

REAL ACADEMIA DE MEDICINA

ESTADO ACTUAL DE LA DOCTRINA DE LAS SECRECIONES INTERNAS

DISCURSO DE RECEPCIÓN

DEL

DR. D. GREGORIO MARAÑÓN Y POSADILLO

y

CONTESTACIÓN

DEL

DR. D. GUSTAVO PITTALUGA

LEÍDOS EL 12 DE MARZO DE 1922



MADRID

RUIZ HERMANOS, EDITORES

Plaza de Santa Ana, 13

1922

1014511

REAL ACADEMIA DE MEDICINA

ESTADO ACTUAL DE LA
DOCTRINA DE LAS
SECRECIONES INTERNAS

DISCURSO DE RECEPCIÓN

DEL

DR. D. GREGORIO MARAÑÓN Y POSADILLO

Y

CONTESTACIÓN

DEL

DR. D. GUSTAVO PITTALUGA

LEÍDOS EL 12 DE MARZO DE 1922

MADRID

RUIZ HERMANOS, EDITORES

Plaza de Santa Ana, 13

1922

DISCURSO

DEL

DR. D. GREGORIO MARAÑÓN

SEÑORES ACADÉMICOS :

LAS obligadas palabras de gratitud con que deben empezar estos discursos han de ser en el mío doblemente calurosas y sinceras. Porque en ellas no expreso tanto—con ser tan grande—el reconocimiento que debo a la Academia por mi elección, como por la serie inagotable de benevolencias que tuvo siempre para mí y que se resumen e intensifican en el acto de hoy. Todavía era yo estudiante cuando el inolvidable maestro D. Federico Olóriz, de quien ya había recibido estímulos tan directos y ejemplares que a ellos debo gran parte de mi vocación y de mi entusiasmo por nuestra ciencia, me enseñó una tarde, en la Sala de Disección, sin decirme nada y con aquella dilatada sonrisa que iluminaba de tarde en tarde su semblante adusto, un programa de premios de la Real Academia, en el que figuraba este tema : «Investigaciones sobre el aparato paratiroideo del hombre». Aquel mismo día hice mi plan de trabajo ; y durante muchos meses investigué con ahinco para componer una Memoria que vosotros premias- teis y que decidió mis aficiones futuras. Premio para mí inaprecia- ble, porque sabía que al conseguirle iba a llenar de alegría a aquel hombre tan sabio y tan bueno, tan serio de corazón y de intelligen- cia, con el que, sin haber tenido nunca la menor efusión, me unía un cariño respetuoso y profundo, junto con una deuda impagable de agradecimiento.

Pocos años después me otorgasteis el premio de Alvarez de Alcalá. Y siempre, desde el día en que me levanté a hablar por vez primera en esta Academia, obtuve largamente vuestra atención y vuestra indulgencia; a veces también vuestra crítica adversa, no menos estimada por mí, yo os lo aseguro, que el propio alentador aplauso. Y al fin, vuestra bondad culmina eligiéndome para ocupar este puesto, cuando la obra que me pudiera hacer digno de él está, por lo menos, falta todavía de madurez y de sazón.

Tan sincera emoción como en estas palabras de gratitud quisiera poner en las que debo dedicar ahora a mi antecesor, don Nicolás Rodríguez Abaytúa. Porque es notorio que fué un académico excepcional, tanto por la propia densidad de sus méritos científicos como por el amor insuperable y persistente que demostró a la Real Academia en su larga actuación corporativa y en el generoso donativo que al morir la hizo de gran parte de sus bienes. La biografía y el copioso índice de la producción de mi ilustre antecesor fueron recordados no hace mucho en la sesión que se dedicó a su memoria. Yo le conocí ya apartado casi por completo del ejercicio profesional, pero como nunca interesado en los aspectos especulativos de la Medicina. Más de una vez departí con él de los asuntos nuevos de la ciencia, y en este salón prolongó, en público, con motivo de algunas de mis modestas contribuciones, los comentarios que en privado solía poner a los puntos en controversia. Precisamente fué para hacer uno de estos comentarios, llenos de reflexiva doctrina, la última vez que habló en público, cuando se discutía mi comunicación sobre «La dietética de la fiebre tifoidea»; y todos recordaréis la angustia con que veíamos que su palabra, entrecortada por la fatiga, seguía a duras penas la ágil evolución del pensamiento, hasta que se vió obligado a detenerse y a reposar en su sillón mientras pasaba la profunda congoja, que fué para todos nosotros—y también para él—indicio ciertísimo de que sus días estaban, por desdicha, contados.

Un rasgo esencial se destaca en la vida de Rodríguez Abaytúa, y es la curiosidad, el afán incesante de saber; y no sólo los aspectos profesionales de la ciencia, sino las más hondas raíces

biológicas de su especialidad y de la Medicina entera. Hasta en los días de su plena actividad clínica, y después, hasta en los momentos en que su larga enfermedad le obligaba a retraerse en una existencia de limitación y de cuidados, halló siempre tiempo para estudiar, para meditar, para renovarse y para escribir. Toda su obra tiene este mismo carácter de preocupación fisiológica y filosófica, que culmina en su póstuma producción, en el tratado de «Bionérgica y Termoquímica alimenticias», al que dió fin muy pocos días antes de morir.

En el ejercicio profesional, Rodríguez Abaytúa fué uno de los primeros especialistas que en España iniciaron el brillante apogeo que hoy ha alcanzado la gastrología. Su profunda cultura fisiológica se reveló tanto en sus cuidadosos diagnósticos y en los exactos consejos que daba a los enfermos como en las numerosas monografías que dedicó a esta especialidad, algunas de las cuales, como las tituladas «Datos diagnósticos que se pueden deducir del interrogatorio de los gastropáticos» (Madrid, 1895), «Semiótica de las dispepsias» (Madrid, 1891), «Subordinación patogénica de las dermatosis a las dispepsias» (Madrid, 1901), y otras, son todavía, a pesar de la efímera existencia de la producción científica actual, modelos de información bien orientada y de sagacidad clínica.

Mucho influyó, sin duda, en su formación espiritual la gran afición que tuvo a viajar y a curiosear detalladamente los lugares que visitó. Seis preciosas monografías lo atestiguan, entre la colección de sus publicaciones. Sabía bien que el respirar de continuo en el mismo ambiente enmohece el más sereno entendimiento y la voluntad mejor apercebida; y tanto más si el ambiente es este, amado, de España, tan sacudido por las pasiones superficiales como reacio ante las inquietudes del espíritu universal.

Fué veintiún años académico, y, como antes decía, su asiduidad, su entusiasmo, su amor sin límites por la labor de la corporación y su espléndido desinterés hacia ella harán perdurablemente respetable su nombre entre nosotros y los que nos sucedan.

Y ahora permitidme que entre, desde luego, a exponer el tema que me propongo desarrollar en este discurso.

PLAN DEL DISCURSO

I.—INTRODUCCIÓN.

- 1 EVOLUCIÓN DE LAS DOCTRINAS CIENTÍFICAS.
- 2 EXAGERACIONES Y CRÍTICAS EN LA DOCTRINA DE LAS SECRECIONES INTERNAS.
- 3 GLEY Y SU ESCUELA. LOS NORTEAMERICANOS.
- 4 PERPLEJIDAD DEL MÉDICO ACTUAL ANTE LOS PROBLEMAS ENDOCRINOS.
- 5 OBJETO DE ESTE DISCURSO.

II.—SIGNIFICACIÓN BIOLÓGICA DE LOS CONOCIMIENTOS ENDOCRINOS.

- 6 LA NOCIÓN DE LA CORRELACIÓN HUMORAL. SU IMPORTANCIA.
- 7 LA CORRELACIÓN HUMORAL Y LA NERVIOSA.
- 8 NECESIDAD DE LIMITAR EL CONCEPTO DE LA SECRECIÓN INTERNA.
- 9 DEFINICIÓN DE LOS ÓRGANOS ENDOCRINOS PROPIAMENTE DICHOS.
- 10 LA CLASIFICACIÓN DE WEIL DE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS.
- 11 NOMENCLATURAS ENDOCRINAS. SU INUTILIDAD Y CONFUSIÓN.
- 12 LAS CONDICIONES DE GLEY: SU CRÍTICA.
- 13 NO PUEDE SERVIR COMO NORMA DE JUICIO EL HALLAZGO DE LAS HORMONAS EN LA SANGRE.
- 14 LOS FISIÓLOGOS Y LOS CLÍNICOS.
- 15 NATURALEZA QUÍMICA DE LAS HORMONAS.
- 16 VITAMINAS Y SECRECIONES INTERNAS.

III.—PAPEL FISIOLÓGICO DE LAS ACTIVIDADES ENDOCRINAS.

- 17 EL CRECIMIENTO Y LAS SECRECIONES INTERNAS.
- 18 INFLUENCIA DE LAS SECRECIONES INTERNAS SOBRE EL DESARROLLO EMBRIONARIO Y EL FETAL.
- 19 MODIFICACIONES QUE IMPRIME LA OPOTERAPIA EN EL CRECIMIENTO DE LAS LARVAS.
- 20 CRECIMIENTO EXTRAUTERINO Y SECRECIONES INTERNAS.
- 21 LA PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO DESDE EL PUNTO DE VISTA ENDOCRINO.
- 22 REGULACIÓN HUMORAL DEL METABOLISMO NUTRITIVO.

- 23 ACCIÓN DEL PÁNCREAS, DE LAS SUPRARRENALES, DEL TIROIDES Y DE OTRAS GLÁNDULAS SOBRE EL METABOLISMO HIDROCARBONADO.
- 24 EL METABOLISMO DE LA GRASA Y LAS SECRECIONES INTERNAS. LA OBESIDAD ENDOCRINA.
- 25 ACCIÓN DEL TIROIDES SOBRE LAS OXIDACIONES TOTALES. LA METABOLIMETRÍA.
- 26 PÁNCREAS Y OBESIDAD.
- 27 LAS HORMONAS Y EL METABOLISMO ALBUMINOIDEO.
- 28 EL METABOLISMO DE LA CREATININA.
- 29 METABOLISMO ALBUMINOIDEO Y GLÁNDULAS PARATIROIDEAS.
- 30 EL METABOLISMO CÁLCICO Y SUS TRASTORNOS DESDE EL PUNTO DE VISTA ENDOCRINO.
- 31 EL FACTOR HUMORAL DE LA REGULACIÓN DE LA ELIMINACIÓN DEL AGUA. LA TEORÍA HIPOFISARIA DE LA DIABETES INSÍPIDA.
- 32 TEORÍA DE SAJOURS SOBRE EL PAPEL DE LA ADRENALINA EN LA RESPIRACIÓN.
- 33 SECRECIONES INTERNAS, TRASTORNOS DIGESTIVOS Y TRABAJO MUSCULAR.
- 34 LA FUNCIÓN GENITAL DESDE EL PUNTO DE VISTA ENDOCRINO.
- 35 CARACTERES SOMÁTICOS Y CARACTERES FUNCIONALES DE LA SEXUALIDAD.
- 36 LA DETERMINACIÓN DEL SEXO.
- 37 LA PRIMERA Y LA SEGUNDA PUBERTAD.
- 38 PSEUDOHERMAFRODITISMOS FISIOLÓGICOS (PUBERAL Y CLIMATÉRICO).
- 39 EL PROBLEMA EXPERIMENTAL DEL HERMAFRODITISMO Y DE LA INVERSIÓN SEXUAL.
- 40 EL IMPULSO SEXUAL.
- 41 LA MENSTRUACIÓN.
- 42 NIDACIÓN, EMBARAZO Y PARTO.
- 43 CRÍTICA DE LOS TRASTORNOS ENDOCRINOS DEL EMBARAZO.
- 44 CRÍTICA DEL PROBLEMA DE LA INTERVENCIÓN DE LA HIPÓFISIS EN EL PARTO.
- 45 INTERVENCIÓN DE OTRAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS EN LA ACTIVIDAD SEXUAL.
- 46 SISTEMA NERVIOSO Y SISTEMA ENDOCRINO. SUS RELACIONES.
- 47 TIROIDES Y VIDA PSÍQUICA.
- 48 INFLUENCIA DE LAS GLÁNDULAS GENITALES, HIPÓFISIS, SUPRARRENALES Y EPIFISIS SOBRE LA VIDA PSÍQUICA.
- 49 NEUROPATÍAS Y PSICOSIS Y TRASTORNOS ENDOCRINOS.
- 50 EXCITABILIDAD MUSCULAR Y FUNCIÓN PARATIROIDEA.
- 51 RELACIONES DEL SISTEMA ENDOCRINO CON EL SISTEMA NERVIOSO DE LA VIDA VEGETATIVA.
- 52 GLÁNDULAS SIMPATICOTÓNICAS Y AUTONOMOTÓNICAS. CRÍTICA DE ESTE ESQUEMA.
- 53 EL FACTOR HUMORAL DE LA EMOCIÓN. TIROIDES Y EMOCIÓN.
- 54 LA EMOCIÓN ADRENALÍNICA.
- 55 SOBRE EL SUPUESTO PAPEL ANTITÓXICO DE LAS GLÁNDULAS DE SECRECIÓN INTERNA.
- 56 CRÍTICA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

IV.—CLÍNICA DE LAS SECRECIONES INTERNAS.

- 57 EXAGERACIONES EN LA CLÍNICA DE LAS SECRECIONES INTERNAS.
- 58 ORIGEN DE ESTAS EXAGERACIONES.

- 59 ESCASEZ DE LOS SÍNTOMAS ENDOCRINOS PROPIAMENTE DICHOS.
- 60 INTERPRETACIÓN DE LOS SÍNTOMAS ENDOCRINOS. SÍNDROMES ENDOCRINOS PROPIAMENTE DICHOS.
- 61 ALTERACIONES ENDOCRINAS SECUNDARIAS.
- 62 COINCIDENCIA DE LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS CON OTRAS ENFERMEDADES.
- 63 ERRORES DE DIAGNÓSTICO, DEBIDOS A LA EXTENSIÓN EXCESIVA DEL SIGNIFICADO DE CIERTOS SÍNTOMAS Y A OTRAS CAUSAS.
- 64 INTERPRETACIÓN EQUÍVOCA DEL CONCEPTO DE LA DISFUNCIÓN.
- 65 DISHIPERFUNCIÓN Y DISHIPOFUNCIÓN.
- 66 ABUSOS CLÍNICOS DEL CONCEPTO DE LA CORRELACIÓN GLANDULAR. LOS SÍNDROMES PLURIGLANDULARES.
- 67 FRECUENCIA DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA.
- 68 LAS BASES CLÍNICAS DEL DIAGNÓSTICO DEL HIPERTIROIDISMO.
- 69 LOS HIPERTIROIDISMOS REACCIONALES.
- 70 CASUÍSTICA HIPOTIROIDEA.
- 71 FALSOS SÍNDROMES TIROIDEOS.
- 72 LA PATOLOGÍA SUPRARRENAL. VALOR DE LA MELANODERMIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CRÓNICA.
- 73 DIFICULTAD DIAGNÓSTICA DE LAS FORMAS AGUDAS DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL.
- 74 SÍNDROMES HIPERSUPRARRENALES. SÍNDROMES SUPRARRENO-GENITALES.
- 75 CRÍTICA DE LOS SÍNDROMES SUPRARRENO-VASCULARES.
- 76 LA HIPERTENSIÓN ADRENALÍNICA. LIMITACIÓN DE ESTE CONCEPTO, SEGÚN EL CRITERIO ACTUAL.
- 77 LAS HIPERTENSIONES EMOTIVAS Y LAS HIPERTENSIONES CLIMATÉRICAS PUEDEN RELACIONARSE CON ESTADOS HIPERADRENALINÉMICOS.
- 78 CRÍTICA DEL CONCEPTO DE LA DIABETES SUPRARRENAL.
- 79 LA PATOLOGÍA ENDOCRINA DE LAS GLÁNDULAS GENITALES.
- 80 LOS ESTADOS CLORÓTICOS Y SU RELACIÓN CON LA FUNCIÓN GENITAL.
- 81 PATOLOGÍA HIPOFISARIA. LOS TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO, LA OBESIDAD, LA DIABETES INSÍPIDA Y LA CAQUEXIA COMO TRASTORNOS PATOLÓGICOS DE LA HIPÓFISIS.
- 82 PATOLOGÍA DEL TIMO.
- 83 LAS GLÁNDULAS PARATIROIDEAS Y LA TETANIA.
- 84 PATOLOGÍA DE LA EPIFISIS.
- 85 PATOLOGÍA ENDOCRINA DEL PÁNCREAS.
- 86 LOS SÍNDROMES PLURIGLANDULARES.
- 87 OTRAS INTERVENCIONES DE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS EN LA PATOLOGÍA. ESTADOS PRÉDISPONENTES Y DIÁTESIS Y GLÁNDULAS DE SECRECIÓN INTERNA.

V.—LOS LÍMITES BIOLÓGICOS DE LA OPOTERAPIA.

- 88 ASPECTOS EXTRACIENTÍFICOS DE LA OPOTERAPIA EN GENERAL.
- 89 LAS OPOTERAPIAS DE TODOS LOS ÓRGANOS Y LAS OPOTERAPIAS PLURIGLANDULARES.
- 90 VALOR FARMACOLÓGICO REAL DE LA OPOTERAPIA.
- 91 CAUSAS DE LA LIMITACIÓN PRÁCTICA DE LA OPOTERAPIA.
- 92 LA OPOTERAPIA SÓLO TIENE APLICACIÓN A LOS CASOS DE HIPOFUNCIÓN GLANDULAR.

I.—INTRODUCCIÓN

Voy a hablar de EL ESTADO ACTUAL DE LA DOCTRINA DE LAS SECRECIONES INTERNAS. Me obliga a ello de un lado mi historia, porque a los estudios endocrinos he dedicado la mayor parte de mi modesta actividad científica, y yo creo que la ocasión de estas solemnidades académicas, que, al fin, representan la articulación entre dos períodos de la vida de trabajo, ha de tomarse como un remanso en la corriente de la producción que nos sirva de cómputo de la labor realizada para desechar lo inútil y valorar, si hay ocasión de hacerlo, lo que aquella labor pueda tener de aprovechable para el camino venidero. Pero, además, hace oportuno el tema la circunstancia de que precisamente atraviesa ahora esta doctrina un momento de crisis en el que parece que conceptos de la misma que creíamos fundamentales se quiebran y se vienen al suelo, haciendo vacilar el gran edificio sustentado sobre ella. Parece, pues, llegado el punto de hacer una revisión de los hechos y de las hipótesis que la febril actividad de estos últimos quince años había ido acumulando, ciertamente de una manera atropellada, y muchas veces sin pasar por el tamiz de una crítica medianamente rigurosa.

La historia de la doctrina de las secreciones internas es tan reciente, que ni aun a los muy jóvenes es casi preciso recordársela. Sin mencionar a los precursores, aislados y, algunos, muy remotos del concepto de la secreción interna, como Berthold, tan comentado ahora por los autores alemanes, que en 1849 estableció ya la función endocrina del testículo, y no por modo hipotético, sino partiendo de un hecho experimental muy bien observado, prácticamente, la

historia de esta rama de la Medicina comienza con Claudio Bernard y con Brown-Sequard, casi contemporáneos nuestros. Pero el verdadero esplendor de estos estudios es mucho más posterior. Como tantas otras veces ha ocurrido en la historia de la ciencia, atravesó la doctrina endocrinológica un largo período de latencia, durante el cual el concepto de la secreción interna, tan sólidamente establecido por el insigne biólogo francés, apenas ocupaba unas líneas en los Tratados de Fisiología; y las enfermedades de estos órganos constituían, en las enseñanzas de la Patología, tan sólo un breve capítulo en el que se estudiaban, casi únicamente como curiosidades científicas, aquellos raros síndromes que habían ido describiendo Addison, Gull y Reverdin, Graves y Basedow, y más recientemente Pierre Marie. Y fué mucho después, casi al comienzo de este siglo, cuando los trabajos sobre las glándulas vasculares sanguíneas y su significación biológica y clínica se multiplicaron en forma súbita, explosiva, llenando las columnas de las revistas médicas y las páginas de volúmenes innumerables, alcanzando, en suma, una popularidad, dentro del medio científico y fuera de él, raras veces igualada, al amparo de los nombres de Gley, Bayliss y Starling, Schäffer, Cyon, Gómez Ocaña, Cannon, Houssay, Turró y Pí y Suñer, entre los fisiólogos; y de Murray, Kocher, Hertoghe, Vassale, Moebius, Neusser, Bield, Levi y Rothschild, Massalongo, Pende, Falta, Parhon, Frölich, Epinger y Hess, Sajous, Sergent, los hermanos Mayo, Cushing, etcétera, entre los clínicos; sin citar más que los que están en la memoria de todos, porque su nombre se vincula con algún hecho fundamental de estos conocimientos*.

Pero muy pronto—y aquí también se repite un hecho que es común a la evolución de otras doctrinas científicas—sobreviene un período que pudiéramos llamar «hiperbólico», en el que los conceptos nuevos se esparcen y divulgan excesivamente, y al pasar de mano en mano, pierden la primitiva compostura y seriedad científica, convirtiéndose en fácil comodín que a todo se aplica, y con el que se trata de explicarlo todo. Basta ojear los cuatro o cinco últimos años de la colección de cualquier revista profesional para comprobar que, en

* Varias de estas consideraciones generales sobre la evolución de la doctrina de las secreciones internas, fueron expuestas por nosotros en nuestra conferencia en el Colegio de Médicos de Lérida sobre *Hipertiroidismo climatérico*, mayo, 1921, publicada por dicho Colegio. (Publicaciones científicas del Colegio oficial de la provincia de Lérida. Primer volumen, 1921). Por no alargarlas aquí, no citamos fenómenos semejantes de la evolución de otras doctrinas científicas; indicaremos solamente, por su cálida y apasionada actualidad, la doctrina relativista de Einstein, a cuyo período de proselitismo y difusión formidables hemos asistido, y que ahora empieza a recibir críticas, también llenas de pasión.

efecto, tal vez se ha dado una importancia exagerada en fisiología al concepto de la correlación humoral, y se ha aceptado con deficiente rigor crítico aquella frase genial, pero excesiva, de Brown-Sequard: «Cada órgano, cada tejido, cada célula tiene su secreción interna»; verdad ésta que, más que de luz indicadora, ha servido de escollo para caer en el error. Pero, todavía más que en el terreno de la biología pura, se han llevado las interpretaciones endocrinas a límites hiperbólicos en la clínica humana, en la que puede decirse que no ha habido enfermedad que no se haya pretendido explicar por trastornos de esta o de la otra glándula, ni síntoma que no se haya aliviado o curado por una opoterapia simple o combinada, ni órgano, en fin, con cuyo extracto no se haya fabricado un específico dotado de supuestas admirables virtudes terapéuticas.

