVII, 9. 1901-02.
 (4) SCHAEFER i HERING: *Proceed. of the Royal Soc.*, LXXVII, 571. — 1906. *Phil. Trans. of the Royal Soc.* CXCI. 1907.
 (5) BERNARDO A. HOUSSAY: *La acción fisiológica de los extractos hipofisarios*. — Buenos Aires, 1918.
 (6) B. A. HOUSSAY: *C. R. de la Soc. de Biologie*. — 11 abril 1918.
 (7) A. PI SUÑER: *C. R. de la Soc. de Biologie*. — 12 maig 1905.
 (8) A. PI SUÑER: *La antitoxia renal*, 35. Barcelona, 1905.
 (9) HOUSSAY, PALAU i NEGRETE: *C. R. de la Soc. de Biologie*. — 10 juny 1920.
 (10) A. MATZFELD: *Boston Med. and Sur. Journ.*, 174, 644. 1916.
 (11) MARAÑÓN: *La diabetes insípida*. — Madrid. 1919.
 (12) M. ROMME: *La Presse Médicale* XXV, 533. 1917.
 (13) HOPPE SEYLER: *Munch. med. Wochenschr*, LXII, 1633 (1915) i LXIII, 47 (1916).
 (14) KONSCHEGG i SCHUSTER. (Cita de Hoppe Seyler.)
 (15) J. R. WILLIAMS: *Endocrinology*, 312. 1917.
 (16) A. MATZFELD: *Journ. of Exper. Med.*, XXV, 153. 1917.
 (17) EVANS i ASSINDER: *Birmingham Med. Rev.*, 80. 1916.
 (18) ABRAHAMSON i CLIMENKO: *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, LXIX, 281. 1917.
 (19) PARISOT i MATHIEU: *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, XVIII, 1.82. 1920.
 (20) ADDIS, BARNETT i FOSTER: *Amer. Journ. of Phys.*, XLVI, 84. 1918.
 (21) OLIVER i SCHAEFER: *Journ. of Phys.*, XVIII, 277. 1895.
 (22) H. HOWELL: *Journ. of Exp. Med.*, III, 215. 1898.
 (23) SCHAEFER i VINCENT: *Journ. of Phys.*, XXIV, 19. 1899.
 (24) L. LIVON: *C. R. de la Soc. de Biologie*. 17 juny 1901.
 (25) R. SILVESTRINI: *Riv. Critica de Clin. Med.*, 28. 1905.
 (26) GARNIER i THAON: *C. R. de la Soc. de Biologie*, 285. 1906. — *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, VII, 9. 1906.
 (27) SALVIOLI i CARRARO: *Arch. di Scienz. Med.*, 31. 1907.
 (28) PAL: *Centralblatt f. Phys.*, XXIII, 259. 1909.
 (29) LOCKHARDT, MUNNERY i LEGGE: *Journ. of Phys.*, 37. 1908.
 (30) J. HAMBURGER: *Amer. Journ. of Phys.*, 178. 1911.
 (31) L. HALLION: *C. R. de la Soc. de Biologie*. — 18 desembre 1920.

Institut de Fisiologia. Facultat de Medicina. Barcelona.