Este período hiperbólico ha dado lugar en los últimos tiempos a un movimiento de reacción también desmesurado—apresurémonos a declararlo—, al que se debe el momento de crisis de la doctrina endocrinológica, a que poco antes hacíamos referencia; siendo curioso anotar que el iniciador de este movimiento y el alma de él ha sido precisamente uno de los primeros impulsores de los estudios fisiológicos de las secreciones internas; y decimos «uno de los primeros», no sólo en el sentido cronológico, sino también en el de la eficacia de su aportación personal y de su labor pedagógica. Me refiero a Gley, autor de varios de los más importantes trabajos sobre la fisiología del tiroides y de las glándulas paratiroides, del páncreas y de las suprarrenales, e iniciador de una escuela fisiológica brillante, que aun consagra, en el Colegio de Francia, gran parte de su actividad a la investigación de las secreciones internas. Y he aquí, repetimos, que es este mismo Gley el que en sus conferencias en la Sociedad de Biología de Barcelona, en 1919, y luego en su libro «Quatre leçons sur les secretions internes», aparecido en París el siguiente año, arremete contra las interpretaciones exageradas de los conceptos endocrinos, contra las hipótesis no seguidas de una comprobación experimental, contra las experiencias mal planteadas y ejecutadas incompletamente, y, en fin, contra los abusos clínicos y terapéuticos prodigados en nombre de supuestos trastornos glandulares y de supuestas virtudes opoterápicas.

Luego nos ocuparemos de criticar la excesiva restricción de los límites a que pretende Gley reducir el concepto de la secreción interna, así como algunos de sus puntos de vista, singularmente los referentes a la significación fisiológica de la adrenalina. Por el momento, anotemos la enorme influencia que estas lecciones del maestro han tenido en la evolución ulterior de los estudios endocrinos. Ni

una sola crítica extensa y fundamental se ha opuesto, que nosotros sepamos, y al menos por autores de los que combaten en primera línea, a la contundente diatriba de Gley, ni aun por aquellos de quienes nos consta que no comparten los puntos de vista del gran fisiólogo francés *. Por el contrario, su modo de pensar sobre la función de las glándulas suprarrenales, que es el punto avanzado de su teoría, ha encontrado entusiasta acogida en muchos medios científicos importantes. Este concepto, verdaderamente revolucionario, puesto que Gley llega a negar el papel fisiológico de la adrenalina, considerando la acción de ésta sobre el organismo como una mera acción terapéutica, extraña, por lo tanto, al funcionamiento habitual de la economía, ha encontrado, en efecto, valiosos partidarios, principalmente entre los americanos de la escuela de Swale-Vincet, Stewart y Rogoff, etc. Swale-Vincet, en un reciente trabajo sobre esta cuestión, la daba ya por definitivamente resuelta, aceptando el punto de vista de Gley como una noción clásica.

En el terreno clínico, muchos médicos han reaccionado también contra las hipérboles endocrinas, y ha sido asimismo América el teatro principal de esta reacción, siendo expresión cabal de ella un artículo no ha mucho aparecido en el *Journal of the American Medical Association*, revista cuya influencia en el pensamiento médico de la raza sajona es de todos conocida, la cual ha creído deber dedicar uno de sus importantes editoriales, intitulado «Un problema que requiere una actitud científica muy severa», a precaver a los médicos de las recientes exageraciones cometidas por muchos endocrinólogos, sobre todo desde el punto de vista terapéutico.

¿Qué pensar, se dirá el médico de buena fe y no especializado en la información de estos asuntos, ante dos corrientes tan contradictorias, ante entusiasmos tan ardientes y ante reservas tan severas? Y esta duda estará sobre todo justificada en nuestro país, donde se hacen particularmente agudos los puntos extremos en litigio. En las razas que científicamente nos superan, estas estridencias polémicas, en uno u otro sentido, se agitan al margen de un núcleo, de densidad positiva, constituido por el caudal de hechos escrupulosamente recogidos, verdadero «centro de gravedad» de la doctrina, que constantemente tiende a equilibrar los vaivenes que la imprimen los

* Después de escritas estas líneas han aparecido tres trabajos en que se discute la obra reciente de Gley, que aquí sólo citaremos, a saber: Sergeant, *L'Insuffisance surrénale devant les critiques des physiologistes*, Press. Méd., 1921, núm. 82; H. Roger, *Action des extraits d'organes sur la pression sanguine*, Ibid, 1921, núm. 91, y el libro de nuestro compatriota J. Sopeña *La adrenalina*, Calpe, Madrid, 1921.

propugnadores y los adversarios. Pero entre nosotros falta ese núcleo de experimentación propia, falta o es muy débil ese centro de gravedad; y, en cambio, la vehemencia imaginativa de nuestro temperamento, la tendencia a personalizar las cuestiones más puramente abstractas y, sobre todo, la absoluta ausencia de una crítica científica, convierten fácilmente un tema especulativo, aun no resuelto, y lleno, por ello mismo, de interrogaciones atrayentes, en una disputa entre dos bandos o, menos aún, entre dos cabecillas. Todos los que, cada uno en la medida de nuestro esfuerzo, hemos dedicado nuestro tiempo a la investigación científica, hemos podido gustar tanto de la benévola, quizá entusiasta, adhesión inmediata de unos como de la rotunda hostilidad irreflexiva de otros. Pero, salvo excepciones contadísimas, nos ha faltado, en general, esa suerte de crítica, impersonal y rigurosa, que no excluye la cortesía ni roza para nada con la esfera de los afectos y de las consideraciones individuales que encontramos a diario en las revistas extranjeras; críticas que son como hitos que impiden al investigador alejarse excesivamente de la tierra firme de la verdad, y que, en el fondo, constituyen la más alta prueba de consideración científica tributada al autor. Así como la crítica del arte suele ser, salvo ciertos casos, arbitraria e inútil, porque la Belleza es un concepto absolutamente subjetivo, al que se puede llegar por todos los caminos y con todas las técnicas; la crítica científica es, en cambio, utilísima; y en los períodos de agitación o períodos románticos (si se me permite la palabra) por que las doctrinas atraviesan, como le ocurre ahora a la Endocrinología, no sólo es utilísima, sino imprescindible; porque la Verdad es un concepto invariable que sólo transitoriamente admite interpretaciones subjetivas y al que sólo se llega por caminos trillados y fijos.

He aquí, pues, el objeto de estas páginas. Intentar dar una sensación exacta y sucinta de los conceptos, ya incommovibles, que deben la Biología y la Clínica a la doctrina de las secreciones internas, y que emergen sólidamente, como las rocas entre el mar agitado, sobre las discusiones y los apasionamientos. Dividiremos nuestra labor en cuatro partes, dedicadas, respectivamente, a estudiar la *significación de la doctrina endocrina en la Biología general*, en la *Fisiología*, en la *Patología humana* y en la *Terapéutica*.

II.—SIGNIFICACIÓN BIOLÓGICA DE LOS CONOCIMIENTOS ENDOCRINOS

LA Biología general se enriqueció implícitamente al plantear Claudio Bernard la noción de las secreciones internas, con un concepto que cupo, años más tarde, a Brown-Sequard la gloria de desarrollar, y que representa un paso gigantesco en el conocimiento de la vida de los seres superiores: el concepto de «la correlación humoral». Los órganos que constituyen un cuerpo vivo pueden, en efecto, relacionarse por otra vía que la nerviosa, que era antes la única admitida; pueden relacionarse merced a productos disueltos en el medio sanguíneo que corren de una parte a otra, llevando, como verdaderos «mensajeros químicos», según la ya clásica expresión de Starling, excitaciones e inhibiciones complejas que contribuyen en primera línea a la armonía funcional del sér vivo.

Es cierto que la noción de la interrelación humoral, aunque comprobada cada día por multitud de hechos experimentales, y sobre todo clínicos, no ha avanzado en su esencia gran cosa desde los años de Brown-Sequard. Es más: se han venido repitiendo desde entonces casi las mismas palabras con que el ingenioso experimentador francés definiera la correlación humoral entre las células del organismo, considerándola como un mecanismo con individualidad propia, «independiente de las acciones del sistema nervioso» (1). Y ya antes hemos indicado que esto constituye un error.

Tanto al plantear en el campo experimental los problemas funda-

(1) Brown-Sequard et D'Arsonval, *Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes*, etc., Archives de Physiol., vol. III, 1891.

mentales de la Endocrinología como al estudiar la anatomía patológica y muchas endocrinopatías, se echó pronto de ver, y el tiempo confirma cada día esta noción, que la correlación humoral no puede considerarse como un mecanismo fisiológico independiente, sino paralelo al mecanismo de la correlación nerviosa; más que paralelo, íntimamente entrelazado con éste, puesto que en cada momento funcional es imposible su mutua separación neta. Ya anotada esta colaboración de ambos mecanismos, el químico y el nervioso, en las primeras tentativas de explicación patogénica de la enfermedad de Addison, se ha ido después extendiendo a otras enfermedades endocrinas, como el mal basedowiano, el mixedema, la tetania paratireopriva, la obesidad hipofisaria y muy recientemente la diabetes insípida. Lereboullet, al observar hace poco en la autopsia de un caso, con todas las apariencias clínicas de un infantilismo hipofisario, que la hipófisis estaba intacta y que, en cambio, había una tumoración de los centros nerviosos vecinos, llama también la atención sobre la necesidad de no pensar nunca, ni aun en los casos más típicos, en acciones hormonales aisladas (2). Recordemos asimismo nuestros conocimientos, actualmente tan consolidados, sobre la colaboración estrechísima de las glándulas endocrinas y del sistema nervioso de la vida vegetativa en el gobierno visceral. Y, en general, todos los autores recientes que se han ocupado con atención de las cuestiones endocrinas, se han esforzado en hacer resaltar el concepto de esta colaboración, como Pende (3), Weil (4), nosotros (5) y otros muchos, entre los que destaca por su reiteración y acierto Pi y Suñer (6), que estudia detalladamente el problema de las acciones neuro-humorales, dividiéndolas, quizá demasiado esquemáticamente, en *coincidentes* cuando el influjo nervioso y el hormonal son simultáneamente precisos para la realización de la función, y *paralelas*, cuando esta función puede realizarse indistintamente por una excitación hormonal o nerviosa.

Es, pues, muy importante el mecanismo de la correlación humoral; es, desde luego, anterior cronológicamente al mecanismo de la correlación nerviosa, puesto que él pone ya en conexión las células de los seres todavía no dotados de sistema nervioso; y aun en el mismo ser unicelular existe un intercambio osmótico entre el núcleo y el protoplasma, que viene a representar el primer esbozo de la compleja

correlación hormonal de los seres superiores. Pero en éstos, no consideraremos al factor humoral sino como un elemento de colaboración del influjo nervioso, de categoría, por lo tanto, en cierto modo secundaria a aquél. Mas así y todo, ¿qué esencial y qué interesante en el mecanismo de su actuación y en su modo de obrar; y qué distinta la visión de la armonía funcional del organismo después de incorporar a la ciencia el concepto de esta correlación humoral!

Decíamos antes que otra de las nociones generales excesivamente interpretadas en estos últimos años es la contenida en la citada frase de Brown-Sequard, que hace de la secreción interna una función general, común a todos los tejidos del organismo. Y no puede teóricamente negarse que «todos ellos contribuyan, en efecto, a la composición química de la sangre» (Claudio Bernard), y que estos principios vertidos en el medio circulatorio ejerzan sobre otros tejidos y otros órganos, y, por lo tanto, sobre determinadas funciones, acciones más o menos fijas y más o menos complejas. Pero experimentalmente se trata de un mundo completamente desconocido para nosotros, y del cual sólo tenemos derecho a hacer un uso muy parco en el ambiente de las hipótesis. Prácticamente, esas supuestas secreciones generales no pueden ser la base de ninguna noción patológica, ni mucho menos de ningún tratamiento. En este sentido, los autores recientes, después de algunas tentativas de asignar un papel endocrino a tejidos difusos, como el adiposo, el conjuntivo, el linfático o el neuróglia, o a órganos de función determinada, como el corazón, el riñón, el encéfalo, los músculos, el apéndice, etc., se han esforzado en limitar el concepto de la secreción interna, reduciéndola únicamente a la función de ciertas glándulas, cuya actividad está terminantemente especializada en la producción de secreciones de acción fija, que se vierten en el medio interno.

Ahora bien: ¿cuáles son, ya en este plano de rigor estricto, estas glándulas endocrinas? Es este un punto muy debatido que nos conviene precisar. Aceptando el amplio sentido que dió al concepto de *secreción interna* Claudio Bernard, claro está que debiéramos incluir dentro de él diversas sustancias que los órganos vierten en la sangre, ya con fin nutritivo, como la glucosa que elabora el hígado, ya con fines biológicos más complejos, como los lipoides, ya como meras excretas, si bien no sin acción sobre el resto del organismo, como la urea, el ácido carbónico, etc. Y hay también autores que equiparan, aunque no identifiquen, a las secreciones internas los elementos formes con que algunos órganos enriquecen a la sangre a su paso por ella; por ejemplo, los glóbulos blancos que se forman en los ganglios linfáticos, en la médula ósea y en el bazo, pasando desde ellos al torrente sanguíneo.

(2) Lereboullet, *Sympathique et glandes endocrines*, Maloine, París, 1921.

(3) Pende, *Endocrinología*, segunda edición, Vallardi, Milano, 1921.

(4) Weil, *Die Innere Sekretion*, Springer, Berlín, 1921.

(5) Marañón, *La doctrina de las secreciones internas*, Corona, Madrid, 1915.

(6) Pi Suñer, *La unidad funcional*, Minerva, Barcelona, 1919 (6°); *Los mecanismos de correlación fisiológica*, Salvat, Barcelona, 1921.

Mirando las cosas con un amplio sentido biológico, repetimos, todos estos elementos—verdaderas «hormonas inespecíficas»—pueden ser estudiados en el capítulo de las secreciones internas, ya que todos se segregan en la sangre y todos son susceptibles de influir sobre la función de otros órganos lejanos. Entre estas *hormonas inespecíficas*, elaboradas por los órganos y los tejidos generales, y las *hormonas específicas* que segregan las glándulas endocrinas, no hay, en realidad, más que diferencias de grado funcional. Pero, al menos por el momento, hemos de convenir todos en limitar la denominación de *glándulas de secreción interna a ciertos órganos dotados de estructura especial, muy vascularizados y con sus elementos celulares ordenados en relación con dichos vasos* (Gley), *desprovistos de conducto excretor y productores de sustancias químicas, dotadas de propiedades específicas, que se vierten en el torrente circulatorio*. Con arreglo a esta definición, podemos considerar como órganos de secreción interna, con todo rigor, al tiroides, las glándulas suprarrenales, las glándulas genitales de ambos sexos, la hipófisis, el páncreas y las glándulas paratiroides. Pero es, además, seguro, aunque el problema experimental y clínico de su modo de acción no esté aún definitivamente resuelto, que también el timo y la glándula pineal o epifisis elaboren una secreción interna específica. Asimismo, aunque no se trate de órganos de secreción interna propiamente dichos, es evidente que el intestino delgado, la placenta, la glándula mamaria, el riñón y quizá el hígado y las glándulas salivares, producen, aparte de sus funciones exógenas conocidas, una secreción endógena más o menos bien determinada fisiológicamente. Y, por fin, fundándonos principalmente en conjeturas anatómicas y en algún dato funcional aislado, podemos presumir que juegan un papel endocrino, de variable importancia, el bazo, la próstata y las glándulas linfáticas, incluidas las amígdalas.

Dejando a un lado, de estos tres grupos de órganos, aquellos cuya naturaleza endocrina es demasiado hipotética, podemos, para los demás, aceptar la clasificación de Weil en tres grupos: en el primero se incluyen los órganos de tipo epitelial, sin conducto excretor y dotados de una función específica endocrina, como el tiroides, las paratiroides, las suprarrenales, la hipófisis y la epifisis; el segundo grupo está constituido por los órganos que cumplen simultáneamente una función endocrina y otra exocrina, como el páncreas y las glándulas genitales; y el tercero se forma con aquellos órganos cuya presunta secreción interna está ligada a la formación de elementos formes que pasan también a la sangre, tales como el timo y el bazo.

Poco más o menos, este es el concepto de la glándula endocrina y de secreción interna, según el criterio de cuantos autores se han

ocupado del problema en general. Hay, sin embargo, que hacer una excepción, la de Gley, que ha tratado de fijar el concepto de la secreción interna con arreglo a una pauta tan restringida que no puede ser aceptada. Pero la gran autoridad del sabio francés y el efecto que sus nuevos puntos de vista han hecho en el mundo científico hacen precisa una detenida discusión de las mismos (7).

Gley, en primer lugar, insiste, y con plena razón, en exigir una mayor exactitud en la nomenclatura usada habitualmente por los endocrinólogos. Es evidente que todos empleamos la palabra *hormona*, cometiendo un abuso etimológico; porque, como es sabido, por *hormona* (que significa «yo excito») designó el creador de la palabra, Starling (8), aquellas secreciones internas *que excitaban* la función de órganos lejanos, como la secretina, elaborada por la mucosa duodenal, que, transmitida por vía sanguínea, excita la secreción del jugo pancreático; y nosotros, todos, en el lenguaje corriente, designamos con esta misma palabra a productos secretorios que, lejos de excitar función alguna, cumplen una misión inhibidora, como la «hormona» placentaria, por ejemplo, que «inhibe» la secreción láctea. Además, no todas las secreciones excitantes obran del modo rápido, comparable a los reflejos nerviosos, con que actúa la secretina; otras, por el contrario, actúan con lentitud, influyendo sobre la nutrición y desenvolvimiento de determinados órganos; tal, por ejemplo, el producto segregado por el testículo, que provoca la aparición y el auge nutritivo y morfológico de los llamados caracteres sexuales secundarios, como el vello sexual y la laringe del varón, la cresta y las plumas vivamente coloreadas del gallo, etc.

Gley, en vista de esto, propone dividir dichos productos en *hormonas propiamente dichas* y *harmozonas*, designando como *hormonas* a los productos de acción excitante rápida, y como *harmozonas* a los de acción morfogenética (*harmozona* significa, etimológicamente, «yo dirijo»). Ya hace años que yo alabé esta clasificación de Gley (9). Sin embargo, es cierto, como dice Weil, que hay secreciones internas en las que no aparece clara la distinción entre la acción hormonal y la harmozónica, como ocurre con la testicular, que en parte es morfogenética, como acabamos de ver; pero en parte también puramente hormonal, puesto que excita el metabolismo celular. Schäffer (10)

(7) Gley, *Les sécrétions internes*, B. Baillière, París, 1914 (7'); *Quatre leçons sur les sécrétions internes*, B. Baillière, París, 1920.

(8) Starling, *Die chemische Koordination des Körpertätigkeiten*, Verhandl. Naturforscher. Versammlung, Stuttgart, 1906.

(9) Marañón, *Las enfermedades de la nutrición y las glándulas de secreción interna*, primera edición, Ruiz, Madrid, 1914.

(10) Schäfer, *The Endocrine Organs*, Longmans, London, 1916.

objeta, además, y con mayor razón todavía, que en esta clasificación de Gley no tienen nombre ni lugar los productos endocrinos de acción inhibidora, que no son ni hormonas ni harmozonas. Por ello, el fisiólogo inglés propone dividir los productos de secreción interna, a los que genéricamente llama *autocoides*, en *hormonas o autocoides excitantes y calonas* (chalone, «yo atraso»), o *autocoides inhibidores*. Abderhalden, por su parte, cree mejor llamar de un modo único a todos estos productos, denominándolos *incretas* (inkrete).

Hemos de confesar que, a pesar de la evidente razón que asiste a todos estos intentos de nomenclatura, ninguna ha hecho fortuna; y salvo los autores respectivos y sus discípulos más próximos todos los demás, reconociendo la inexactitud del empleo abusivo de la palabra hormona, seguimos, sin embargo, cometiendo a sabiendas la inexactitud; la cual, por cierto, no es única en la terminología científica, ni, en definitiva, tiene gran importancia. Porque mientras el problema mismo de las secreciones internas esté tan lejos de su solución, su terminología tiene que ser también transitoria e imperfecta.

Pero volviendo al fondo de la cuestión, Gley, con la intención, que otra vez alabamos, de atajar la excesiva tendencia a difundir los conceptos endocrinos, pero con un criterio de rigidez inaplicable a las cuestiones biológicas, fija tres condiciones que considera inexcusables para que un órgano pueda ser considerado como glándula de secreción interna, a saber:

Primero, *Condición histológica*: que se trate de glándulas sin conducto excretor, formadas por elementos celulares ordenados en relación con una red abundante de vasos sanguíneos que recorren su parénquima. Segundo, *Condición química*: que se pueda descubrir químicamente un producto específico en la sangre venosa eferente de estos órganos. Y tercero, *Condición fisiológica*: que esta sangre venosa eferente posea propiedades fisiológicas específicas revelables por la inyección de una cantidad suficiente de dicha sangre a otros animales. Y no satisfecho con esto, añade Gley que será preciso encontrar la pretendida secreción en la sangre arterial, esto es, en la circulación general del organismo de que se trate.

Se da en esta actitud de Gley el caso paradójico de un espíritu que, buscando el contacto máximo con la realidad, se aleja por completo de ella. Porque estas condiciones, teóricamente irreprochables, pueden admitirse como prueba en última instancia *para identificar una secreción interna aislada*; pero en modo alguno—y en esto estriba el error de Gley—*para admitir o no la existencia de una determinada secreción*. Y así, nosotros podemos asegurar con toda suerte de cer-

tezas que el tiroides, por ejemplo, es una glándula de secreción interna, aunque no se cumplan en él las dos últimas condiciones de Gley—las más importantes según su autor—, pues ni el producto de su secreción ha sido hallado en las venas tiroideas (ni mucho menos en la sangre arterial), ni con estas sangres, inyectadas a otros animales, se han podido lograr efectos específicos relacionables con la función de dicha glándula. Podemos comparar estas condiciones con las que Koch exigía para que un microorganismo se pudiese considerar como el agente productor de una infección; condiciones que todos los patólogos admiten en teoría, pero que, aunque no se cumplan en el terreno experimental, nos permiten asegurar que una determinada enfermedad, por ejemplo, la viruela, es con absoluta certeza una infección, un proceso debido a la acción patógena de un germen de cuya realidad estamos tan ciertos como si hubiese sido ya descubierto e identificado con arreglo a todas las exigencias de Koch.

Y es que, por una parte, las técnicas fisiológicas y bioquímicas son todavía muy imperfectas para que de sus resultados solamente podamos extraer conclusiones definitivas, sobre todo cuando aquéllos son negativos. Por ejemplo, teniendo en cuenta la escasa cantidad en que las hormonas se producen y la enorme dilución que alcanzan, una vez segregadas, en la masa de la sangre, es evidente que ni los medios químicos ni los fisiológicos que en la actualidad poseemos permiten dar valor a una investigación negativa de esos productos en el torrente circulatorio. En la sangre de las venas suprarrenales podemos demostrar, por las reacciones químicas—tal la de Vulpian—, y por los métodos fisiológicos—acción sobre el intestino, método de Trendelenburg, etc.—, la presencia de la adrenalina; mas si ambas pesquisas son negativas al realizarlas en la sangre del ventrículo izquierdo o de una arteria, ¿podremos afirmar que no existe la adrenalina, o simplemente que esos métodos han dejado de ser sensibles para la dilución actual? La técnica condiciona siempre en Biología el poder demostrativo de los resultados. Recordemos—y podríamos citar muchos ejemplos parecidos—que hace muy pocos años se afirmaba que el bacilo de Eberth se encontraba únicamente en la sangre de los tifoideos muy graves y sólo durante los días de mayor intensidad del proceso infectivo; y es que las técnicas de entonces no daban más de sí; mientras que los medios de enriquecimiento y de cultivo contemporáneos permiten descubrir el germen en todos los casos, aun en los levísimos, y en todos los períodos de la enfermedad, incluso antes y después del ciclo febril.

En el caso concreto de la adrenalina—y la elegimos reiteradamente como ejemplo por ser la hormona mejor conocida y también

porque es la que Gley ha utilizado para la mayor parte de sus demostraciones—el que, con arreglo a las técnicas actuales de su investigación, no se halle en la sangre *no puede en modo alguno considerarse como una prueba de que no existe en el torrente circulatorio*. Para demostrarlo hemos llevado a cabo infinidad de veces el experimento siguiente: inyectamos a un sujeto, bajo la piel o en una vena de un brazo, medio miligramo, un cuarto, o aun menos cantidad, de adrenalina, según la sensibilidad del organismo, y a los pocos minutos aparece un síndrome complejo y llamativo, muchas veces descrito: hipertensión arterial, palpitaciones, hiperglucemia, palidez, carne de gallina, temblores musculares, sensación de opresión torácica, hiperemotividad, etc., etc. No tiene duda que este importante conjunto de fenómenos ha sido desencadenado por la adrenalina; y, sin embargo, tómese, en pleno curso de estas alteraciones, una muestra de sangre, venosa o arterial, en un punto distante o próximo del sitio de la inyección; invéstiguese con toda escrupulosidad en esta sangre la existencia de la adrenalina, y, ciertamente, el resultado será negativo. Aquí, pues, *tenemos la seguridad de que hay adrenalina actuante, y sin embargo, no somos capaces de demostrarla en la sangre por las técnicas corrientes*.

Otro tanto podríamos decir del valor que hemos de dar a los experimentos de extirpación de órganos, enervaciones, ligaduras, injertos, etcétera. Todos ellos tienen una eficacia demostrativa grande; pero no como argumentos definitivos, sino como elementos de complementación y contraprueba de los datos que nos suministra la clínica, incluyendo la comprobación necrópsica de los síntomas recogidos a la cabecera del enfermo. Los problemas de la biología humana son tan complejos, tan tenaces a rendir el misterio que encierran, que no pueden abordarse unilateralmente—sólo desde el laboratorio o sólo desde la clínica—, sino que es preciso echar mano de todos estos recursos y con todos ellos ponerles un cerco apretado y eficaz.

En este incomprensible y secular despego de los investigadores puros por la clínica, al que tan pocos de aquéllos han sabido hacerse superiores, está la clave del error de Gley y sus secuaces. No es posible, no, hablar de la fisiología de ningún sector de nuestro organismo sin tener presente las enseñanzas recogidas junto al hombre enfermo y sobre la mesa de la sala de autopsias. Como hace poco he dicho (11), no nos damos cuenta de cuántas y cuán importantes son las verdades puramente fisiológicas que debemos a la patología clínica; y acaso sean precisamente las secreciones internas, con el sis-

tema nervioso, las ramas de la fisiología humana a que con mayor exactitud podamos aplicar esta afirmación. Apert (12) afirma esto mismo en un libro recientemente publicado: «Es curioso—dice—que todos los progresos, tan extensos y variados, realizados desde hace años en la fisiología de las glándulas de secreción interna han tenido por punto de partida estudios puramente clínicos. Son los médicos, y únicamente los médicos, los que han dilucidado las funciones del tiroides de la hipófisis y de las suprarrenales y los que sin duda aclararán la del timo.» Sajous (13) insiste sobre lo mismo con razones excelentes, y cita entre ellas unas palabras de quien puede pasar, tal vez, por el más grande fisiólogo contemporáneo, el profesor Pawlow, de Petrogrado: «Es sorprendente—dice, hablando del descubrimiento de los nervios secretores del estómago—cómo los médicos prácticos habían llegado a una noción más precisa que los mismos fisiólogos sobre este proceso puramente fisiológico; pero no se trata de un caso aislado, porque el mundo de los fenómenos patológicos es, en realidad, una serie indefinida de las más distintas y extraordinarias combinaciones de momentos fisiológicos que no se pueden observar ni reproducir en el curso corriente de la vida: es una serie de experimentos que la naturaleza dispone muchas veces en condiciones que ni aun se podrían concebir dentro de la técnica fisiológica actual. Por lo tanto, tengamos siempre presente a la observación clínica como una rica mina de hechos fisiológicos.»

De seguir este criterio (que de tan alta cumbre fisiológica nos viene), no hubiesen dado por resuelto, como lo dan Gley y sus partidarios de América del Norte, el problema de la acción fisiológica de la adrenalina sobre la presión arterial. Porque es evidente que si el hecho de que no baje la presión sanguínea de un animal al que se han extirpado las glándulas suprarrenales es un argumento poderoso a favor de la inutilidad de la adrenalina en el mantenimiento normal de esta tensión, dicho resultado, aun obtenido por un técnico de primer orden, no puede anular el valor de un hecho clínico repetido centenares de veces desde que Addison describió la enfermedad de su nombre, a saber: en un hombre anteriormente normal empezamos a notar que aparece un conjunto de síntomas, siempre semejantes, que son: cansancio intenso, enflaquecimiento, melancolía, trastornos digestivos y nerviosos, oscurecimiento progresivo de la piel, y sobre todo, dominando a los demás fenómenos, *un descenso de la pre-*

(12) Apert, *La Croissance*, Flammarion, París, 1921.

(13) Sajous, *Active cooperation, between the physiologist and the clinician*, etcétera, *Endocrinology*, vol. II, 1918.

(11) Marañón, *La diabetes insípida*, Calleja, Madrid, 1919.

sión arterial tan grande, que el pulso llega en algunos casos a no percibirse por el tacto y a no poderse registrar en los esfigmomanómetros. Este enfermo se va agravando progresivamente, y *su agravación es siempre paralela al descenso de la tensión*, aunque los otros síntomas parezcan mejorados; muere al fin, y al buscar en su cadáver una lesión que nos explique la inexorable enfermedad, encontramos, con absoluta constancia, un grupo de tubérculos, una masa caseosa, una caverna, una esclerosis, un foco hemorrágico destructivo, *localizado siempre en los pequeños órganos suprarrenales*, en tanto que el resto del organismo aparece sano o afecto sólo de lesiones banales e inconstantes. Surge entonces, dentro del más riguroso criterio científico, la noción de que las glándulas suprarrenales son órganos indispensables a la vida, y que, por un mecanismo que todavía ignoramos, estos órganos influyen decisivamente en el tono de la presión arterial. Mas he aquí que unos años después se averigua que las glándulas en cuestión contienen largamente una substancia, la adrenalina, y que esta substancia, inyectada a un organismo cualquiera, produce, como efecto específico y constante, una elevación considerable de la presión arterial. Y entonces aquella primera noción se consolida y se llega a la conclusión de que las suprarrenales elaboran normalmente la adrenalina y de que ésta interviene en la regulación fisiológica de la presión arterial. Y llegamos a ella por un camino tan recto como el que nos condujo, por ejemplo, a la noción de que el centro del lenguaje reside en la circunvolución de Broca, gracias a la observación de que en los individuos que se quedaban afásicos la autopsia demostraba que la lesión hemorrágica había destruido dicho territorio de la corteza cerebral. ¡Qué valen ante esta demostración perfecta unas docenas de experimentos de extirpación, de ligaduras, de enervación de las suprarrenales, experimentos en los que no se puede variar más que una parte de los factores que intervienen en la producción del fenómeno final!

Como este ejemplo podríamos citar otros muchos, y con ellos llegar a la conclusión de que si bien nos *hemos de esforzar en concebir el problema biológico de las secreciones internas con una prudente limitación, tampoco podemos aceptarle al través del tamiz de un criterio unilateral, inextensible, exclusivamente experimental*. La fisiología y la clínica humanas, conjuntamente, nos dan cuenta de la existencia de un sistema de glándulas que elaboran principios químicos que se vierten en la sangre y a través de ella establecen un mecanismo de correlación interorgánica, paralelo al del sistema nervioso, y ejercen, además, funciones específicas e importantísimas, que estudiaremos luego.

Sobre la *naturaleza química de estas hormonas* sabemos, es cierto,

muy poco, a excepción de lo referente a la *adrenalina*, cuya fórmula y propiedades químicas son bien conocidas desde Takamine y Aldrich. Los trabajos de Kendall han aislado del tiroides un producto yodado, de fórmula compleja, al que llama *tiroxindal* o *tiroxina*, y que, según él y muchos de los observadores que han repetido sus experiencias, es el principio activo, la hormona principal de dicha glándula: basta inyectarla en cantidades pequeñísimas para lograr los mismos efectos que con dosis tóxicas de los extractos tiroideos ordinarios. Sin embargo, aun no se ha dicho la última palabra sobre el significado biológico de la tiroxina.

Menos vislumbres aún de ser la hormona hipofisaria tiene la *thelina* de Blaisford Robertson, que ha dado origen también a muchas publicaciones y contradictorias opiniones. Y para las demás glándulas los intentos de los bioquímicos han sido menos fructuosos aún: apenas contamos en la actualidad más que con datos vagos, basados en afinidades de acción fisiológica. Es probable, y esto complica la cuestión, que cada glándula vascular elabore varias substancias hormonales. Desde luego, en las suprarrenales es evidente que, además de la adrenalina, fabricada en la medula, se forman otras substancias corticales, tal vez de naturaleza lipóide, como el mismo Gley—tan severo para juzgar la adrenalina—se inclina, un poco prematuramente, a admitir. En el extracto de hipófisis, Fühner ha separado por diversas manipulaciones químicas una parte que actúa sobre la tensión arterial y no sobre la fibra muscular uterina, y otra que, a la inversa, obra sobre el útero y no sobre las arterias. Recordemos asimismo estudios parecidos de Iscovesco en los lipoides tiroideos y genitales. En suma, en este aspecto la Endocrinología se halla en período embrionario, y nos hemos de contentar con juzgar de los productos de secreción interna por métodos en el fondo groseros, como son la extirpación de los órganos, la inyección de sus extractos * y la observación clínica controlada en la autopsia. Y es evidente que mientras que el conocimiento químico de las hormonas no esté terminado

* Séanme aquí permitidas algunas palabras a una observación que Gley, op. cit. (7), página 77, hace a un concepto mío, semejante al que ahora he expuesto, criticándole injustamente, sin duda por falta de comprensión perfecta del texto español. En la introducción de mi libro «Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición», página 7 (segunda y tercera ediciones), digo: «Pero de las demás hormonas muy poco positivo puede decirse. Se conocen bien, en cambio, las propiedades fisiológicas de varios de los extractos de órganos endocrinos; pero adviértase que el extracto de cada órgano, que podemos considerar como equivalente a la secreción interna total de la glándula, no se compone de una sola hormona, sino de varias, pudiendo cada una poseer propiedades diversas y aun opuestas; de suerte que, en realidad, el problema de

nos será difícil avanzar hasta el fin en el conocimiento de las secreciones internas, del mismo modo que el estudio completo de cada infección no se logra hasta que es descubierto y aislado su germen productor.

Un camino se abre en este sentido que tal vez nos conduzca a resultados interesantes. Me refiero a los datos que en la actualidad poseemos sobre las sustancias vitamínicas y su posible relación con los productos endocrinos.

No es este lugar para exponer el estado actual de la cuestión de las vitaminas, difundido, por otra parte, entre nosotros, gracias a diversos trabajos, y en primer lugar, a los de Pittaluga (14). Recordaremos sólo que cuando los animales jóvenes son nutridos con alimentos pobres en determinadas sustancias, todavía no bien

la función endocrina para cada glándula es mucho más complejo de lo que inducen a creer los experimentos hechos con los groseros extractos de órganos.

Gley comenta el pasaje del modo siguiente: «Recentement encore, l'auteur d'un livre apprécie sur les sécrétions internes n'hésite pas à dire que l'on peut «considerer chaque extrait d'organe comme équivalent à la sécrétion interne totale de la glande». Que d'erreurs et que d'hypothèses ont ainsi encombré et encombreront encore la physiologie et la pathologie!». Y en una nota de la misma página añade: «Déclaration d'autant plus surprenante, d'ailleurs, que quelques lignes plus bas, l'auteur reconnaît que le problème de la fonction endocrine «est beaucoup plus complexe que nous ne sommes amenés à le croire par les expériences faites avec les grossiers extraits d'organes». C'est ici que Marañón a raison».

Como se ve, Gley divide arbitrariamente una frase en la que la primera parte es una afirmación condicional, con la que se intenta dar una mayor fuerza afirmativa a la segunda parte, que afirma precisamente lo contrario. De esta división arbitraria resulta que, según el maestro, afirmo una cosa y poco después lo contrario. Para quien conozca bien el castellano es evidente mi intención de decir que aunque en la práctica tengamos que considerar como equivalentes los extractos totales de la glándula y la secreción total interna de ésta, en realidad el problema es mucho más complejo de lo que estos groseros experimentos nos inducen a creer. El resto del texto de éste y de mis otros libros justifica sobradamente que es así y no de otro modo como pienso.

En modo alguno puede considerarse, por otra parte, como un pecado grave esta identificación provisional del extracto del órgano endocrino con su secreción interna. Sin ella, sin esta identificación, ningún investigador hubiese podido avanzar un solo paso en la fisiología endocrina. El mismo Gley, cuando habla de los efectos fisiológicos de la secreción interna del tiroides o del testículo, por ejemplo, parte del mismo inevitable error, puesto que los admirables datos que él y su escuela han aportado al conocimiento de dichas funciones se deben a la inyección de los extractos totales de los órganos respectivos, y no ciertamente a la de sus hormonas aisladas, que no están todavía descubiertas.

No tiene importancia este detalle, pero he querido precisarle, ya que el libro de Gley ha tenido tanta difusión en el público médico, y, en particular, entre el castellano.

(14) Pittaluga, *Las vitaminas*. Discurso inaugural del curso de la Sociedad de Higiene de Madrid, 1919.

definidas, el crecimiento del organismo se detiene, obteniéndose estados de verdadera hipoevolución, aunque cuantitativamente la alimentación sea abundante; y que cuando esos elementos son añadidos, aun en pequeñísima cantidad, a la ración diaria, la evolución orgánica recobra el ritmo normal. Osborne, Mendel y otros muchos (15), han averiguado que estas sustancias, denominadas por ellos «factores accesorios del crecimiento», pueden identificarse con ciertos aminoácidos, como la lisina y otros, que obrarían por un mecanismo todavía desconocido, probablemente de orden catalítico. En presencia de estos hechos surge inmediatamente en el espíritu la idea de que este fenómeno alimenticio se relaciona, hasta límites que no podemos sospechar todavía, con el fenómeno de la inhibición del desarrollo por la falta de determinadas secreciones internas. Pittaluga, Gley, Mac Callum y otros, y recientemente Boruttau en las conferencias que ha dado la pasada primavera en Madrid, han insistido sobre esta idea; y nuestras observaciones sobre la alimentación en las comarcas bociosas y cretínicas y sobre el influjo que las variaciones del régimen ejercen en la intensidad y extensión de esta endemia, inducen también a pensar que existe una conexión íntima entre deficiencias cualitativas en la alimentación y los trastornos endocrinos, principalmente tiroideos, que son, como clásicamente se viene sabiendo, la causa inmediata de los estados de cretinismo.

Estas sustancias de tipo vitamínico no sólo actúan, como acabamos de ver, sobre el crecimiento, sino que intervienen también en la regulación de la nutrición normal durante todo el transcurso de la vida. Cuando escasean o faltan estos elementos, sobrevienen trastornos nutritivos y aun verdaderas enfermedades del metabolismo, aun cuando los principios inmediatos de la alimentación—las grasas, las albúminas, los hidratos de carbono y los elementos minerales—sean suficientes.

Actualmente es aceptada por todos, aunque con carácter más o menos provisional, la división de estos trastornos nutritivos producidos por deficiencia de las vitaminas alimenticias en tres grupos: *trastornos de tipo raquítico*, de *tipo beribérico* y de *tipo escorbútico*, nombres que aplican suficientemente a qué clase de enfermedades se refieren. Todos ellos se designan bajo el nombre común de *avitaminosis*. Estas sustancias vitamínicas (que tal vez pertenezcan al mismo grupo de aminoácidos de que antes hemos hablado), que intervienen en la regulación del metabolismo, se encuentran en ciertos alimentos fres-

(15) Th. Osborne and L. Mendel, *Amino-acids in Nutrition and Growth*, The Journal of Biological Chemistry, vol. XVII, 1914, y publicaciones sobre el mismo tema, en la indicada publicación, los años subsiguientes.

cos (cutícula de los vegetales, leche, carne, etc.), y sus propiedades químicas, clasificación, etc., no son de este lugar. Biológicamente, su característica es obrar siempre en cantidades mínimas, como decíamos también de los factores accesorios del crecimiento. Y a imitación de éstos, han sido designados con el nombre de *factores accesorios de la nutrición* (Hofmeister), nombre más apropiado que el de *vitaminas* propuesto por Funk, o el de *nutraminas*, lanzado por Abderhalden (16).

La similitud clínica y la relación patogénica entre los procesos estudiados en el grupo de las avitaminosis y ciertas enfermedades endocrinas es también evidente. Por ejemplo, el raquitismo, la osteomalacia, los diversos trastornos de la osificación, que durante el bloqueo de los Imperios Centrales han sido estudiados bajo el nombre de *Hungerkrankheiten der Skelettsystem*, y que constituyen uno de los tipos de enfermedad por carencia, han sido también achacados, y con razones de peso, a trastornos endocrinos; lo mismo puede decirse del escorbuto y otras hemodistrofias (Pittaluga); y en el grupo del beri-beri hay afecciones, como el *edema de guerra* (*Oedemkrankheit*), en cuya patogenia, al decir de ciertos autores, interviene también un cierto grado de insuficiencia tiroidea. En el mismo beri-beri experimental se han encontrado lesiones tiroideas y tímicas (Funk y Douglas), y se han llevado a cabo con éxito tratamientos por la opoterapia tiroidea. También recientemente se han estudiado mucho lesiones del simpático y del sistema suprarrenal en otro proceso avitaminósico, la *pelagra*; y, por fin, citaremos una enfermedad tan puramente endocrina como la *diabetes*, en cuya patogenia hace intervenir Novoa Santos un factor de carencia cualitativa.

Por su parte, Adler ha visto que cuando se trata a los animales invernantes, como el murciélago o el erizo, durante la época del sueño, por inyecciones de adrenalina o de extracto tiroideo, la hipotermia característica de la invernación desaparece, hecho que aduce como una prueba más de que el fenómeno del letargo invernal está bajo la dependencia de factores endocrinos; pues bien, el mismo efecto que con estos extractos de órganos, lo logra inyectando ciertas aminas proteinógenas.

(16) La bibliografía actual sobre las vitaminas es formidable, y sería imposible un simple intento de recopilarla en este lugar, aun reduciéndola a los trabajos fundamentales. Entre los estudios de conjunto, quizá pueda señalarse como el más completo el *rapport Les Vitamines*, presentado al Comité International d'Hygiène Publique, y publicado en el *Bulletin Mensuel* de este Office, núm. 11 (noviembre), del año 1920. Sobre los trabajos de Abderhalden, véase el resumen del propio autor *Nuevas investigaciones acerca de la naturaleza de las nutraminas*, Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, 1922, núm. 33.

Estas conexiones, de pura analogía clínica, y, por lo tanto, sin más valor que el de interesantes sugerencias, se han planteado recientemente en un terreno más científico, al averiguarse que determinadas hormonas necesitan para su elaboración por las células de las glándulas correspondientes, ciertos y determinados aminoácidos, y, por lo tanto, una alimentación tal, que proporcione, al ser destruídas por la digestión sus albúminas, esos aminoácidos. De suerte que la falta de dichos alimentos provocaría la deficiencia de la correspondiente secreción interna. He aquí, pues, *perfectamente ligados el concepto de la deficiencia cualitativa del régimen alimenticio y el concepto de la deficiencia de las glándulas de función endocrina*. Ya hace dos años, en una contribución sobre cuestiones dietéticas, explané con algún detalle, en esta Academia, el mismo asunto. Las citadas experiencias se refieren, principalmente, a la adrenalina, de la cual son, al parecer, estados previos, determinadas aminas, como la tiroxina (Halle, 17), que procede de la descomposición alimenticia (pancreática, etc.) de las albúminas exógenas. Otros autores (Ewins y Laidlaw) niegan, es cierto, esta derivación de la adrenalina de la tiroxina. Y, por fin, otros, como Abelous, Soulié y Toujan, suponen que el triptofano puede intervenir en la génesis de aquella hormona suprarrenal. Partiendo de esta última hipótesis, Willok y Hopkins han llevado más adelante su demostración alimentando animales con una dieta privada de triptofano, y comprobando en estos animales un estado de astenia y paresia de los miembros análogas a las que origina la insuficiencia suprarrenal, esto es, la escasez de adrenalina.

Por el lado de la Química biológica, por lo tanto, se socava también el misterio de las secreciones internas; y es éste, ciertamente, su lado más vulnerable, el que al fin nos ha de dar acceso a la verdad definitiva.

(17) Halle, *Ueber die Bildung des Adrenalins in organismus*, Hofmeisters Beit. zur chem. Physiol. und Pathol., Bd. VIII, 1906.

III.—PAPEL FISIOLÓGICO DE LAS FUNCIONES ENDOCRINAS

¿QUÉ papel cumplen en el organismo estas glándulas de secreción interna? Siendo un sistema de correlación interorgánica, como lo es el sistema nervioso, su función general se relaciona, en realidad, con todas las actividades fisiológicas, como todas se relacionan también con el sistema nervioso. Pero la extensión del mecanismo de esta influencia es aún desconocida, salvo fragmentos que poseemos ya. Podemos, sin embargo, asegurar que, *siempre en estrecha relación con el sistema nervioso*, las funciones hormonales juegan un papel decisivo en procesos tan importantes como *el desarrollo, crecimiento y morfogenia del individuo, el metabolismo general y el desenvolvimiento del ciclo sexual*, que vamos a enumerar sucintamente, añadiendo algunas palabras acerca de la *influencia endocrina sobre la actividad del sistema nervioso* y acerca del supuesto *papel defensivo de las glándulas de secreción interna*.

a) Bastaría la luz aportada por los conocimientos endocrinos al *problema del crecimiento intrauterino y extrauterino* del organismo para considerar esta doctrina como una de las más importantes contribuciones al progreso de la fisiología en los últimos cincuenta años. Antes del esplendor actual de los estudios sobre las glándulas de secreción interna, el mecanismo de esa admirable pauta que rige el desarrollo y la morfogénesis de los seres era, en efecto, un misterio remoto para el naturalista, hasta el punto de darse el caso de que en la mayor parte de los libros de fisiología ni siquiera se hablaba del «crecimiento», como si éste no representase una de las más armoniosas y complejas expresiones de la vida. Se sabían bastantes datos acerca de los

factores externos que modifican el crecimiento, como la ración alimenticia, la raza, el clima, las enfermedades intercurrentes, etc.; se había precisado, en leyes muy aproximadas, el ritmo cronológico del ciclo de la talla, de las proporciones relativas y del peso, por lo menos en la especie humana. Pero, ¿cuál es el impulso endógeno, inexorable, que cada ser recibe desde el momento misterioso de la fecundación del óvulo y que le hace en el transcurso de la vida desenvolverse hasta un grado de máxima vegetación, permanecer en esta planicie equilibrada durante el período de la madurez, y luego descender hasta la muerte? ¿Dónde reside el mecanismo regulador de esta curva, que no es la parábola perfecta que describe la piedra lanzada al aire, sino una ondulación complicada, pero fija e inteligente, resultado no sólo del impulso vital que la lanza al mundo y del desgaste de la realidad que tiende a agotarlo, sino producto, además, de una energía interior que funciona con rítmicas alternativas de pausa y de intensidad?

La influencia del sistema nervioso no podía explicarnos este ritmo del crecimiento. Recuerda Gley que ya Claudio Bernard, en su célebre *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, había llamado la atención sobre la independencia que guardan, respecto al sistema nervioso, los fenómenos del crecimiento. Y Apert, tan versado en la patología de las primeras edades de la vida, insiste sobre este hecho, aportando el gran número de observaciones que conocemos hoy de faltas graves del tejido nervioso central (porencefalias intensas, hidrocefalias y anencefalias), que coexisten con un desarrollo normal del organismo. Y he aquí que los estudios clínicos, y luego las comprobaciones experimentales sobre las glándulas endocrinas, nos muestran que son las secreciones internas, las influencias humorales, los reguladores del complejo mecanismo. Y lo son con una autonomía, con una eficacia tan autóctona, que el mismo sistema nervioso, cuya preponderancia en todos los momentos fisiológicos nos hemos esforzado en señalar, queda aquí relegado a una situación secundaria. Más recientemente, el descubrimiento de la influencia que ciertos aminoácidos ejercen sobre el desarrollo orgánico, y que acabamos de comentar, nos permite plantear el problema en el terreno de la química biológica, que es donde, al fin, se rendirá por completo la verdad, que hoy sólo a medias poseemos.

La influencia de las secreciones internas, y principalmente la del tiroides sobre el desarrollo embrionario y fetal, fué sospechada por Parhon (18), teniendo en cuenta las alteraciones de estas glándulas,

(18) Parhon, *Quelques considerations sur l'importance des fonctions endocrines pendant la vie embryonnaire et foetale*, Press. Méd., núm. 80, 1913.

encontradas en casos de trastornos graves y congénitos de la morfogenia. Después, numerosos investigadores han estudiado la cuestión. Giacomini ha demostrado que el embrión crece con gran lentitud hasta el momento en que aparece el esbozo del tiroides, a partir del cual el incremento embrionario se torna muy rápido. Y, por su parte, Huxley, en Inglaterra; Gudernatsch, Abderhalden y Schiffmann, Jarsch y otros, en Alemania, y Hoskins, en América, han precisado la influencia que las diversas secreciones internas ejercen sobre el desarrollo de las larvas de la rana, obteniendo datos interesantísimos, aplicables, sin duda, al desarrollo de los organismos superiores en general.

Cuando estas larvas, dice Gudernatsch, son alimentadas con trozos de tiroides frescos, su metamorfosis se hace mucho más rápidamente que la de las larvas coetáneas, que sirven de testigo; su porción abdominal aumenta de diámetro, se precipita el desarrollo de la boca y de la túnica muscular del intestino, y las extremidades anteriores brotan rápidamente, aun antes de que sobrevenga la reabsorción de la cola. El tamaño total de las larvas así alimentadas queda menor que el de las larvas testigos. Si en lugar de tiroides se hace comer timo a las larvas, ocurre lo contrario, es decir, la metamorfosis se inhibe, y, en cambio, el crecimiento en longitud se acelera. Si se las alimenta con hipófisis o con trozos de testículo, la metamorfosis no parece modificarse, observándose sólo mayor delgadez del tronco y finura de las extremidades (Stettneer). Champy ha encontrado que en estas larvas, hipertrofiadas por una alimentación endocrina, se encuentran numerosas mitosis y otros signos histológicos de gran hiperactividad en los procesos de multiplicación celular. Los experimentos de Huxley son contraprueba de los expuestos, pues ha logrado destruir en estas larvas el tiroides, observando que su metamorfosis se estaciona y que se reanuda de nuevo si se añaden trozos de tiroides a su alimentación.

Todos estos hechos demuestran, pues, en modo irrefutable, la fundamental influencia de los procesos hormonales (aquí se diría con la máxima exactitud *hormozónicos*) sobre el desarrollo inicial del ser.

Claro es, sin embargo, que en esta transformación no sólo influyen los factores endógenos—endocrinos—, sino también, y muy poderosamente, los exógenos, como el clima, la alimentación, etc. Por ejemplo: el mismo Huxley ha estudiado un tipo de batracios de Méjico que viven normalmente en el agua, con respiración branquial durante toda su vida. Si se alimentan sus larvas con tiroides, sobreviene en ellas una evolución anormal, que les hace perder las branquias y adaptarse a la vida aérea. Pero esta misma superevolución,

lograda por un impulso artificial, endocrino, puede lograrse también por un mecanismo exógeno, sacando simplemente las larvas del agua y haciéndolas vivir progresivamente en el aire. Ahora, lo probable es que, según apunta Weil, en estos casos los factores exógenos modifiquen el desarrollo, también por intermedio de las glándulas endocrinas, hipótesis que en la patología animal y en la humana se confirma plenamente; nosotros, por ejemplo (19), hemos insistido en cómo la excesiva quietud y la excesiva alimentación en las mujeres puede llegar a producir estados de insuficiencia del ovario; y Pezard, experimentalmente, ha probado que, alimentando con carne a los gallos, se produce en ellos una transformación morfológica análoga a la que sigue a la castración, explicable por una evidente lesión tóxica de los testículos. En cuanto al clima, recordemos los sugestivos, aunque hipotéticos, puntos de vista de Ward (20), relativos a cómo la adaptación de los seres superiores a las diversas latitudes se hace a expensas de modificaciones compensadoras de las glándulas endocrinas, y singularmente de las suprarrenales.

Estos admirables estudios que acabamos de comentar han consolidado las nociones que ya poseíamos referentes a la acción de las diversas glándulas de secreción interna sobre el desarrollo del esqueleto y la morfología general en la vida extrauterina. Son hechos tan conocidos, que sería ocioso repetirlos ahora. Es ya una noción clásica que cuando el *tiroides* enferma en las primeras edades de la vida o cuando se le extirpa a un animal joven, uno de los efectos más constantes y marcados es la inhibición del crecimiento de los huesos, que quedan estacionados, cortos, sin soldarse los cartílagos de conjunción y con una estructura rara y quebradiza; y que basta hacer ingerir al organismo hipotiroideo cantidad suficiente de la glándula para que otra vez se ponga en marcha el curso retardado y en pocos meses, si el caso es favorable, se gane el tiempo perdido y se alcance el punto normal del desarrollo. También son conocidísimos y han sido innumerables veces comprobados en la clínica y en la experimentación los trastornos del esqueleto consecutivos a la lesión de los *órganos genitales* acaecida antes de la pubertad, trastornos sobre todo definidos y bien estudiados en los eunucos, en los que es tan característica la elevada talla, las piernas desmesuradas, la braquicefalia, la ligera cifosis, etc., que basta el verlos de lejos para diagnosticarlos. La *hipófisis* actúa, a mi juicio, en el mismo primer rango que el *tiroides* y los *genitales*, en el crecimiento del esqueleto, como lo demuestran los casos de gigan-

(19) Marañón, *Las enfermedades de la nutrición y las glándulas de secreción interna*, tercera edición, Ruiz, Madrid, 1920, págs. 249 y siguientes.

(20) Ward, *Notes on Adrenal Action*, *Medical Record*, noviembre, 1920.

tismo y de acromegalia ligados con adenomas pituitarios, y, por el contrario, los casos de enanismo o de simple retardo de la talla, consecutivos a lesiones destructivas de la glándula, comprobados también por la destrucción experimental de la misma.

Más inciertos, pero también interesantes, son los trastornos en el desarrollo del esqueleto, y sobre todo en la calidad del mismo, que se han observado en las lesiones del *timo*. Ferreira de Mira (21) y otros, han producido trastornos esqueléticos muy fijos lesionando las *suprarrenales*. Y, por último, ya en terreno más hipotético, se han relacionado lesiones de la *epífisis* con estados de retraso o de precoz desarrollo del organismo en general, y, desde luego, de la estructura ósea.

Es verdad que muchos de estos datos son todavía inseguros. Pero los ciertos, los ya incorporados para siempre a la Fisiología, son de tal valor, que permiten reconstruir casi enteramente el proceso de la regulación del crecimiento, y, desde luego, afirmar que esa regulación es desempeñada por las influencias hormonales que venimos estudiando. Hace varios años que expuse (22), en modo hipotético, pero teniendo en cuenta los puntos de apoyo clínicos y experimentales que ya entonces poseíamos, el probable modo de obrar, en este sentido, de las distintas glándulas, formando siempre un sistema armónico, en cada uno de los períodos del crecimiento. Este esquema, que quizá pareció a algunos prematuro, ha sido después confirmado en casi todas sus partes, y hoy, aun los que con más restringido criterio juzgan los asuntos endocrinos, adoptan una pauta semejante, en sus líneas generales, a la mía; véase, por ejemplo, el esquema del crecimiento, de Weil.

Por lo que ya sabemos y por lo que legítimamente podemos suponer, estamos, pues, autorizados para afirmar que el crecimiento, ese «gran misterio de la vida», como le llama Gley, no tardará en ser una conquista completa de la ciencia. El desarrollo del esqueleto, la morfogenia general, son, en suma, de las más importantes funciones que realiza el sistema endocrino. La misma belleza física, que no es, al fin y al cabo, más que la expresión de una morfogenia equilibrada y perfecta, sería, en último término, consecuencia de la corrección de ese trabajo hormonal, como sugiere Knight Dunlap (23).

Del mismo modo que en el aspecto fisiológico, todo el inmenso y casi desconocido campo de los *trastornos patológicos del crecimiento*

(21) Ferreira de Mira, *Sur les modifications du squelette*, etc., *Bull. de la Société Portugaise des Scienc. Nat.*, tomo VII, 1915.

(22) Marañón, *La doctrina de las secreciones internas*, Corona, Madrid, 1915.

(23) K. Dunlap, *Personal Beauty and Racial Betterment*, Kimpton, London, 1920.

aparece también iluminado por las doctrinas endocrinas. Nos guardaremos bien de achacar exclusivamente a lesiones de las glándulas de secreción interna las enfermedades congénitas del desarrollo, como la *acondroplasia*, la *acrocefalosindactilia* de Apert, el *mongolismo*, la *focomiela*, etc.; pero es muy probable que las causas patógenas primarias responsables de estas graves deformidades actúen mediante el sistema endocrino. El P. Laburu (24) sugiere esta misma idea al suponer que las alteraciones teratológicas que con frecuencia se observan en los alevines obtenidos por la fecundación artificial de los huevos de trucha tengan por origen un trastorno de los órganos endocrinos, debido, a su vez, al desplazamiento mecánico del vitelus originado durante el desove manual de la trucha. Respecto a los *enanismos*, *infantilismos*, *gigantismos* y demás trastornos del desarrollo, ya de antiguo relacionados con enfermedades de las glándulas, nos contentaremos con citarlos e insistir una vez más en la frecuencia con que estos estados, sobre todo en sus grados de poca intensidad, escapan a la observación del médico, acostumbrado a considerarlos como fenómenos de orden extraordinario y al margen de la zona de influencia terapéutica.

b) La regulación del metabolismo nutritivo es otro de los grandes sectores en que se manifiesta la actividad fisiológica de los factores endocrinos. A partir de la primera concepción de Claudio Bernard, ya orientada en esta dirección, datos incesantes han venido complementando y confirmando la noción de que el mecanismo de la regulación metabólica es en gran parte de naturaleza hormonal («acción quimio-reguladora», de Pende). El sistema nervioso interviene también de un modo capital en esta regulación, y los factores exógenos—la alimentación, el clima, el trabajo muscular, etc.—actúan constantemente sobre ambos, poniendo en tensión su eficacia reguladora. Mas el factor humoral, el endocrino, es tan complejo, que hoy no podemos profundizar en el estudio normal y patológico de la nutrición sin tropezar en seguida con este orden de conocimientos, de los que algunos autores quieren, sin embargo, obcecadamente, prescindir.

No he de detenerme mucho en este punto, porque ha sido desarrollado por mí con todo detalle en un libro (19) que hace siete años hubo de ser premiado por esta Real Academia, y que desde entonces ha logrado inmerecida difusión entre los médicos españoles. De todo el caudal de hechos allí recogidos, surge, aún imprecisa en algunos

(24) R. P. J. A. Laburu, *Influencia mecánica del vitelus nutritivo en la segmentación ovular*. Actas del Congreso de Bilbao para el Progreso de las Ciencias, 1920.

de sus detalles, pero ya con un valor de definitiva estabilidad, la demostración del concepto de la regulación endocrina del metabolismo.

Son los mejor conocidos los datos referentes a la regulación de los hidratos de carbono. La acción de la hormona pancreática sobre el ciclo hidrocarbonado es, tal vez, el caso en que más completamente se ha realizado la demostración del modo de obrar fisiológico y patológico de una secreción interna. Los casos de diabetes con lesión del páncreas; la producción de la glucosuria extirpando este órgano; la curación de este síntoma injertando en el peritoneo del perro diabético un trozo de páncreas sano o haciendo que el sistema circulatorio del animal glucosúrico se mezcle con sangre de un perro sano, rica, por lo tanto, en las hormonas pancreáticas que le faltan al enfermo; todo, en fin, nos enseña, con las contrapruebas más rigurosas, cómo una sustancia química que una glándula elabora y vierte en la sangre ejerce en el organismo una acción bien definida y autónoma.

La acción de las suprarrenales en este sentido es más discutida que la del páncreas. La adrenalina segregada por aquéllas produce, de una manera constante, hiperglucemia y glucosuria, y ello hizo pensar que estas glándulas ejerzan sobre el metabolismo hidrocarbonado una importante acción, diametralmente opuesta a la del páncreas. Hay autores, como Gley, que niegan esta acción; otros, como los de la escuela de Cannon, que creen que la adrenalina actúa sólo en determinados momentos, fisiológicos pero excepcionales, como el terror, la fatiga, etc.; y otros, por último, que aceptan la acción fisiológica de la adrenalina sobre el metabolismo de los azúcares con todas sus consecuencias, esto es, suponiendo que normalmente, las suprarrenales contribuyen, con su producción de adrenalina, a la regulación de la glucemia; y que, patológicamente, un estado de hiperfunción permanente de estas glándulas puede dar lugar a una verdadera «diabetes suprarrenal», así como la lesión destructiva del páncreas produce la «diabetes pancreática» ordinaria.

No es éste lugar de discutir el problema así planteado, que es uno de los más enmarañados de la Endocrinología. Pero sí afirmaremos nuestra convicción actual, después de prolijas investigaciones que en estos últimos años hemos llevado a cabo, de que la adrenalina debe, en efecto, actuar sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, pero de un modo pasajero y rápido, como pasajera y rápida es la glucosuria que sigue a su inyección experimental, a diferencia de la glucosuria que se produce después de extirpar el páncreas, que no aparece sino después de un período de latencia que dura de unas ho-

ras a unos días y que es permanente. Debe, en suma, ser la función adrenalínica como un «registro de urgencia» del mecanismo regulador hidrocarbonado, comparable a las influencias nerviosas, como lo demuestra la relación que experimentalmente se puede establecer entre la glucosuria adrenalínica y la glucosuria por punción del cuarto ventrículo (25). Patológicamente admitimos, en relación con estas ideas, la existencia de *glucosurias transitorias de origen suprarrenal*, siendo el tipo de ellas la *glucosuria emotiva*; y admitiremos también la influencia de la hiperadrenalinemia como causa determinante de la aparición de la glucosuria en estados diabéticos latentes; así, en la clínica, vemos con frecuencia diabetes pancreáticas que aparentemente comienzan por un terror u otra emoción violenta, es decir, por una hiperadrenalinemia súbita. En cambio, ni el estudio de numerosos casos de diabéticos, ni las investigaciones complementarias, anatomopatológicas y experimentales, que con este fin hemos llevado a cabo, nos han podido convencer de la existencia de una «diabetes suprarrenal» verdadera y permanente; y con ello rectificamos una creencia nuestra, que anteriormente sostuvimos, aunque siempre con previas y prudentes salvedades.

El *tiroides* parece acelerar también la transformación hidrocarbonada, aunque de un modo indirecto, probablemente gracias a su enérgica acción sobre la totalidad de los procesos energéticos del organismo. El hecho es que en los animales sin tiroides y en los enfermos con mixedema la glucosuria se produce difícilmente, y se produce con facilidad, en cambio, en los animales hipertiroidizados y en los hombres que padecen la enfermedad de Basedow.

La actuación de la *hipófisis* sobre el ciclo hidrocarbonado es paradójica: de un lado, su extracto puede determinar, o por lo menos favorecer, la glucosuria, al ser inyectado en un organismo, en tanto que la lesión traumática o espontánea de esta glándula inhibe el fenómeno, hasta el punto de que Cushing, la más alta autoridad en materias de fisiología hipofisaria, considera como uno de los elementos fundamentales para el diagnóstico del hipopituitarismo el aumento de tolerancia para los hidratos de carbono, la resistencia a la glucosuria. Parece, pues, que esta glándula obraría en el mismo sentido que las suprarrenales y el tiroides, y en opuesto sentido que el páncreas. Mas de otro lado, yo he visto casos auténticos de insuficiencia hipofisaria con glucosuria; y, sobre todo, es un dato experimental, hoy bien comprobado, y que nosotros observamos y dimos a conocer

al mismo tiempo que Stenström (26), que la inyección de pituitrina inhibe, total o parcialmente, la glucosuria adrenalínica.

Las *glándulas genitales*, las *paratiroides*, quizá las *salivares*, etc., ejercen asimismo alguna influencia sobre la transformación hidrocarbonada. En suma, todo parece indicar que el páncreas interviene de una manera primordial y constante en dicho fenómeno, y que las otras glándulas, por mecanismo que todavía no está bien precisado, contribuyen con aquel órgano y con el sistema nervioso a la regulación de tan importante sector de la fisiología nutritiva.

El *metabolismo de la grasa* es difícil de estudiar en su aspecto experimental; pero prácticamente podemos juzgar, por el estudio de las variaciones del peso total, una de sus consecuencias finales, que es el depósito del tejido adiposo en el organismo cuando su producción supera a su consumo, y la desaparición de estos panículos de reserva cuando, al contrario, supera el gasto a los ingresos. En suma, podemos estudiar las obesidades y los adelgazamientos, que son la expresión clínica de los trastornos de ese metabolismo de la grasa. Pues bien: la experiencia nos enseña que *toda obesidad no ligada a factores exógenos notorios—sobrealimentación o sedentarismo—está siempre bajo la dependencia de una insuficiencia de ciertas glándulas de secreción interna*, en primer lugar, el tiroides, y luego, la hipófisis, las glándulas genitales y quizá también la epífisis, el páncreas, etc. El clínico, por de pronto, encuentra en todos estos casos de obesidad endógena, ya los síntomas de la insuficiencia tiroidea, o del mixedema frustrado, ya los del síndrome hipofiso-genital de Frölich, ya los de la insuficiencia ovárica o testicular. Experimentalmente se puede reproducir esta adiposidad si se castra al animal o si se le extirpa el tiroides o la hipófisis.

La hipótesis de que en estos casos no se trate de una acción directa de las secreciones internas sobre el recambio nutritivo, sino de una consecuencia indirecta, por la apatía psíquica y motora que estas lesiones determinan y que inducen a la vida sedentaria, no puede defenderse; porque clínicamente se trata de obesidades perfectamente distintas de las obesidades vulgares por cebamiento y molicie, bien caracterizadas por la forma peculiar y la topografía de los depósitos subcutáneos del tejido adiposo. Aunque no pueda desecharse, naturalmente, de un modo terminante, la colaboración de dichas influencias exógenas.

Pero es que, además de esta razón clínica, que para cuantos hayan

(25) Véanse a este respecto los trabajos de Negrin y sus colaboradores, resumidos en la obra citada de Sopeña, *La adrenalina*, 1921.

(26) Marañón, *Acción del extracto pituitario sobre la glucosuria adrenalínica*, Bol. de la Soc. Esp. de Biol., junio, 1915.

visto esta clase de enfermos tiene decisivo valor, el estudio del recambio gaseoso demuestra, que tanto en la insuficiencia tiroidea como en la genital e hipofisaria, el consumo de oxígeno y la pérdida de anhídrido carbónico descienden hasta una cuarta parte de la cifra normal o más aún, y que mediante la ingestión o inyección de extractos de tiroides, de hipófisis o de glándulas genitales, respectivamente, se logra recuperar las cifras normales. En mi libro antes citado pueden verse recopilados los experimentos más significativos a este respecto, sobre todo referentes al tiroides.

La función fundamental de estas glándulas está hoy fuera de duda, en efecto, que es la aceleración del proceso de oxidación total—la «función de fuelle» de las oxidaciones orgánicas, consagrada por la frase que Noorden ha hecho popular—. Y esto es cierto, hasta el punto de que en los casos de hipertiroidismo espontáneo que observamos en la clínica humana la manifestación más constante es precisamente este aumento de las oxidaciones, que hoy se mide ya en la práctica diaria de la clínica mediante los procedimientos metabolimétricos iniciados por Magnus Levi y difundidos en la actualidad, sobre todo por los autores norteamericanos.

Queremos advertir, sin embargo, nuestra resistencia a admitir la tendencia que actualmente defienden algunos experimentadores de hacer de estas oxidaciones el dato primordial, único, para juzgar de la existencia o no existencia de una hiperfunción del tiroides. Aquí, como en tantas otras ocasiones, el olvido de la clínica conduce a actitudes de una rigidez incompatible con la realidad del curso de la vida, cambiante ya cuando corre por el cauce regular de la salud, pero infinitamente inesperado y paradójico cuando se desborda por los campos de la patología. Cualquiera que haya visto muchos enfermos hipertiroides sabe que si bien no hay ningún signo que se pueda considerar como patognomónico de este estado patológico, el conjunto de su sintomatología, por muy variable que sea en la intensidad y en el modo de agrupación de las manifestaciones anormales, es, sin embargo, tan típico, que permite asegurar en cada caso si hay hiperfunción del tiroides o no, sin recurrir a investigaciones especiales, como no sea en casos de excepción. Y así vemos, en efecto, que los clínicos que han recogido una experiencia amplia de la metabolimetría la consideran como «el mejor índice» para juzgar del hipertiroidismo (Du Bois), pero sin desdeñar el valor que tienen los demás síntomas. *

* La práctica nuestra de la metabolimetría es aún escasa para que ayenturemos conclusiones personales; pero nos parece confirmar los comentarios de prudente reserva que hemos expuesto.

Dejando aparte estos puntos de interés incidental, el hecho es que aquí también recogemos otro grupo de datos de máxima importancia para el fisiólogo, a saber: *que las glándulas tiroidea, hipofisaria y genital, pero sobre todo la tiroidea, regulan el proceso de las oxidaciones celulares, y, por lo tanto, del metabolismo general; de donde su papel primordial en el aprovechamiento, consumo y depósito de la grasa, y, por consiguiente, en la producción de las obesidades y los adelgazamientos.*

El metabolismo de la grasa está, como es sabido, relacionado con el de los hidratos de carbono, ya que éstos pueden transformarse en grasa. En este sentido es muy interesante el papel que, según autores recientes, desempeña el páncreas en la patogenia de la obesidad y que explicaría, por la lesión pancreática misma, el engrasamiento que en muchos diabéticos acompaña durante largos años a la glucosuria. Hemos de reconocer, empero, que los argumentos de Falta y los de Weil (27), que son los autores que sostienen esta hipótesis, no pasan de ser sugerencias sin apoyo experimental.

La influencia de las glándulas de secreción interna sobre el metabolismo albuminoideo es también indudable, singularmente para el tiroides. Puesto que éste activa, como hemos visto, las oxidaciones celulares y acelera el recambio general, la transformación albuminoidea tomará una parte en la hipercombustión, como han demostrado Magnus Levi, Georgiewski, etc. Esta pérdida nitrogenada es más intensa si el organismo está hambriento. De todos modos, la pérdida albuminoidea, que constituyó uno de los más graves argumentos esgrimidos contra el empleo terapéutico de la tiroidina es, en general, pequeña *, y además, como Falta y Rudinger demostraron, si se aumenta la cantidad de hidratos de carbono ingeridos por el organismo sujeto a la medicación tiroidea, se consigue que la eliminación de nitrógeno descienda a los límites normales. En estos hechos me fundé para recomendar una dieta rica en feculentos, tanto en las sujetos sometidos a la tiroidoterapia como en los enfermos de hipertiroidismo, y los resultados obtenidos en centenares de casos han confirmado la eficacia práctica de este modo de ver.

Recientemente se han obtenido indicios interesantes sobre la influencia de ciertas hormonas en el metabolismo de la creatinina. En diversos estados genitales de la mujer (menstruación, embarazo) hay aumento de la excreción de estas sustancias (Lamblig y otros). En ciertos casos de diabetes sacarina también existe este aumento;

(27) Weil, loc. cit.; Falta, *Die Erkrankungen der Blutdrüsen*, Springer, Berlín, 1913.

* Véase resumen de esta cuestión en mi libro (19).

y disminución, en cambio, en el hipertiroidismo. Pero sobre todo se puede relacionar este proceso con la secreción interna de las suprarrenales, pues es constante su disminución en la enfermedad de Addison y su aumento tras la inyección de adrenalina (Roux y Taillandier). Teniendo en cuenta que para muchos la creatinina deriva principalmente del trabajo muscular (por de pronto, los músculos contienen mucha más creatina—de la cual la creatinina es el anhídrido—que los demás tejidos del organismo), se entrevé bien el mecanismo de este fenómeno, sabida la acción de la función suprarrenal sobre el trabajo muscular; y lo confirma el que recientemente se haya observado una influencia igual para la pituitrina, que actúa sobre los músculos lisos de manera análoga a la adrenalina (28).

Citemos, por último, los trabajos recientes—todavía no confirmados—que parecen localizar en las *glándulas paratiroides* un influjo regulador sobre los productos intermediarios del metabolismo albuminoideo. Como Weil dice, es cuestionable todavía si se trata de una verdadera acción hormonal, que en este caso actuaría en pleno territorio hepático, o si es una simple función antitóxica que estas glándulas realizan; pero el hecho es que después de la extirpación de los paratiroides se observa una fuerte eliminación de diferentes aminos proteinógenas por la orina.

El *metabolismo cálcico* está inmediatamente supeditado a diversas influencias endocrinas. Las mejor conocidas a este respecto son precisamente las de origen *paratiroides*. Sabemos que en el perro paratirodectomizado la eliminación de los compuestos cálcicos está muy aumentada a expensas de una disminución del contenido de la sangre en los mismos. A esta perturbación del recambio cálcico se debe, por lo menos en parte, la excitabilidad nerviosa (tetania) que presentan los animales operados y las personas con insuficiencia paratiroides, traumática (operatoria) o espontánea, así como también los trastornos de hipoplasia del esmalte dentario y ciertas lesiones óseas pseudo-raquílicas, cuyo estudio ha agotado Erdheim.

Después de los corpúsculos epiteliales, es el *timo* el órgano que parece influir más en este sector del recambio, como lo demuestran los exámenes metabólicos y las alteraciones anatomopatológicas de los huesos encontradas en el animal privado quirúrgicamente de su timo en los primeros tiempos del crecimiento (Klose, Vogt, Cardenal, etc.). Análogos hechos, aunque menos constantes y marcados, se han recogido respecto a las *glándulas genitales*, al *tiroides* y a las *suprarrenales*. Y de todos estos datos se han deducido conclusiones concretas

(28) Véase Annes Dias, *Diabete insipido*, Porto Alegre, 1921.

en cuanto a la posible patogenia endocrina y en cuanto al posible tratamiento opoterápico de las enfermedades más importantes del tejido óseo, como el raquitismo y la osteomalacia. En nuestro libro repetidamente citado (19) puede verse una historia detallada de esta cuestión y nuestra conclusión de que *los trastornos de las glándulas de secreción interna, a pesar de ser los más precisos que en la actualidad poseemos, no pueden explicar, sin embargo, de un modo completo la patogenia de estos síndromes: aclaran sólo uno de sus factores secundarios, el trastorno del metabolismo cálcico; pero nada nos dicen de la causa primaria, de la etiología fundamental*. Según los estudios recientes sobre las enfermedades por carencia, esa causa primaria tal vez se encuentre en trastornos cualitativos de la alimentación, y no pocos autores incluyen, en efecto, al raquitismo y a la osteomalacia entre los estados avitaminósicos, como ya hemos dicho (29).

La *eliminación del agua del organismo*, fenómeno de gran complejidad, en el que intervienen multitud de factores, es también influida por las secreciones internas, singularmente por la elaborada en los *lóbulos medio y posterior de la hipófisis*. Tres hechos fundamentales han conducido a esta conclusión, a saber: a), la acción inhibidora, que ejerce sobre la diuresis el extracto pituitario; b), la constancia con que se encuentran lesiones de índole destructiva en la hipófisis de los enfermos de poliuria esencial o diabetes insípida, y c), la inhibición específica y casi absolutamente constante de esta poliuria patológica por la opoterapia hipofisaria. En dos recientes trabajos míos (30) he explicado con amplitud mis observaciones experimentales y clínicas sobre esta cuestión, las cuales, en unión de las recogidas por otros autores, nos permiten, a mi juicio, afirmar la *intervención esencial de una hormona hipofisaria en el mecanismo de la diuresis fisiológica y en la génesis de la diabetes insípida*. Actualmente el número de casos de este raro proceso que he podido estudiar detenidamente se eleva a 40, cifra no superada, ni de lejos, por otros clínicos; y entre estas observaciones hay algunas de un valor patogénico decisivo, como la de la poliuria consecutiva a un balazo de la hipófisis que hace años expuse en esta Academia.

El mecanismo íntimo de la acción reguladora de la eliminación

(29) Véase Pittaluga, *Avitaminosis*, en el *Manual de Medicina interna*, de Hernando y Marañón, tomo III, Ruiz, Madrid, 1920; Roger, *Vitamines et Avitaminoses*, en *N. Traité de Médecine*, de Roger, Vidal y Teissier, fascicule VII, Masson, París, 1921; A. Hess, *New Aspects of Some Nutritional Disorders*, Journ. of the Americ. Med. Assoc., vol. LXXV, 1921, etc.

(30) Op. cit., y Marañón, *Diabetes Insipidus as a Hypopituitary syndrome*, Endocrinology, pág. 159, 1921.

hídrica de la hipófisis es aún incierto. Posiblemente será un mecanismo doble, en parte por acción hormonal directa sobre la célula renal y en parte por intermedio del sistema nervioso, en colaboración con los centros reguladores de la diuresis existentes en la base del encéfalo, como admiten Camus y Roussy, Pende, Pi y Suñer, etc. Esta acción nerviosa se ejercería principalmente sobre los vasos renales, a los cuales dilata la hormona hipofisaria. Pi y Suñer emite la hipótesis, digna de un intento de comprobación experimental, de que tal vez la acción hipofisaria no sea meramente antidiurética, sino diurética o antidiurética, según las circunstancias, según que el tono renal sea inferior o superior al normal. Así se conciliarían los datos, hoy incontrovertibles, que demuestran la acción antidiurética del extracto hipofisario en la diabetes insípida y en las poliurias experimentales (Motzfheldt, Marañón) con las afirmaciones de algunos fisiólogos, como Schäfer y Houssay, que admiten que dichos extractos poseen, por el contrario, una eficacia diurética.

Otras varias secreciones internas se ha pretendido que influyen también en la regulación de la eliminación del agua, principalmente la *adrenalina*, que obraría en sentido opuesto a la pituitrina, contrayendo los vasos renales y aumentando, por lo tanto, la diuresis. Y también la *hormona tiroidea*, a la que los autores de la escuela de Viena han pretendido últimamente asignar una importante intervención en la aptitud de los tejidos para retener el agua; hipótesis que nos parece por ahora prematura, sobre todo en el aspecto terapéutico, al que dichos autores la han derivado (31).

No queremos dejar de citar los interesantes puntos de vista de Sajous (32) sobre el papel de la adrenalina en la respiración, ya que tan relacionado está este vital proceso con el del metabolismo general que acabamos de estudiar. Sajous, fundándose en lógicas inducciones y en hechos experimentales confirmados por otros fisiólogos, admite que la adrenalina segregada por las suprarrenales y transportada por la sangre venosa rápidamente a la circulación pulmonar ejerce allí, en el campo respiratorio, una función fijadora del oxígeno sobre la hemoglobina. Múltiples deducciones clínicas y fisiológicas se derivan de esta concepción, que constituye uno de los más sugestivos caminos abiertos al estudio en el campo endocrinológico. Esta influencia de los factores humores sobre la respiración, más la que ejercen

(31) Véase Eppinger, *Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems*, Springer, Berlín, 1917.

(32) Resumen de estos trabajos de Sajous, en *Le rôle du produit de sécrétion des glandes surrénales dans la circulation et la respiration*, Gazette des Hôpitaux, oct. 15, 1907.

sobre el funcionamiento del aparato digestivo, tan bien estudiada entre nosotros por Hernando (33), y sobre el trabajo muscular (34), como es clásicamente admitido, completan el mecanismo humoral de la regulación metabólica.

Es cierto que todo esto, que nos hace ver el problema del metabolismo de modo tan distinto a como se le consideraba en la era pre-endocrina, está muy lejos, sin embargo, de darnos cuenta de la esencia misma de la función metabólica, que es un proceso celular desarrollado en la intimidad más recóndita de la materia viva, y que, por lo tanto, sólo futuras investigaciones físico-químicas lograrán desentrañar. Las secreciones internas, tal como las podemos concebir ahora, cumplen sólo un papel regulador; actúan, pues, únicamente desde un plano exterior a la esencia del proceso. Pero, ¿podrá prescindirse de estos datos al estudiar el problema del recambio nutritivo? Ciertamente, el fuelle que activa la combustión no es la llama de la fragua; pero sin fuelle la fragua es casi tan inútil como sin la llama misma.

c) Pero es en el estudio de la función genital donde de modo más patente podemos reconocer la eficacia y el modo de acción de los excitantes humores. Puede decirse que hasta que el concepto de la secreción interna no vino a la ciencia, casi todos los documentos sobre la función genital y sus perturbaciones apenas tenían más que un valor literario. Hoy, en cambio, podemos abarcar casi la totalidad del aspecto fisiológico y patológico del problema sexual, y en muchos puntos con detalles de la mayor precisión. Las experiencias de Brown-Sequard, que de un modo definitivo establecieron el concepto de las secreciones internas, se referían, como es sabido, a la función genital. Y desde entonces, así como nuestros conocimientos sobre las otras glándulas se adquirían lentamente, entre contradicciones y dudas, los referentes a la glándula genital se iban dibujando con rapidez y con firmeza, hasta llegar al momento presente, en el que el mismo Gley considera la noción de la secreción interna genital como la mejor establecida de todas.

Podemos considerar la función sexual en su aspecto somático y en su aspecto funcional. El primero comprende el desarrollo y morfología

(33) Hernando, *Algunas alteraciones gástricas de origen endocrino*, Congreso de Bilbao para el Progreso de las Ciencias, agosto, 1919; y *Algunas alteraciones intestinales de origen endocrino*, Anales de la Academia Médico-Quirúrgica, volumen VI, 1919.

(34) Además de los datos clásicos sobre la intervención de la secreción suprarrenal en el trabajo muscular, véase E. del Campo, *Untersuchungen ueber eine neue Funktion des inn. Sekretes der Thymusdrüse*, Zeitsch. für Biologie, Bd. LXVIII, 1918.

de los *caracteres sexuales primarios y secundarios*. Los *primarios* son, como es sabido, los órganos encargados directamente de la generación, y sus accesorios (ovario, trompas, útero, vagina, etc., en la mujer; testículos, pene, próstata, etc., en el hombre); los *secundarios* son las características que en el desarrollo y forma del esqueleto, de los sistemas muscular y nervioso, del tejido adiposo, del sistema piloso, del aparato laríngeo, etc., separan al hombre de la mujer.

Bajo el *aspecto funcional*, podemos dividir también las funciones sexuales en *primarias y secundarias*. Las *primarias* son la impulsión sexual y la aptitud fecundante, comunes a ambos sexos, y en la mujer, además, la menstruación, el embarazo, parto y lactancia. Como *funciones sexuales secundarias*, estimamos nosotros determinadas actividades orgánicas que no alcanzan el mismo desarrollo en uno y otro sexo, sino que en cada cual tienen características diferentes ligadas con las diferencias somáticas antes expuestas. A mi juicio, estas funciones sexuales secundarias pueden reducirse a tres: la *aptitud motora*, el *predominio de la inteligencia o del sentimiento en la actividad psicológica* y el *predominio del instinto de la maternidad o del instinto de la actuación social*. En efecto: 1.º, el distinto plan con que está constituido el esqueleto femenino y su sistema motor con respecto al masculino hace que la mujer sea necesariamente menos apta para la impulsión motora activa y para la resistencia pasiva; 2.º, el sistema neuroendocrino de la mujer la predispone más a los estímulos sensitivos y emocionales que al hombre, haciéndola, en cambio, menos dispuesta para la labor mental abstracta; y 3.º, toda la anatomía y la fisiología femeninas la encauzan hacia el ejercicio de la maternidad, en tanto que el hombre es, por las mismas razones biológicas, impulsado a la actuación social, que en todas sus manifestaciones representa un grado más o menos complejo del instinto de la defensa del hogar, equivalente al de la maternidad y cuidado directo de la prole, propio de la mujer.

Pues bien: todo este gran conjunto de peculiaridades funcionales y somáticas que separan a un sexo de otro, está bajo la inmediata dependencia de las secreciones internas de la glándula genital respectiva en primer plano, y también, en plano secundario, de otras hormonas: tiroidea, hipofisaria, epifisaria y suprarrenal.

Los hechos que lo demuestran son tan conocidos y están tan por encima de toda crítica que apenas nos será preciso citarlos. Hoy se admite, casi unánimemente, que el huevo fecundado tiene una predisposición bisexual; indiferente, y después, la *determinación del sexo* en el sentido masculino o en el femenino depende de acciones hormonales, preferentemente emanadas del testículo o del ovario. Está to-

avía en litigio si el huevo, antes de la fecundación, posee ya la predisposición femenina o masculina; o si, por el contrario, la adquiere al ser fecundado (según el número par o impar de cromosomas del espermatozoo, como algunos pretenden). Lo importante para nosotros es que el huevo fecundado, como hemos dicho, y el embrión, en sus primeras etapas, es hermafrodita, y que sólo posteriormente los embrios endocrinos genitales se desarrollan hacia el lado masculino o hacia el femenino, impulsando con su energía hormonal el boceto de los órganos de la generación en el sentido testicular o en el ovárico, respectivamente. Pero los caracteres del sexo contrario permanecen amortiguados, latentes, hasta edad bien avanzada de la vida, pudiendo, ya espontáneamente, ya en condiciones experimentales, revivir y determinar una inversión sexual más o menos acentuada, como más adelante veremos.

Después del primer moldeamiento sexual que todavía en la vida embrionaria imprime el sistema endocrino al organismo, y que Lipschütz (35) llama *primera pubertad*, vemos que el embrión, el feto y el niño, aun teniendo ya dibujados los órganos genitales primarios y algunos de los caracteres secundarios (incluso de los funcionales), sin embargo, presentan una diferenciación sexual borrosa desde el punto de vista morfológico, y sólo cuando sobreviene la pubertad clásica (*segunda pubertad*, de Lipschütz), es decir, cuando el ovario o el testículo maduran y se desarrollan y entran en plena actividad hormonal, es cuando todos los caracteres secundarios alcanzan, en pocos meses, su completa diferenciación. Pero si la glándula genital enferma o no se desarrolla, persistirá el estado infantil, aun cuando los años pasen; y, por el contrario, si el tejido genital madura anticipadamente, el desarrollo de los genitales externos, la corpulencia del esqueleto y de los músculos, el cabello y el vello, la voz, la erección o la menstruación, aparecerán prematuramente y resultará, por ejemplo, como ocurría en el caso de Falta (27), que un muchacho de nueve años tiene las apariencias somáticas y sexuales de un hombre maduro.

La maduración a su tiempo oportuno de la glándula genital es, a su vez, según todas las probabilidades, un hecho ligado a la evolución de otras glándulas endocrinas, singularmente el timo, cuya atrofia coincide con la pubertad en los casos normales, persistiendo, en cambio, sin atrofiarse, cuando la maduración genital se retrasa. La involución de la epifisis también coincide con el auge sexual. Y, por fin, en lesiones de la hipófisis, de la corteza suprarrenal y del tiroides,

(35) Lipschütz, *Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen*, Bircher Bern, 1919.

se han visto análogos retrasos o precocidades del florecimiento puberal.

La falta de la secreción interna de la glándula genital no sólo impide el desarrollo de los caracteres secundarios dependientes de ella, sino que determina la reviviscencia, el resurgimiento de esos caracteres heterosexuales que, según hemos dicho, quedan atenuados, adormecidos, en el organismo. Fisiológicamente no es raro que en el período prepuberal, antes del desarrollo de la glándula genital, pase ésta por una fase de profunda hipofunción; y entonces vemos esos muchachos que durante algunos años, próximos ya al desarrollo puberal, presentan una morfología sexualmente equívoca. Este que hemos llamado *seudo-hermafroditismo prepuberal* desaparece cuando el tejido endocrino de las glándulas genitales alcanza su desarrollo completo, lo cual no siempre se consigue, por cierto, sin el auxilio de la terapéutica. Y algo parecido ocurre en el término de la vida sexual, en la menopausia; la cesación de la actividad hormonal sexual permite la reviviscencia de los caracteres heterosexuales, hasta entonces apagados, y sobreviene un *seudohermafroditismo climatérico*, paralelo al prepuberal, con la diferencia de que así como éste es más frecuente y notable en los niños del sexo masculino, que adquieren una apariencia femenina, el *seudohermafroditismo climatérico* es más común en la mujer, que cuando pasa por esta fase anormal de su evolución adquiere una corpulencia inusitada, acompañada de aumento del vigor físico, con agravamiento de la voz, brote de vello en la cara y en el tronco y cambio de carácter en el sentido viril.

Pero es en el terreno experimental donde este estudio ha llegado a la máxima eficacia demostrativa. Pezard (36) en los pollos, Voronoff en las cabras y ovejas (37), Steinach en el conejo de indias (38), en estudios bien recientes y resonantes han logrado materialmente «jugar» con el sexo de estos animales mediante las extirpaciones e injertos oportunos. Pezard castra al gallo y observa la profunda transformación que en su morfología y en su carácter se produce, realizando el tipo bien conocido del capón. Injerta luego el testículo fresco de otro gallo en el animal castrado y rápidamente reaparece la cresta atrofiada y los espolones; cambia de aspecto del plumaje, retorna el carácter agresivo, y, en suma, el capón vuelve a ser gallo,

(36) Pezard, *Developpement experimental des ergots et croissance de la crête chez les femelles des Gallinacés*. C. R. de l'Acad. des Sciences, 16 Fév. 1914 et 15 Fév. 1915.

(37) Voronoff, *Vivre*, Grasset, París, 1920; *La glande génitale male*, Doin, París, 1921.

(38) Steinach, *Verjüngung*, Springer, Berlín, 1920.

en tanto que dura la reabsorción del testículo injertado, volviendo después, para mayor eficacia de la demostración, a adquirir de nuevo los caracteres del capón cuando dicho proceso reabsortivo llega a su término.

Los trabajos de Steinach, completando con una técnica concienzuda resultados ya obtenidos por otros investigadores, han logrado reproducir corrientemente el cambio del sexo, castrando a los machos e injertándoles ovarios, o inversamente, injertando testículos en hembras castradas. En aquéllos se atrofia el pene, se detiene el crecimiento total, se hipertrofian los rudimentos de las mamas, llegando a producir en algún caso una verdadera secreción láctea, en tanto que en las hembras masculinizadas el pelo se torna fuerte, el tamaño del esqueleto aumenta, disminuye la timidez, etc. Y es muy interesante anotar que en estas experiencias, si se hace el trasplante de los órganos genitales sin castrar previamente al animal, es decir, que si, por ejemplo, se injerta un ovario en un cobayo entero, este ovario es rápidamente reabsorbido y el animal no sufre transformación alguna, porque la secreción de su testículo ahoga, por decirlo así, el impulso hormonal de la glándula contraria: ambas no pueden coexistir.

En cambio, si después de algún tiempo de castrado el animal se le injertan a la vez ambas glándulas, el ovario y el testículo, una y otra actúan ya conjuntamente y en el animal se produce un *estado de hermafroditismo experimental* típico. Sand ha repetido estas experiencias injertando el ovario dentro del testículo y obteniendo un verdadero *ovariotestes*, en el que, a la vez, hay ovulación y espermatogénesis. Esta reproducción experimental del bisexualismo aclara perfectamente el problema del *seudohermafroditismo espontáneo humano*. Pero en éste hay, además, que tener en cuenta la intervención de otra influencia hormonal emanada de la corteza de las glándulas suprarrenales. Es sabido, en efecto, que, sobre todo en algunos casos de inversión sexual tardía en mujeres que, súbitamente, al llegar a cierta edad adquieren una apariencia varonil, se ha comprobado que este fenómeno coincide con el desarrollo de tumores de la corteza suprarrenal; y, a veces, para mayor precisión demostrativa, la extirpación de ese tumor ha podido determinar la desaparición del virilismo y el retorno a la feminidad primitiva. Esto hizo suponer que esos caracteres heterosexuales, que normalmente quedan inhibidos en el organismo en evolución, estaban bajo la dependencia de la secreción interna de la corteza suprarrenal. No parece, sin embargo, que se trate de un fenómeno constante; pero de todos modos, cuando en la ya comentada editorial del *The Journal of the American Medical Association* se dice que «nos hemos acostumbrado demasiado a ver en

la mujer barbuda de las barracas de las ferias un fenómeno endocrino», no hace, a pesar de sus pretensiones irónicas, más que afirmar pura y simplemente una rigurosa verdad científica.

Esto, por lo que hace a la morfología sexual primaria y secundaria. *Las funciones sexuales están también, naturalmente, regidas por la misma influencia hormonal. El impulso sexual falta en el macho y en la hembra cuando enferman o son mutilados sus ovarios o sus testículos; y también fisiológicamente cuando, con la edad, dichos órganos llegan a la fase normal de su reposo.* Los experimentos de Voronoff y de Steinach han probado plenamente que, tanto en los animales castrados como en los fisiológicamente envejecidos, el injerto de los órganos genitales de animales jóvenes hace revivir la atracción por el sexo contrario, a la vez que físicamente se rejuvenece el organismo. Según Steinach, ni aun es preciso, para llegar a ese resultado, el injerto de glándulas jóvenes, pues se puede rejuvenecer el órgano genital del mismo animal envejecido, sin más que ligar los conductos deferentes, con lo cual se produce una atrofia de los canalículos seminales, a expensas de una hipertrofia del tejido intersticial o endocrino, lo cual equivale al rejuvenecimiento hormonal de la glándula. Todos estos experimentos, muy discutibles en sus aplicaciones a la clínica humana, por la parte que en sus resultados puede tener la sugestión que tan fácilmente prende en la esfera de la psicología sexual, son en cambio, irreprochables desde el punto de vista fisiológico.

La dependencia de la *menstruación* de la secreción interna del ovario es indudable; lo que aún está en litigio es qué parte del ovario proporciona estas hormonas que regulan la función catamenial, pues mientras unos las hacen derivar de los cuerpos amarillos, otros creen, por el contrario, que las hormonas lúteínicas inhiben la hemorragia menstrual (39). Pero sean los cuerpos amarillos, sean las células de los folículos atrépsicos, que dan lugar a los «falsos cuerpos amarillos», llamadas también «células intersticiales», el hecho es que en el ovario nacen los impulsos humorales que excitan, inhiben y regulan la función menstrual.

Otro tanto puede decirse respecto del origen ovárico de las hormonas que determinan la *transformación decidua de la mucosa uterina*, necesaria para la nidación y el desarrollo del embrión. Estas hor-

(39) Véase un resumen crítico de esta cuestión en nuestro artículo *Contribución al estudio de la clínica de la insuficiencia ovárica*, Revista Española de Obstetricia y Ginecología, vol. II, 1917, y en el más reciente de Torre Blanco, *Concepto actual de la glándula de la pubertad femenina*, Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades, núm. 8, 1921.

monas, cuya escasez o cuya falta sería, por lo tanto, una causa esencial de esterilidad, sí parece seguro que sean de origen lúteínico, dado el gran desarrollo que los cuerpos amarillos alcanzan en los primeros meses del embarazo.

La acción de diversas acciones hormonales durante el embarazo es muy bien conocida, singularmente desde el libro de Seitz (40). Parece, sin embargo, que *las alteraciones descritas en diferentes órganos endocrinos durante la época gravídica no deben ser consideradas como elementos fundamentales de la misma, sino simplemente como reacciones más o menos banales e inconstantes y muy variables de unos casos a otros*, a excepción de las alteraciones hipofisarias, que ahora vamos a comentar, y quizá también de la hiperplasia de la corteza suprarrenal, observada por muchos, y que, según los puntos de vista de la escuela de Chauffard, sería la responsable, en colaboración con las alteraciones ováricas, del aumento de la colesterolina sanguínea, comprobado casi sin excepción en las mujeres en cinta. Las observaciones clínicas corroboran la frecuencia de estas alteraciones gravídicas del sistema endocrino, enumeradas por los histólogos y experimentadores; pero también dan, ante un juicio imparcial, la sensación de que se trata simplemente de fenómenos reaccionales de índole secundaria. Nosotros, en efecto, hemos examinado desde este punto de vista numerosas mujeres gravídicas, comprobando muchas veces los siguientes hechos:

1.º El *ensanchamiento del tiroides*, a veces la producción de un verdadero bocio transitorio, durante el período gravídico; generalmente sin síntomas funcionales o, a lo sumo, con pequeñas manifestaciones hipotiroideas, las cuales hacen, por cierto, que cuando se trata de mujeres con insuficiencia tiroidea anterior, empeoren de sus síntomas, y que en cambio mejoren, casi sin excepción, las previamente hipertiroideas.

2.º Hemos comprobado también la analogía de las deformidades de la cara de ciertas embarazadas con las *deformidades acromegálicas*, y tenemos recogida la historia de dos casos de acromegalia, en los cuales la enfermedad se inició a partir de un embarazo; hechos que permiten suponer la existencia de una reacción hiperpituitaria durante el período gravídico; hipótesis, por otra parte, confirmada plenamente por el hallazgo de las típicas alteraciones del lóbulo anterior de la hipófisis durante dicho período («células del embarazo», etc.).

3.º Las manifestaciones atribuidas a *insuficiencia de la médula su-*

(40) Seitz, *Innere Sekretion und Schwangerschaft*, Barth, Leipzig, 1913.

prarrenal no son tampoco raras en esta fase de la vida genital. Estas manifestaciones son, principalmente, astenia, pigmentaciones (paños), hipotensión y vómitos incoercibles. Sin embargo, a mi juicio esta insuficiencia suprarrenal no es un hecho comprobado, por lo menos en gran número de los casos que aparecen diagnosticados así, pues las pigmentaciones gravídicas, los clásicos «paños», parecen ser de la misma naturaleza que las pigmentaciones que presentan muchas mujeres con insuficiencia ovárica juvenil o con lesiones quísticas de los ovarios, las cuales parecen depender directamente de la secreción interna genital sin intervención de las suprarrenales, como se venía creyendo. En cuanto a los otros síntomas de la pretendida insuficiencia suprarrenal gravídica, hay que tener en cuenta que la astenia, por ser una manifestación subjetiva, y dentro de ello por ser uno de los síntomas más propicios a la sugestión, y por ser, además, una manifestación común a muchos estados patológicos que nada tienen que ver con la insuficiencia suprarrenal, posee un valor diagnóstico muy limitado; precisamente es achaque común a todos los estados tóxicos, y el embarazo es, singularmente para ciertos organismos, ante todo una compleja y profunda intoxicación. Algo semejante puede decirse de la hipotensión, síntoma que por acompañar a buen número de estados patológicos debilitantes sólo tiene un valor específico (hiposuprarrenal) cuando es extraordinariamente baja y cuando este descenso es muy permanente y muy acentuado para la tensión mínima. Y en cuanto a los vómitos incoercibles, después de haber tratado en estos últimos años gran cantidad de casos con la adrenalina, mi posición actual es de franco escepticismo, respecto de su eficacia, y, por lo tanto, respecto del origen suprarrenal de dichos vómitos (41).

De todas suertes, es indudable que estas glándulas, y quizá otras, intervienen en la producción de las modificaciones que experimenta el organismo en la mujer gravídica. Una de estas modificaciones, y quizá la más característica, *el desarrollo anatómico y funcional de las mamas*, es un fenómeno netamente hormonal dependiente de la secreción interna ovárica—como lo demuestra el hecho de que se hipertrofien los rudimentos de la mama masculina cuando se castra a un macho y se le injerta en un ovario—y también de la hipófisaria (42). La secreción interna de la placenta determina, experimentalmente,

(41) Entre los trabajos sobre la insuficiencia suprarrenal del embarazo, citaremos, por ser de los más exactos, el de Zuloaga, *L'insuffisance surrénale dans la grossesse*, Archives mensuelles d'obstetrique et de gynécologie, Mai, 1914.

(42) La acción galactágoga de los extractos de hipófisis, puede verse Schäfer, loc. cit.

hipertrofia de las glándulas mamarias, como el ovario y la hipófisis; pero en oposición a éstas no parece excitar la secreción láctea, sino más bien inhibirla, en armonía esto último con el hecho de que coinciden en la recién parida el comienzo de la secreción láctea con la expulsión placentaria. Lo indudable es, en suma, que el ciclo gravídico de las glándulas mamarias se cumple bajo una influencia humoral, pudiendo añadir a las razones expuestas las siguientes: cuando se seccionan todos los nervios de una mama en actividad (Eckard), ésta sigue segregando normalmente; cuando se extirpa la mama y se trasplanta a otra región del organismo sigue igualmente funcionando, y, en fin, Trunczek observó en las hermanas siamesas Rosa y Josefa Blazek que al quedar una de ellas embarazada los senos de la otra se desarrollaban y segregaban como los de la embarazada. Experiencias todas que permiten establecer, con tanta seguridad como en el caso del páncreas y en el caso de las glándulas genitales, la existencia de una función regida por influencias hormonales e independiente de los impulsos nerviosos.

Y *el trabajo uterino del parto*, ¿obedece a una actividad hormonal? Cuando se descubrió la acción de los extractos pituitarios sobre la contracción uterina, que en pocos años ha llegado a constituir un recurso imprescindible en manos de los tocólogos, muchos autores—y nosotros entre ellos—creyeron indudable que eran hormonas emanadas de la propia hipófisis de la madre las que, al cumplirse el ciclo fetal del nuevo organismo, corrían a contraer el útero y determinaban su expulsión del seno materno. Esta hipótesis ha sido muy discutida recientemente y aun considerada por algunos como un ejemplo típico del error de identificar un «resultado terapéutico» con una «función fisiológica». Es posible que sea así. Pero es lo cierto que si no hay una razón precisa que en efecto demuestre la intervención de la hipófisis en el parto normal, tampoco hay razones concretas para negarlo. «Nada puede excluir ni justificar esta hipótesis», dice a este respecto, prudentemente, Pende. Sin embargo, insistamos un poco sobre el asunto.

Recordemos primero que, aunque es cierto que no ha sido aislada de la hipófisis una hormona pura excitante de la contracción de la fibra lisa uterina; que aunque la pituitrina usada en terapéutica, que goza de esas propiedades, es un extracto total, grosero, y no un cuerpo químico definido, sin embargo, se trata de una propiedad específica de dicho extracto, que no posee ninguno de los preparados con otros órganos, endocrinos o no, y esto hace presumir que esté ligada con características químicas de la hipófisis, que sería muy difícil—ya que se trata de una glándula de secreción interna, por todos reconocida

como tal—que no influyese en los cambios humorales, endocrinos, determinados por el trabajo de la glándula. Además, tenemos el hecho, hoy también absolutamente probado, de que la hipófisis experimenta importantes cambios morfológicos e histológicos, tanto en su lóbulo anterior (Erdheim y Stume) como en el posterior (Pende); y perturbaciones no banales ni de significado equívoco, sino profundas y tan típicas, tan especiales, como que consisten nada menos que en la aparición de nuevos elementos celulares, distintos de los que se encuentran en todos los demás estados fisiológicos y patológicos, por los que la glándula puede atravesar. Estas alteraciones comienzan a desaparecer cuando el parto se verifica, y pocos días después se han borrado por completo, indicando con ello que se trata de una intervención inexcusable y específica de la hipófisis en la gravidez normal, probablemente de tipo hiperfuncional y relacionable, como ya antes hemos indicado, con las alteraciones hipertrofiantes que sufren los tejidos de la mujer, sobre todo si es primípara, y con el desarrollo brusco del órgano y de la función mamaria. ¿Y por qué no también con la contracción uterina? Se trata de coincidencias lo bastante expresivas, no para afirmar, por ahora, claro está, que sea éste el excitante normal del parto, pero sí para no considerar a éste exquisito agente ocitocócico extraído de la hipófisis con el mismo criterio que a cualquier otra sustancia de acción farmacológica análoga, extraída, por ejemplo, del cornezuelo de centeno.

Por otra parte, las razones esgrimidas contra esta hipótesis son algo menos rigurosas que las que acabamos de aducir en su favor. «Puesto que los extractos de hipófisis del buey y del toro—dicen en resumen Camus y Roussy (43)—poseen también la propiedad de contraer el útero, ¿a qué conclusión se llegaría, siguiendo este camino, respecto a la función de la hipófisis en el buey o en el toro?» Y pensamos nosotros en cómo un prejuicio puede velar a veces las más claras miradas; porque no parece sino que la acción que la pituitrina ejerce en el momento del parto sea debida a algún mecanismo específico, ligado necesariamente con alguna función exclusiva del organismo femenino. Ciertamente, no es así; pura y simplemente se trata de la contracción de la fibra muscular lisa; y aunque el buey y el toro no tienen útero, tienen en su sistema visceral muchas fibras musculares lisas sobre las que ha de ejercer su acción, la secreción interna hipofisaria. Y por esto tienen hipófisis, como la vaca. Además, en este punto de la investigación hay una laguna importan-

(43) Camus et Roussy, *Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire*, Press. Méd., pág. 514, 1914.

te que nosotros hemos intentado llenar, sin conseguirlo, por falta de material adecuado: me refiero a la determinación del poder del extracto hipofisario sobre la contracción uterina, según la etapa de la preñez en que se encuentre el animal que suministra el órgano empleado para la fabricación de dicho extracto. Tal vez pudiera comprobarse de este modo que la actividad de la glándula pituitaria, desde este punto de vista, varía en cada momento del embarazo, y también, según la edad, el estado de virginidad o no del animal, etc. Klee-man, por de pronto, ha visto que las hipófisis de los animales gravídicos no actúan sobre la fibra lisa de los vasos del mismo modo que los extractos procedentes de órganos de animales no gravídicos, pudiendo en ocasiones la vaso-construcción habitual convertirse en vasodilatación. Tampoco tiene valor el argumento de Fiessinger, comentado con fruición por Gley, respecto a que para lograr un efecto terapéutico, en el caso concreto de la excitación uterina por el extracto hipofisario, se necesita disponer por lo menos de un par de hipófisis de buey, es decir, de una masa de tejido hipofisario muy superior a la que constituye la hipófisis humana. ¡Esto sí que es equiparar la fina y compleja acción espontánea de las hormonas en el organismo vivo a los efectos brutales que el experimentador y el terapeuta remedan con los extractos, toscamente elaborados, de los órganos! ¿Con qué criterio fisiológico puede medirse la actividad fisiológica de un órgano en un momento dado de la vida, por su peso después de la muerte? El mismo Gley, con Quinquaud, expone, sin quererlo, la mejor prueba de lo inaceptable de este criterio al citar la secreción interna del tiroides: para lograr un resultado terapéutico con el extracto de esta glándula se necesita también, en efecto, como para la hipófisis, una cantidad de tejido tiroideo equivalente al peso de dos o tres de estos órganos; y, sin embargo, nadie puede dudar que el pequeño tiroides de cada animal basta para evitar fisiológicamente todos los accidentes para cuya curación se precisarán tan gran número de comprimidos de tiroidina. Y no es esto sólo: en muchos casos es evidente que sin que aumente sensiblemente de tamaño y de peso la glándula tiroidea, ésta puede aumentar de tal modo su capacidad funcional, su actividad fisiológica, que llega a producir en el organismo intoxicaciones profundas—los estados basedowianos—que, terapéuticamente, sólo podrían reproducirse merced a dosis formidables del extracto glandular.

En resumen, el suponer que la hipófisis interviene en el trabajo fisiológico del parto es una sospecha absolutamente científica, aunque las pruebas en que se funda—y por ello es sólo una sospecha—sean meras inducciones indirectas. Pero inducciones no contradichas por

ningún argumento experimental ni por ninguna razón teórica medianamente importante.

Las que hemos llamado *funciones sexuales secundarias* están también, para nosotros, dentro de su complejidad, influenciadas directamente por las fluctuaciones de la secreción interna genital. Pero la demostración de este enunciado nos llevaría muy lejos de los límites de este discurso, en el que queremos limitarnos tan sólo a aquellos hechos ligados a una rigurosa demostración experimental o clínica.

Ya hemos dicho que, al lado del papel primario de la secreción interna genital, otras glándulas endocrinas influyen también, somática y funcionalmente, en la esfera sexual. Las más importantes a este respecto son: *la hipófisis*, cuyos estados de hiperfunción (acromegalia) van casi siempre acompañados de exageración de los caracteres sexuales secundarios, y cuyas lesiones hipofuncionales (síndrome de Frölich, extirpación experimental de la glándula) inhiben con absoluta constancia el desarrollo sexual; *el tiroides*, cuya insuficiencia en los estados prepuberales da lugar a una parada completa de dicho desarrollo (mixedema infantil, infantilismo hipotiroideo); y, por fin, *las suprarrenales*, de las que ya hemos dicho la relación que une a la hiperplasia de su corteza, ciertas manifestaciones de inversión sexual. También hemos anotado la coincidencia del desarrollo sexual con la regresión del *timo* y de la *epifisis*.

d) De la *conexión que existe entre el sistema nervioso y el sistema endocrino*, desde el punto de vista fisiológico, queremos añadir algunos comentarios a los ya expuestos páginas atrás. Es incalculable la literatura acumulada en los últimos años sobre este asunto: puede decirse que en las revistas de neurología de todos los países no aparece un solo número sin su correspondiente contribución neuro-endocrina, y no hay neurólogo de talla que no haya aportado su esfuerzo personal a esta contribución: citemos sólo los nombres de Charcot, Pierre Marie, Dejerine, Babinski, Cushing, Kraepelin, Mendel, Parhon, etc., entre los extranjeros, y los de Achúcarro, Barraquer, Fernández Sanz, Lafora, Juarros, Sacristán, Sanchis Banús, etcétera, entre los nuestros. En realidad, puede afirmarse que las más importantes aportaciones clínicas al estudio de la endocrinología han salido de los servicios neurológicos: tales las descripciones de la enfermedad de Basedow, del mixedema, de la acromegalia, del síndrome adiposo-genital, de la tetania, de los síndromes epifisarios, de los trastornos pluriglandulares, etc.

Los hechos indiscutibles que establecen la conexión entre la acción nerviosa y las acciones humores son los siguientes:

1.º En primer término recordaremos la influencia indudable que la

función tiroidea ejerce sobre la vida psíquica del individuo. Son bien conocidos en la clínica tanto el estado de torpidez mental e indiferencia afectiva de los hipotiroideos, como la exaltación e inestabilidad en la ideación y en la emotividad que caracteriza a los enfermos con excesiva función tiroidea. Clásicas y muy expresivas son las imágenes de Charcot comparando el estado mental hipotiroideo con el de los animales invernantes, y la de Moebius equiparando la voluble excitación psíquica de los basedowianos con el primer período de una borrachera. En casos avanzados, estos estados mentales se convierten en psicosis profundas: en el idiotismo de los niños mixedematosos, en las psicosis de tipo generalmente maniaco-depresivo de los hipertiroideos graves. Estos estados mentales dependen directamente de la secreción interna, como lo demuestra su curación total por opoterapia tiroidea, en el primer caso, y por la medicación antitiroidea o la intervención quirúrgica, en el segundo. En cuanto al mecanismo de esta relación, se ignora por completo; desde luego, la hipótesis, que corre aún en muchos libros modernos, de que el tiroides actúe como regulador de la circulación cerebral es inadmisible, ya que las psicosis tiroideas tienen una personalidad clínica bien distinta de aquellas alteraciones mentales que pueden ser atribuidas a simples perturbaciones circulatorias.

Todos los demás trastornos nerviosos y psicopáticos relacionados con lesiones de las glándulas de secreción interna han de ser, por el contrario, considerados como síntomas indirectos de estas lesiones. Es evidente, por ejemplo, que las características psíquicas de cada sexo, bien estudiadas hoy por los psicólogos y psiquiatras, y que nosotros hemos considerado como «funciones sexuales secundarias», dependen, en último término, de la secreción interna genital; y lo prueba el que esas características se atenúan o se borran en los períodos prepuberal y post-climatérico, acentuándose, en cambio, durante los años de la madurez sexual; lo prueba también el que cuando los órganos genitales alcanzan un desarrollo somero, los rasgos psíquicos de la sexualidad correspondiente son también poco vigorosos. En el terreno experimental y en la clínica humana ya hemos dicho que cuando sobrevienen estados morfológicos de pseudohermafroditismo, la psicología sufre una transformación bisexual análoga. En este sentido cabe admitir *estados seminormales*—caracteres, temperamentos—y estados patológicos—psicosis—debidos a la disminución o a la exageración puras de la secreción interna genital; serían ejemplo característico de esto ciertos trastornos psíquicos o verdaderas psicopatías ligadas a la pubertad y a la menopausia. Mas, por lo menos en la inmensa mayoría de estas psicosis coincidentes

con las crisis sexuales, hemos de presuponer, como ya en otro lugar hemos expuesto (44), la existencia de estados predisponentes del sistema nervioso, constitucionales o adquiridos. Nosotros hemos podido comprobar, en efecto, que las jóvenes púberes, las mujeres embarazadas y las menopáusicas, cuando sufren las neuropatías o psicosis propias de dichos estados presentan, casi siempre, antecedentes degenerativos graves del sistema nervioso.

Las alteraciones psíquicas descritas en casos de *acromegalia* o de *insuficiencia hipofisaria* tampoco ofrecen, según nuestra experiencia, una especificidad clínica que las haga dignas del nombre de «*mentalidad hipofisaria*» que las ha dado Frankl-Hochwart. Parecen más bien estas alteraciones dependientes de la tumoración de la glándula; equiparables, por lo tanto, a los trastornos mentales que a veces presentan los enfermos con tumores encefálicos, sea cualquiera su topografía. Hay, además, que tener en cuenta que la mayor parte de estos enfermos hipofisarios padecen a la vez de infantilismo genital, el cual imprime su carácter a la mentalidad; y que otros padecen cefaleas, ataques epileptoides, ceguera y otros trastornos focales que, a su vez, influyen, y por mecanismo ciertamente no humoral, en la psicología del enfermo.

Lo mismo podemos decir de los síntomas mentales descritos en los casos de *tumores de la glándula pineal o epifisaria*; de la lectura de estas descripciones no se deduce ningún trastorno psíquico determinado, y con ella está acorde nuestra propia experiencia, pues ni en dos casos de tumoración epifisaria que hemos observado había el menor trastorno psíquico, ni tampoco hemos comprobado la menor influencia de la opoterapia epifisaria sobre el estado mental de los niños retrasados, como suponían Dana y Berkeley y Leopold Levi.

No podemos discutir aquí la relación que gran número de autores modernos pretenden establecer *entre varias neuropatías y psicosis*—como la neurastenia, el histerismo, la epilepsia, la demencia precoz, etc.—y lesiones endocrinas diversas, ya que se trata de hipótesis aun indemostradas o sólo entrevistas con una vaguedad que, por otra parte, es común a la mayor parte de los asuntos de patología psiquiátrica.

2.º El segundo argumento a que nos referíamos es *la influencia de la secreción interna de las glándulas paratiroides sobre la excitabilidad de los músculos*, tanto voluntarios como del sistema vegetativo. Es, en verdad, un hecho definitivamente adquirido que cuando a un animal—o al hombre durante las operaciones incorrectas en la re-

gión tiroidea—se le extirpan estos pequeños corpúsculos, se desarrolla un estado de hiperexcitabilidad muscular que clínicamente se traduce por una *tetania típica*, a veces tan intensa que acarrea la muerte. Las extensiones que de este hecho se han querido hacer a la patología del sistema nervioso son discutibles, y algunas han sido refutadas por nosotros, como la de suponer un origen paratiroideo a la enfermedad de Parkinson. *Pero el hecho de que hay una hormona que normalmente modera la excitabilidad neuro-muscular es indudable*. El mecanismo de este interesante fenómeno, aun no bien dilucidado, parece relacionarse con una perturbación del metabolismo cálcico; la secreción paratiroidea modera la eliminación cálcica, y su falta, por lo tanto, exagera esta eliminación, dejando a la neurona exhausta de este freno fisiológico de su excitabilidad. Otros autores suponen que el papel de los paratiroides en el organismo normal consistiría en neutralizar ciertos venenos de origen metabólico dotados de poder neuroexcitante, como, por ejemplo, la β imidazolathylamina, cuya inyección produce efectos semejantes a los de la tetania; y acaso las perturbaciones del metabolismo cálcico no sean un proceso ajeno a esta defensa contra los venenos de progenie albuminoidea. No podemos entrar aquí en el terreno hipotético a que estas consideraciones nos llevarían.

3.º Pero la relación de los sistemas endocrino y nervioso es, singularmente, *patente en lo que atañe al sistema visceral*. Es bien conocida sobre todo *la interacción recíproca de la adrenalina y el sistema nervioso simpático*: la adrenalina excita las terminaciones musculares de los nervios simpáticos de un modo constante y exquisito, por lo que parece fuera de toda discusión que esta hormona contribuye al mantenimiento fisiológico de la tonicidad simpática; y el simpático, a su vez, actúa sobre las glándulas suprarrenales, excitando la secreción de adrenalina. Fórmase, pues, de esta manera una cadena sin fin de excitaciones, cuyos eslabones son, alternativamente, químicos y nerviosos. Tampoco es preciso insistir sobre el hecho de *la excitación de territorios del sistema vegetativo por la secreción tiroidea*. No se trata en este caso, como en el de la adrenalina, de una afinidad fija de estas hormonas por un determinado territorio nervioso: la increción tiroidea actúa de modo más difuso y más inconstante, ya preferentemente sobre los tramos del sistema simpático, ya sobre los del autónomo o parasimpático, ya sobre ambos a la vez. En general, los troncos más constantemente sensibles a la excitación tiroidea son los nervios cardíaco, ocular, los vaso-dilatadores y los sudoríparos, del territorio simpático; y del territorio parasimpático, el elevador del párpado superior y los ramos que se distribuyen por el tubo digestivo. A su vez, la ex-

(44) Marañón, *La edad crítica*, Madrid, 1919.

citación de los nervios simpáticos cervicales produce un aumento de la secreción tiroidea, como Cannon y otros han demostrado; y quizá también la excitación de los ramos originados en el vago que, a través del laríngeo superior e inferior, van a perderse a esta glándula, tienen aptitud excitante de su función secretora. La glándula hipofisaria parece actuar principalmente sobre la porción pélvica del sistema simpático y también sobre el territorio parasimpático. Y ya de un modo menos completo se sabe que las demás secreciones internas ejercen una influencia análoga en uno u otro sentido y sobre unos u otros tramos del sistema visceral.

Hemos de advertir que toda esta acción recíproca endocrino-vegetativa no se ejerce sólo a través de las porciones periféricas del sistema, sino también en los territorios vegetativos centrales, encefálicos; por ejemplo, parece actualmente seguro, sobre todo después de los trabajos de Negrin y sus colaboradores (25), que la excitación del centro glucosúrico del cuarto ventrículo actúa, a lo largo del sistema simpático, sobre la secreción interna de las suprarrenales, y mediante la hipersecreción de adrenalina que sigue a esta actuación, determina la clásica «glucosuria bulbar». También es probable, según la hipótesis que Pende y nosotros hemos sostenido, que la secreción interna de la hipófisis actúe sobre la diuresis excitando o moderando el centro poliúrico, que, según Aschner y Houssay, existe vecino a la glándula, en la base del encéfalo.

Es este problema de la colaboración del sistema nervioso vegetativo y del sistema endocrino uno de los que con mayor vehemencia atraen la atención de los investigadores actuales. En realidad, sólo conocemos bien unos pocos datos—los expuestos—, y con este fragmento de la verdad se ha tratado de reconstruir la totalidad del complicado proceso. Eppinger y Hess en su famosa monografía (45) supusieron que el sistema nervioso simpático y el parasimpático o autónomo formaban dos grupos funcionalmente opuestos y que a cada uno correspondía un grupo de hormonas excitantes, representadas, en primera línea, por la adrenalina, como estimulante del simpático, y por una hipotética *autonómina* (que algunos autores, y entre ellos Novoa Santos (46), han pretendido localizar en los órganos linfáticos), que sería—antagonista de la adrenalina—el excitante del sistema autónomo. La experiencia clínica demostró bien pronto que no existía esa pretendida oposición funcional entre ambos sistemas (salvo determi-

(45) Eppinger und Hess, *Die Vagotonie*, Noorden's Samm, Berlín, 1910.

(46) Novoa Santos, *Sistema linfático y sistema nervioso vegetativo*, Santiago, 1919.

nados casos, como la innervación del iris, del corazón, etc.), y que las cosas debían ser mucho más complejas de lo que este esquema hacía pensar *. Probablemente, en cada individuo la constitución del sistema nervioso general y vegetativo marca un modo peculiar de reaccionar ante los estímulos, endocrinos o no, siendo, en general, excitable o hipoexcitable, de una manera global, todo el sistema vegetativo, sin esas diferenciaciones en cada uno de sus tramos, ni mucho menos oposición entre ellos. Lo indudable es que existe esa mutua influencia entre ambos sistemas, y sobre ello queremos fijar la atención. Y añadamos que, de todos modos, hay que hacer justicia a Eppinger y Hess, cuyo primitivo esquema, tan criticado ahora, tuvo la virtud de presentar de un modo simple a los médicos un asunto que hasta entonces era de los más confusos de la patología; en realidad, de él han partido casi todos los trabajos que en estos últimos años han logrado precisar bastante la función de este sistema. Ha sido, en suma, una «hipótesis de trabajo» que los hechos han rectificado, que ya no sirve, pero que sirvió, y que por ello merece respeto.

4.º Sobre un punto muy sugestivo de las relaciones neuro-humorales nos queremos detener ahora: el referente a la intervención de las reacciones endocrinas en la génesis de la emoción normal y patológica. Últimamente me he ocupado con insistencia de esta cuestión (47), y aunque se trata de problemas que todavía no pueden incluirse en la catalogación de hechos definitivamente establecidos que venimos haciendo, no quiero pasar éste por alto, ya que, a mi juicio, se trata de una de las más interesantes perspectivas a que nos han conducido los estudios endocrinos. Es indudable que la emo-

* Creo que fuimos nosotros de los primeros que, después de investigar en gran número de enfermos el modo de reacción ante los fármacos simpaticotropos y autonomotropos (adrenalina, pilocarpina, atropina, etc.), hemos llamado la atención sobre la falsa simplicidad de este esquema (Marañón, *Los sistemas nerviosos de la vida vegetativa en clínica*, Revista Clínica de Madrid, 1911). Actualmente hay, sin embargo, autores que insisten en la esquematización de ambos sistemas neuroendocrinos, si bien no considerándolos ya como terminantemente opuestos; tal, por ejemplo, Pottenger (*The Special services rendered to the human organism by the sympatic and parasympatic systems*, Endocrinology, March, 1921). Para Pottenger, las glándulas simpaticotropas serían las suprarrenales, el tiroides, la hipófisis y las genitales, las cuales actuarían defendiendo al organismo contra la infección, el dolor, la cólera, el calor, el frío, la asfixia y el shock; las glándulas parasimpaticotropas serían las paratiroides, el páncreas y las glándulas duodenales que elabora la secretina, siendo su misión regular el apetito, las secreciones digestivas y los movimientos de la musculatura visceral del aparato digestivo.

(47) Marañón, *Introducción al estudio de la teoría neuro-humoral de la emoción*, Valencia, 1921.

ción pertenece al grupo de las manifestaciones fisiológicas consideradas hasta hace algún tiempo como de mecanismo puramente nervioso, pero que, en realidad, responden a un mecanismo mixto, nervioso y humoral. Creemos que, en efecto, no puede hablarse de emoción sin suponer una modificación vegetativa, una alteración somática que se superpone al acto intelectual puro; una idea, un recuerdo, la representación mental de una imagen sensorial, etc., no se convierten en emociones hasta que al fenómeno cerebral se añaden los cambios vegetativos (el escalofrío, la palpitación, la angustia precordial, la carne de gallina, el temblor, etc.). Sólo cuando el individuo se percibe de estas alteraciones que ocurren en su organismo, tiene la conciencia de estar emocionado. Ahora bien: estas modificaciones vegetativas, esenciales para la producción del acto emotivo, son reguladas, como toda manifestación visceral, por un mecanismo mixto, neurohumoral, como acabamos de decir.

La observación clínica nos confirma esto con multitud de hechos proporcionados principalmente por la enfermedad de Basedow: este proceso, en efecto, comienza gran número de veces después de una emoción violenta (48); su sintomatología es, en esencia, la misma de los estados emotivos; el estado psíquico de estos enfermos se caracteriza principalmente por una emotividad extraordinaria; y, por fin, a cada emoción los síntomas clínicos empeoran, así como en otras ocasiones se alivian o se curan por la acción de un ambiente afectivo apacible. Todos estos hechos han llevado a nuestro ánimo la convicción de que el tiroides juega un papel importante en el mecanismo fisiológico de la emoción. Un sagaz clínico, Leopold Levi, ha llamado a este órgano «la glándula de la emoción», tal vez no demasiado injustificadamente, pues, además de los datos expuestos, suministrados por la patología, nos es fácil observar que el grado de emotividad de cada persona es paralelo al índice de la aptitud funcional de su tiroides: las personas muy emotivas suelen presentar los rasgos del temperamento hipertiroideo; las calmosas y frías pertenecen, en cambio, al grupo del temperamento hipotiroideo; las edades en que la emotividad se exacerba corresponden a los períodos en que el tiroides, normalmente, funciona con mayor intensidad; y, por fin, la misma hiperemotividad de la mujer respecto al hombre corresponde a la mayor importancia que la función de esta glándula alcanza en el sexo femenino. Todavía más: si a un hipertiroideo, que vibra ante la menor emoción, se le extirpa el tiroides hiperplásico, desde este pun-

(48) Espina y Capo, *Enfermedad de Basedow, de origen emocional*, Real Academia Nacional de Medicina, mayo, 1921; Marañón, *Le facteur émotionnel dans la pathogénie des états hyperthyroïdiens*, Annales de Médecine, IX, 1921.

to, con la limpieza de un resultado experimental, podemos ver que su emotividad se temple y se hace normal; e inversamente, si un individuo hipotiroideo, de sensibilidad afectiva, por lo tanto, embotada, es tratado por la opoterapia tiroidea, su aptitud emocional aumenta considerablemente, y aun puede llegar a hacerse patológica.

Pero la acción que la secreción tiroidea ejerce sobre el sistema nervioso de la vida vegetativa es una acción lenta, y el acto emotivo se desarrolla casi siempre con instantánea rapidez. Y, además, todos los fenómenos vegetativos de la emoción no se explican por el mecanismo hipertiroideo; el hipertiroidismo nos da cuenta de los trastornos vaso-motores, de los rasgos más característicos de la expresión emotiva violenta, etc.; pero no de otras manifestaciones, tal vez las esenciales de la emoción vegetativa, que son consecuencia de una súbita excitación de las terminaciones del simpático. Y esta reflexión nos induce a hacer intervenir en el mecanismo de la emoción otro factor humoral, el excitante precisamente de este sistema simpático: la adrenalina. Y, en efecto, los datos experimentales que a continuación vamos a exponer confirman dicha hipótesis.

Cuando inyectamos a un sujeto cualquiera una dosis suficiente de adrenalina —una dosis siempre pequeña, inferior, generalmente, a un miligramo—, se producen en su organismo modificaciones de la esfera vegetativa que exactamente reproducen la casi totalidad del síndrome emocional; apenas absorbida la droga, el corazón empieza a latir con violencia, el pulso se acelera, se produce en torno del punto inyectado una mancha, a veces muy extensa, de carne de gallina; la cara palidece, sobreviene una sensación de angustia torácica, a veces las lágrimas escapan involuntariamente de los párpados, y, aparte de todos estos datos, se puede registrar un aumento de la tensión arterial y una movilización de los hidratos de carbono idénticos a los que se producen durante la emoción espontánea. Es muy frecuente que el sujeto inyectado compare, por cuenta propia, esta fenomenología con la de una emoción violenta, como el terror, pero dándose a la vez perfecta cuenta de que la emoción no existe; y así aparecen plenamente dissociados el elemento psíquico y el elemento vegetativo del proceso emocional. ¿Cómo no pensar ahora que sea una descarga brusca de adrenalina en la sangre el mecanismo que desencadena las manifestaciones orgánicas de la emoción espontánea? Y Cannon, en efecto, confirma la hipótesis, demostrando (49) que la sangre venosa que fluye de las suprarrenales es más rica en adrenalina cuando el

(49) Cannon, *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*, Appleton, New-York, 1920.

animal ha sido previamente emocionado que cuando estaba tranquilo.

Posteriormente hemos probado nosotros que cuando la adrenalina se inyecta a un sujeto muy predispuesto a la emoción, no sólo se producen en él los trastornos físicos antes descritos, sino que, a veces, al percibirlos su cerebro, se emociona realmente; esto es, el factor psíquico se superpone al factor vegetativo, si bien por un mecanismo y con una cronología inversos que en la emoción normal, en la cual lo psíquico es lo primero y lo vegetativo viene después. En ocasiones esta reacción afectiva, secundaria o centrípeta, sobreviene espontáneamente: el sujeto inyectado, repentinamente, comienza a acongojarse y a llorar sin saber por qué; otras veces, para que la emoción estalle, es necesario provocarla, bastando con sugerirle, someramente, un recuerdo de suficiente contenido afectivo.

Ahora bien: esta *reacción emotiva* descrita por nosotros (50) requiere, como hemos indicado, para presentarse un estado de predisposición en el sujeto inyectado, y esta predisposición es, justamente, un estado de hipertiroidismo más o menos intenso; las personas afectas de la enfermedad de Basedow, y aun las que sin ser enfermas presentan los signos del «temperamento hipertiroidico»—«hipertiroidismo fisiológico» de Brooks (51)—, son las que reaccionan con mayor constancia a la adrenalina. Y es más, nosotros podemos lograr experimentalmente que un individuo resistente a los cambios vegetativos y afectivos determinados por la adrenalina adquiera esa sensibilidad, sin más que tratarle previamente, durante algún tiempo, por la opoterapia tiroidea. Todo esto nos demuestra cómo podemos nosotros actuar, dentro de una cierta medida, por medio de los fármacos opoterápicos, sobre una esfera de la actividad psíquica tan compleja e interesante como la emotividad; y esto, además, nos hace entrever una parte del mecanismo emotivo, puesto que, según se deduce de las observaciones clínicas y experimentales expuestas, *las hormonas tiroideas parecen sensibilizar el sistema nervioso vegetativo, aumentando su capacidad reaccional, que es desencadenada por la agresión brusca de la adrenalina*. Podríamos, pues, considerar a la secreción tiroidea como «predisponente», y a la suprarrenal como «determinante» de la emoción. Sobre si hay otras glándulas que cooperen a esta reacción humoral del acto afectivo y sobre otros puntos de la génesis

(50) Marañón, *La reacción emotiva de la adrenalina*, Medicina Ibero, agosto, 1920. Véase también, sobre esta reacción, A. M. Sierra, *Estudio psicopatológico, referente a la emoción experimental*, Semana Médica de Buenos Aires, número 84, 1921.

(51) Brooks, *Physiological hyperthyroidism*, Endocrinology, March, 1921.

emocional aclarados por el conocimiento de este factor humoral no podemos extendernos aquí.

e) Leyendo a los autores clásicos, a partir de Brown-Sequard, encontramos anotada como una de las funciones fundamentales de las glándulas de secreción interna *la acción defensiva que ejercen protegiendo al organismo contra las agresiones infecciosas y tóxicas*. Sobre todo, los autores franceses, siguiendo esta tradición, reforzada por los experimentos de Abelous y Langlois, han seguido manteniendo esta teoría, que nosotros también admitíamos plenamente en publicaciones anteriores. Todavía Gley (52), después de negar a las glándulas suprarrenales todas las funciones que tras pacientes trabajos se le habían asignado en el campo circulatorio y nervioso, admite su acción antitóxica y casi declara reducida a ella toda su actividad endocrina. Y, sin embargo, el *estado presente de nuestras ideas coloca en una posición dudosa esa pretendida acción defensiva específica de las glándulas de secreción interna*, correspondiendo a Pende el mérito de haber contribuido, en primer término, con su crítica certera, a este modo de pensar. Ya hacíamos notar nosotros, hace años, nuestra sorpresa al ver que, por ejemplo, los conejos a que habíamos tiroidectomizado no se infectaban fácilmente, como venían diciendo los autores, sino que, a veces, resistían mejor que los testigos estados infecciosos epidémicos de los que con alguna frecuencia se desarrollan entre estos animales de laboratorio; y citábamos entonces experiencias de valor semejante de Oppenheim, que observó igual paradójica resistencia a infectarse en los conejos operados por él de extirpación unilateral de las glándulas suprarrenales.

Los experimentos, muy numerosos, llevados a cabo referentes a la atenuación del poder patógeno de ciertos microbios y toxinas mediante su contacto prolongado, *in vitro*, con diferentes productos endocrinos, nada demuestran, ya que el mecanismo de la defensa anti-infecciosa en el organismo vivo no puede equipararse a esta simplísima reacción en un tubo de ensayo. La mayor sensibilidad a ciertas infecciones e intoxicaciones que presentan algunos enfermos endocrinos, sobre todo los hipotiroideos y los addisonianos—y en ciertas condiciones algunos animales privados experimentalmente de sus glándulas—, tampoco nos demuestran la existencia de esa función defensiva específica, explicándose unas veces por el agotamiento profundo de las fuerzas defensivas generales del enfermo, como ocurre en los addisonianos; otras veces el fenómeno se explica por diversas condiciones anatómicas que acompañan a la lesión endo-

(52) Gley, *The Problem the Adrenals*, New York, Medical Journal, vol. CXIV.

crina; por ejemplo, la insuficiencia tiroidea, y otros de estos estados patológicos suelen coincidir con hiperplasias difusas del sistema linfático, la cual hiperplasia es un factor predisponente de importancia, como es bien sabido, sobre todo para determinadas infecciones; la deficiente circulación periférica de los hipotiroideos e hipogenitales explica la aptitud de estos enfermos para adquirir diversas infecciones de la piel, como erisipelas, forúnculos, infecciones de heridas, tubercúlides, etc.

En cuanto a otro grupo de argumentos que han servido también de apoyo a la teoría antitóxica, a saber, *la aparición de fenómenos de insuficiencia glandular, y sobre todo de insuficiencia suprarrenal, en el curso de diversas infecciones*, nuestro criterio ha de ser también prudente. Yo he investigado cuidadosamente este punto en mi Clínica de enfermedades infecciosas del Hospital General, de Madrid, y puedo decir ahora que, en efecto, en el transcurso de muchas infecciones agudas se presenta un síndrome clínico que se puede explicar por un estado de insuficiencia suprarrenal aguda; en la tifoidea, en el tifus exantemático, en la escarlatina, en la difteria, en la gripe, hemos observado casos de este género en los que el enfermo, súbitamente, se hunde en un estado de depresión profunda, caracterizado por la hipotensión, sobre todo de la tensión mínima, por una astenia intensísima que le impide hacer el menor movimiento, y por una indiferencia psíquica característica (53). Pero si se repasa el enorme material de enfermos de toda clase de infecciones que han desfilarado por las Clínicas en estos últimos diez años, habrá que confesar que los accidentes expuestos son fenómenos excepcionales. *Es preciso ser muy cauto, por otra parte, en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal aguda infecciosa, que clínicamente se parece demasiado a los accidentes debidos a desfallecimientos circulatorios de origen miocárdico.* Leyendo muchas historias clínicas publicadas bajo el título de *insuficiencia suprarrenal*, se recibe casi siempre la impresión de que ese factor miocárdico no estaba suficientemente descartado. Téngase en cuenta que, en realidad, *no hay ningún signo patognomónico de la insuficiencia suprarrenal aguda*, ya que faltan en ella, con gran frecuencia, las pigmentaciones tan típicas en las insuficiencias crónicas; y en cuanto a la hipotensión y a la astenia—síntomas de los que más arriba hemos hablado ya en el mismo sentido que ahora—, existen también en mayor o menor grado en los estados de depresión miocárdica; la *línea blanca de Sergent*, a la que tanto

(53) Marañón, *Insuficiencia suprarrenal de las enfermedades infecciosas*, Anales de la Academia Médico-Quirúrgica, vol. V, 1917-18.

valor se ha dado como característica de la insuficiencia suprarrenal, es, en efecto, un síntoma muy interesante *cuando aparece con toda claridad; pero muy pocas veces ocurre así*, presentándose casi siempre en forma muy equívoca, por lo que prácticamente apenas la concedemos valor. El conjunto de la sintomatología; *el grado de intensidad* de ciertas manifestaciones, como la hipotensión diastólica y la astenia; la *aumentación*, cuidadosamente comprobada, de trastornos cardíacos, y, por fin, el curso del accidente y su comportamiento ante la medicación instituída, serán, pues, la pauta del diagnóstico, y con ello se comprende cuántas dificultades presentará. En los casos en que existe, además, la pigmentación, claro es que el juicio clínico se facilita por completo, como ocurría en un caso de González Álvarez, que hemos examinado recientemente.

Creemos, en conclusión, *que no puede negarse la existencia de casos de insuficiencia suprarrenal aguda en el transcurso de las infecciones, pero que estos casos son muy raros.* Y tampoco son muy frecuentes las reacciones tiroideas de origen infeccioso, como, por ejemplo, la tiroidomegalia descrita por Vincent en el reumatismo poliarticular agudo, que sólo excepcionalmente hemos comprobado, así como los estados de insuficiencia tiroidea o hipofisaria que a veces aparecen después de infecciones agudas o crónicas. No podemos negar, claro está, el origen infeccioso que muchas veces tienen las enfermedades de las glándulas de secreción interna; pero nuestro punto de vista, que queremos dejar definitivamente aclarado, es que la rareza de estos accidentes, en relación con el enorme número de los casos de enfermedades infecciosas, nos indica *que no se trata de intervenciones específicas del sistema endocrino en la defensa antiinfecciosa*, sino de simples y eventuales lesiones, por la agresión infecciosa o tóxica, de estos órganos como de cualesquiera otros de la economía.

He aquí el copioso reguero de indicios que el progreso de la Endocrinología ha ido dejando en el campo fisiológico. Apartemos las observaciones incompletas, los errores debidos a técnicas defectuosas o a concepciones sin base; la crítica, al aventar la historia de un problema o de una doctrina, hace que el viento del olvido se lleve esos datos sin consistencia y recoge en un sedimento útil aquellos otros de suficiente densidad científica. Repásese, pues, cuanto hemos dicho, que no es sino el recuento de esa labor de selección; compárese nuestra actitud actual frente al problema del metabolismo, frente al misterio del crecimiento y de las leyes que rigen el desenvolvimiento de la vida sexual, frente a aspectos interesantes del funcionamiento del sistema nervioso, con la actitud indecisa de los fisiólogos de hace treinta años frente a estos mismos problemas, cuando

se habían ya agotado las explicaciones de mecanismo nervioso que únicamente se concebían entonces. Y será preciso que hasta los más remisos reconozcan la exactitud de las palabras de Gley cuando afirma que «el concepto de las secreciones internas ha producido una verdadera revolución en la Fisiología.» *

* La parte experimental de las investigaciones nuestras citadas en este capítulo ha sido realizada en el Laboratorio de Biología del Instituto de Medicina Legal, con la generosa facilidad de medios técnicos de que gozan cuantos allí laboran bajo los auspicios del Profesor Maestre.

IV. — LA CLÍNICA DE LAS SECRECIONES INTERNAS

¿Qué progresos deben la patología y la terapéutica a esta doctrina cuya importancia fisiológica hemos hecho resaltar? Hemos de ser nosotros, que somos, sobre todo, clínicos, los que confesemos que ha sido efectivamente en el terreno de la clínica donde la ligereza de los autores ha llevado más allá, por el camino del error, el concepto de la Endocrinología. Y por ello mismo hemos de poner el máximo rigor en la crítica, al señalar hasta dónde llega el terreno firme que el médico puede pisar sin reservas; dónde comienza la zona de las hipótesis racionales por donde se debe avanzar ya con precaución, y dónde, en fin, principia el coto vedado que, en el estado actual de nuestros conocimientos, no podemos todavía traspasar.

Si recorremos las revistas profesionales de estos últimos años, nos será fácil comprobar, como decíamos al principio, hasta dónde ha llegado la exageración de los clínicos en la patología endocrina; no ha habido, en efecto, enfermedad o síndrome de patogenia confusa o desconocida que no se haya explicado, casi siempre gratuitamente, por una lesión glandular; y aun entre los procesos bien conocidos, apenas habrá algunos en los que el factor hormonal no se haya invocado para dar cuenta de este o aquel de sus síntomas o de sus modalidades patológicas. Y en el terreno terapéutico, las tentativas de curación opoterápica se han llevado a los rincones más apartados de la patología médica y quirúrgica, ya con productos elaborados bajo auspicios científicos, ya con las más extrañas e infundadas drogas organoterápicas.

Todo esto es cierto. Pero, después de reconocerlo, hemos de confesar que no se trata, ciertamente, de un hecho insólito en la historia de la medicina; y aun podemos añadir que la intensidad de las exageraciones no ha superado en esta ocasión a otras que registran los anales de nuestra ciencia. Sin citar más que hechos de la historia contemporánea, recordemos, por ejemplo, los años que siguieron al conocimiento empírico del paludismo, en que todas las fiebres oscuras eran consideradas como palúdicas, y gran número de accidentes de progeñe desconocida del sistema nervioso, del aparato circulatorio, o del digestivo, como equivalentes palúdicos; y unos y otros, tratados, sin piedad, con la quinina; recordemos, ya en nuestros días, el número de cosas inexplicables que se han intentado explicar por la anafilaxia, de la cual ha dicho recientemente un maestro de la medicina francesa «que no ha habido concepto fisiológico del que más y más extravagantemente se haya usado»; recordemos también los criterios tan extendidos en estos últimos años en muchas escuelas de la medicina, principalmente alemanas, según las que apenas hay enfermo de los más diversos aparatos y sistemas que no sea un sifilítico y que pueda escapar, por lo tanto, a las curas mercuriales y arsenicales más violentas y peligrosas; ¿y las tuberculinas que, siguiendo ya hipótesis etiológicas más o menos fundadas, ya simples concepciones empíricas, se aplican cada día a los cancerosos, a los reumáticos, a los parkinsonianos, a los hemipléjicos, a toda clase de neuróticos y de pacientes de dolencias desconocidas?; nada digamos de las audacias de concepto y de aplicación terapéutica a que ha conducido el éxito de los sueros y de las vacunas; y, en fin, para terminar esta enumeración, que se podría alargar cuanto se quisiera, citemos la doctrina de las vitaminas, recién llegada a la ciencia, y que cuenta ya con una bibliografía formidable, en la que se mezclan con los datos serios todo género de arbitrarias explicaciones para cuantas dificultades patológicas nos planteó la clínica, con sus tratamientos—y aun con sus específicos—correspondientes. Es, pues, la misma historia que se repite siempre. Un clínico contemporáneo, Pemberton, decía no ha mucho, y nosotros hacemos nuestras sus palabras, que «es una desgracia, pero una desgracia inevitable, que en Medicina cada descubrimiento nuevo vaya inmediata e invariablemente seguido de un cortejo de imprudencias y de exageraciones».

Y no hemos de extrañarnos de que ocurra así. Porque, dejando a un lado aquellos que deforman la verdad a sabiendas, por intereses extracientíficos, los médicos de buena fe tienen que caminar tantas veces en la penumbra, que cualquier concepción nueva o des-

descubrimiento de significación fisiológica amplia, es inmediatamente, y a veces prematuramente, recogido y aprovechado por el práctico. Y con la mejor intención se pretende que la luz nueva lleve su claridad a todas partes. Tal vez, en este sentido, la extensión de la base fisiológica de la doctrina de las secreciones internas y la difusión del modo de actuar los factores humorales, comparable, como hemos visto, a la actuación del sistema nervioso, la hayan hecho particularmente propicia para estas ilegítimas exageraciones. Mas, de estos atrevimientos sin raíces en la realidad, tanto en el campo de las secreciones internas como en los demás sectores de la patología, ¿qué queda al poco tiempo? Nada, ciertamente, que perjudique al progreso ulterior de la ciencia. Es inevitable, dado el modo actual de la elaboración científica, entregada a tantas manos, que cada hecho que se gana sea a costa de multitud de trabajo que se pierde. Y, por otra parte, muchas veces sería osado, hasta que el tiempo pase y los hechos, por virtud de su peso específico, se vayan sedimentando, señalar, en la producción contemporánea, que todavía no se puede juzgar con perspectiva, dónde acaba la verdad y dónde comienza el error. Podemos recordar a este respecto, entre otros ejemplos, que hace unos años el empleo de los sueros antitóxicos en enfermedades distintas de la específica—como el antidiftérico en la neumonía—era considerado por los hombres de laboratorio y por los clínicos más atentos a las pautas científicas como un absurdo empirismo; pero, al cabo de algún tiempo, estas pautas científicas cambian, y el empleo genérico de los sueros puede hacerse ya dentro de la más pura ortodoxia bacteriológica. Recuerdo que, no ha mucho, en las clínicas de una Universidad alemana, de donde salieron las más irónicas críticas contra el empleo inespecífico de los sueros, vi una sección de diftéricos tratados por las inyecciones de suero normal de caballo. Pero sin salirnos de nuestros límites endocrinos, el mismo Brown-Sequard, que ahora es universalmente acatado como un vidente precursor de tantas verdades incommovibles, ¿no fué considerado como un charlatán o como un loco por sus contemporáneos? Examinemos, pues, con prudente indulgencia la cuestión, tratando de señalar serenamente las causas de los errores cometidos, sin darles proporciones excesivas.

El clínico que de buena fe examina un enfermo de estos, tan frecuentes, que no sugieren una impresión diagnóstica neta y aprecia en él síntomas imputables a un trastorno de los órganos endocrinos, es frecuente que tienda, dada la boga que en los últimos años ha alcanzado este orden de conocimientos, a considerar esa supuesta lesión glandular como la causa de la enfermedad; y como, por otra parte, muchos de esos síntomas endocrinos tienen todavía

una significación equívoca, he aquí que no raramente aparecen en las historias clínicas, diagnósticos de hiperfunciones, hipofunciones o disfunciones, realmente deleznable ante la crítica menos vigorosa. Comencemos, pues, por fijar de una manera general la significación de estos signos.

Es preciso, ante todo, tener presente *que el número de síntomas que tienen un valor seguramente endocrino es relativamente pequeño*, y que son, asimismo, muy pocas las exploraciones y reacciones diagnósticas de utilidad efectiva en este sentido. En un libro que en la actualidad preparamos haremos la crítica de los signos clínicos que en el estado actual de nuestros conocimientos podemos referir con seguridad a las alteraciones de cada una de las glándulas de secreción interna. Ahora recordaremos sólo que al lado de esos signos peculiares—las deformidades acromegálicas, el bocio, la pigmentación addisoniana, la glucosuria, las malformaciones de los caracteres sexuales, etcétera—hay otros muchos de significación dudosa *que sólo cuando aparecen en número suficiente y determinadamente combinados tienen valor clínico*. Tal ocurre, por ejemplo, con la astenia, común a tantas enfermedades de la patología, y que, como ya antes hemos comentado, únicamente en el caso de ser muy intensa y de ir unida a otros síntomas (hipotensión, pigmentaciones, etc.) puede inducir al diagnóstico de una lesión suprarrenal. Otro tanto podría decirse de la hipotensión, de la taquicardia, de las sensaciones de frío, de los cambios de peso, de la somnolencia y el insomnio y de tantos más de los síntomas endocrinos usuales. Y son singularmente dignos de estas precauciones los llamados «pequeños síntomas», que justamente critica Gley, y que en Endocrinología—como en todas las ramas de la Patología—implican un tanto por ciento considerable de causas de error; recordemos, por ejemplo, los «pequeños síntomas» de la insuficiencia suprarrenal, apenas diferenciables de los de cualquier neurastenia o estado anémico o caquético incipiente; los del hipotiroidismo, tan semejantes a los de multitud de procesos tóxicos, autotóxicos o nerviosos; los del basedowismo latente, que se presentan también en muchos neuróticos con excitabilidad vegetativa anormal, etc. Y claro es que todo esto no es exclusivo de la patología endocrina, sino que lo mismo ocurre con los pequeños síntomas de los trastornos hepáticos, de las nefritis, de la parálisis general, etc., etc. En unos y otros casos se trata sólo de puntos de apoyo equívocos, sin significación fija, sobre los que sólo puede tomar pie una intuición diagnóstica del práctico; pero nunca un diagnóstico reglamentado y académico.

Mas, aun después de comprobados aquellos síntomas notoriamente

endocrinos, no debe olvidarse que su presencia puede significar una de estas tres cosas: a), *la lesión de una determinada glándula responsable, en efecto, de la enfermedad del paciente*; b), *un estado de reacción endocrina más o menos relacionado con la verdadera enfermedad, pero no la causa de ésta*, y c), *una alteración endocrina independiente del estado patológico fundamental*. Algunos ejemplos bastarán a justificar esta división.

a) *En ocasiones, en efecto, la sintomatología del enfermo indica, con exclusión de todo otro diagnóstico, la existencia de uno de los síndromes endocrinos, bien conocidos en la actualidad*; por ejemplo, un mixedema, una enfermedad de Basedow o de Addison, una acromegalia, etc. Estos síndromes son pocos, en realidad; pocos más de los enumerados; pero, a pesar de ello, tal vez todavía desconocidos por una parte considerable de los prácticos. Dice Anders que el 55 por 100 de los casos observados por él de mixedema—tal vez el síndrome mejor conocido de todos los endocrinos—habían pasado inadvertidos a los otros médicos consultados antes que él; y otro tanto podemos decir en España. Es cierto que todos vemos enfermos con diagnósticos de alteraciones endocrinas que se pueden calificar de fantásticos; pero no es menos cierto que son también muchos los que padeciendo, efectivamente, de una de estas lesiones glandulares bien definidas, son erróneamente clasificados en uno y otro consultorio. No ha llegado, pues, todavía la hora de cejar en el empeño de que los conocimientos endocrinos se difundan entre el público médico, en general mal instruido, a este respecto, en los Centros y por los textos oficiales.

b) El segundo grupo a que nos hemos referido está formado por un número considerable de enfermos que presentan, en efecto, *alteraciones endocrinas, pero de categoría secundaria, generalmente relacionadas con la enfermedad principal, mas sin que, de ningún modo, deban ser consideradas como la causa de ésta*. Estas alteraciones endocrinas secundarias representan unas veces un estado temperamental anterior, constitucional, que quizá sirve de terreno apropiado a la enfermedad fundamental para desarrollarse, y otras veces son indicio de una reacción por parte de ciertas glándulas ante dicha enfermedad fundamental. En la patología tiroidea encontramos singulares ejemplos de las alteraciones explicadas; en los primeros tiempos de un proceso tuberculoso juvenil es frecuente que el clínico aprecie, quizá con mayor notoriedad que los mismos síntomas infecciosos, manifestaciones hipertiroideas, que son indicio de una evidente reacción hiperfuncional de la glándula, descrita por ciertos autores con el exacto nombre de «basedowismo tuberculoso». También en muchos enfermos neuróticos—neurasténicos, histéricos, etc.—

es frecuente encontrar estas manifestaciones hipertiroideas, que a veces parecen dominar todo el cuadro clínico; y análogos hallazgos pueden hacerse en ciertos nefríticos crónicos, tabéticos, enfermos de adeno-patía traqueobrónquica, etc. Otro tanto puede decirse del «síndrome hiposuprarrenal» de muchos tuberculosos («addisonismo tuberculoso»), de los pelagrosos, de muchos enfermos infecciosos, etc., y podrían citarse infinidad de casos más semejantes a los expuestos. En todos ellos, ya se trate de estados constitucionales previos, ya de estados reaccionales consecutivos, la categoría de la alteración endocrina es secundaria, y será un grave error del médico el no apreciarlo así; hemos visto, por ejemplo, algunos casos enviados al hospital con el diagnóstico de hipertiroidismo en los cuales el hipertiroidismo, que realmente existía, no era sino una reacción concomitante a esos procesos tuberculosos incipientes.

c) La tercera categoría de casos da un contingente también numeroso de falsas endocrinopatías. Puede haber, en efecto, *enfermos de un determinado proceso patológico que presenten además, y con completa independencia de éste, una alteración endocrina concomitante, más o menos manifiesta*. El caso más frecuente de los errores de diagnóstico a que esta coincidencia puede dar lugar lo proporciona el bocio simple. Gran número de personas, sobre todo mujeres múltiples, son portadoras de bocios simples, que, salvo la deformidad topográfica, no afectan en nada a la salud; también son muy numerosas las mujeres jóvenes afectas de la «hipertrofia tiroidea juvenil» que persiste durante toda la época del desarrollo; y en todos estos casos solemos ver que las afecciones más diversas, cuando no ofrecen una personalidad clínica marcada, son relacionadas por el médico con la supuesta perturbación del tiroides. En los países donde hay bocio endémico esta causa de error se comprende que será mucho mayor todavía. ¡Cuántas enfermedades de patogenia desconocida se han atribuido a una perturbación tiroidea no más que por haber reunido el autor algunos casos en los cuales dicha enfermedad coincidía con un bocio! Y el bocio por sí solo, sin ir acompañado de trastornos funcionales, no tiene, repitámoslo, apenas valor patológico—fuera del que pueda tener quirúrgicamente—. Son también muy frecuentes insuficiencias ováricas apenas reveladas más que por retrasos o ausencias de la función menstrual, a las que se imputan los más diversos estados patológicos coincidentes. Y así podríamos añadir muchos casos semejantes a los expuestos.

La interpretación errónea de estos dos últimos grupos de casos ha sido la causa del mayor número de las incorrecciones cometidas en estos últimos años a costa de la Endocrinología. Y a ello hemos de

añadir el error, también muy frecuente, de fundar interpretaciones patológicas en la extensión excesiva de un determinado síntoma, como, por ejemplo, partiendo de que en el mixedema suele haber caída del cabello, considerar todas las calvicies como hipotiroideas; o todas las hipotensiones como de origen suprarrenal, etc. También fundándose en la analogía de ciertos síntomas se han cometido errores clínicos, como el de suponer a la enfermedad de Parkinson una patogenia hipertiroidea porque hay en ella temblor, sensaciones de calor, mirada fija y otras manifestaciones semejantes a las que presentan los basedowianos. Y aun ha habido quienes han asignado a determinados síndromes una patogenia hormonal por su oposición sintomológica con ciertas enfermedades endocrinas, como Lundborg, que, basándose en la oposición de los síntomas de la miastenia y los de la tetania, supuso que aquélla se debía a una hiperfunción paratiroidea, ya que la tetania se debe, por lo menos en ciertos casos quirúrgicos, a una insuficiencia de los corpúsculos paratiroideos.

Otro elemento, por fin, que tenemos que considerar como causa de extensiones indebidas de la patología endocrina es la interpretación equivocada de los conceptos de la «disfunción» y de las «correlaciones interglandulares». Desde luego, el dividir los síndromes endocrinos en hiperfuncionales, hipofuncionales y disfuncionales, como los clínicos hemos venido haciendo hasta ahora, representa un esquematismo excesivo, que empieza ya a ser insostenible; pero del que no debemos renegar, ya que ha servido, en los períodos nebulosos de la Endocrinología, como pauta necesaria para la clasificación de los enfermos. Es un cedazo de mallas demasiado anchas que, una vez utilizado, tiene que ser sustituido por otro de orificios más angostos. Evidentemente, una glándula cualquiera, endocrina o no, dentro de su tipo funcional normal, elabora una cantidad dada de secreción, que se vierte, en el medio interno o al exterior, en cantidades más o menos grandes, según las sollicitaciones del organismo, pero siempre dentro de límites determinados. Y es evidente también que el modo más simple y más frecuente de abandonar la normalidad esta función glandular consistirá, o en segregar excesivamente (hiperfunción), o en segregar menos de lo que exige el momento fisiológico (hipofunción). El estudio de los primeros síndromes endocrinos pudo ajustarse pronto a este esquema primitivo, fundándose en la oposición de los síntomas, en los resultados anatomopatológicos y en la reproducción experimental de los cuadros clínicos espontáneos; y de este modo, unas veces caminando sobre hechos ciertos, y otras atravesando puentes hipotéticos, se llegó a completar casi enteramente el esquema de los síndromes hiperfuncionales e hipofuncionales de

cada glándula: la enfermedad de Basedow y el mixedema, para el tiroides; la acromegalia y gigantismo y los síndromes adiposo-genitales, para la hipófisis; los síndromes suprarreno-vascular y suprarreno-genital y la enfermedad de Addison, para las suprarrenales; las miastenias y miatonias y las tetanias, para los paratiroides; y así sucesivamente.

Pronto se vió, empero, que había enfermos positivamente endocrinos (tiroideos, hipofisarios, etc.), que, sin embargo, no encajaban exactamente en ninguno de estos dos tipos funcionales, sino que presentaban mezclados síntomas del grupo hiperfuncional y del hipofuncional. Y entonces surgió el concepto de la disfunción, que unos interpretaron como un estado de inestabilidad funcional de la glándula, apta en virtud de él para desviar patológicamente su actividad en ambos sentidos (Levi); otros, como una disociación de las diferentes actividades hormonales de una misma glándula, coexistiendo la hiperproducción de unas hormonas con la insuficiencia de otras (Marañón), y que otros, por fin, explicaban por correlaciones funcionales de otras glándulas que venían a complicar la sintomatología primitiva (Falta).

Hoy tenemos que admitir, con un nombre o con otro, la noción de la disfunción, ampliándola cada vez a mayor número de casos. Es evidente, por ejemplo, que hay trastornos tiroideos que pueden considerarse como hiperfuncionales, como resultado de un aumento cuantitativo puro de la secreción de esta glándula; y la prueba es que pueden ser exactamente reproducidos sin más que administrar a un sano suficiente cantidad de extracto tiroideo: tales los hipertiroidismos pasajeros, ligados con las emociones intensas, con la pubertad, con la menopausia, etc. (*). Pero en los casos intensos, complicados, crónicos, de la enfermedad de Basedow, no todo se explica por la hiperfunción; el aspecto de intoxicación grave que presenta el enfermo obliga a admitir que las hormonas tiroideas, además de ser excesivas, están cualitativamente alteradas. Un ejemplo análogo nos ofrece la hipófisis: ciertos crecimientos excesivos de la talla y ciertas deformidades pasajeras de los huesos cortos, muy frecuentes en la época del crecimiento, parecen corresponder exactamente a una hiperfunción pura del lóbulo anterior hipofisario. Mas los casos de acromegalia patológica, de gigantismo infantil o gigantismo acromegálico, con sus deformidades casi monstruosas y definitivas, indican bien a las claras que hay algo cualitativamente anormal en el funcio-

* Recientemente he insistido en esta tesis en mi monografía (48). Véase también Brooks (51).

namiento excesivo de la glándula. Iguales ejemplos podríamos citar en los síndromes hipofuncionales: hay hipotiroidismos leves, pasajeros, que se curan rápidamente con unas dosis de tiroidina y que pueden por ello considerarse como simples desfallecimientos escuetos de la función del tiroides, en tanto que los mixedematosos graves es frecuente que presenten síntomas que resisten a la medicación tiroidea al lado de otros que se curan, dando con ello la impresión de que el problema es más complejo que la existencia de una mera insuficiencia funcional corregida por una mera medicación sustitutiva. Por consiguiente, la experiencia clínica nos obliga a considerar muchos de los casos que antes se clasificaban netamente como hiperfuncionales o hipofuncionales como debidos a alteraciones complicadas, a la vez cuantitativas y cualitativas, de la secreción; verdaderos estados que, si no nos repugnase dar nombres nuevos a las cosas, podríamos llamar de *dishiperfunción* y *dishipofunción*.

Pero una vez hechas estas aclaraciones, en la práctica del diagnóstico clínico, hemos de poner en guardia al médico sobre los peligros a que puede dar lugar la equívoca amplitud del diagnóstico de la disfunción, ante el cual toda cautela será poca para que no se convierta en uno más de los ya numerosos «cajones de sastre» que cada moda médica proporcione a los clínicos. Hay, es cierto, descripciones de estados de perfecta realidad clínica a los que cuadra legítimamente el diagnóstico de disfunción, como los publicados con el nombre de *inestabilidad tiroidea* por Leopold Levi y H. de Rothschild, cuyas concepciones, aun las más discutibles, tienen un valor de observación aguda que, a nuestro juicio, las hará incorporarse a la ciencia clásica; pero otros estados patológicos descritos últimamente, como la *disfunción* o *inestabilidad ovárica*, *hipofisaria*, *suprarrenal*, etc., son tan vagos y escurridizos, que la prudencia más elemental aconseja el rechazarlos.

Algo semejante podríamos decir del abuso del concepto de la *correlación glandular*. El número de experimentos, de historias clínicas y de autopsias que demuestran la conexión funcional de las glándulas entre sí es tan grande y tan uniforme, que nadie duda de su existencia. Citemos sólo, por ser el más llamativo, el hecho de que son casi excepcionales los síndromes endocrinos que de una manera ostensible no ofrecen a la exploración clínica más de una lesión glandular; los tumores hipofisarios, por ejemplo, van siempre unidos a alteraciones genitales; las crisis ováricas son, casi sin excepción, acompañadas de reacciones tiroideas; la enfermedad de Addison no se presenta nunca sin trastornos genitales, ni la de Basedow sin lesiones del timo, etc., etc. Pero es necesario no dejarse llevar de la facilidad

de atribuir muchos síndromes complejos y confusos, que no se ajustan a los tipos clínicos corrientes, a colaboraciones arbitrarias de diversas glándulas de secreción interna. Varias historias de casos diagnosticados de síndromes pluriglandulares que últimamente hemos leído nos sugieren esta reflexión.

Señaladas estas causas generales de error en la clínica endocrina, vamos a enumerar, ya rápidamente, los límites de la patología de cada glándula de secreción interna, tal como es posible hacerlo en la fase actual de nuestros conocimientos.

El primer lugar debe ocuparlo, sin duda alguna, el *tiroides*. Y me apresuro, una vez más, a hacer la declaración, hija de una experiencia ya larga y de una crítica creo que no apasionada de los hechos, de que la casuística tiroidea es, dentro de la práctica corriente de la Medicina, tan numerosa y varia, puede asegurarse, como la de cualquiera de las otras vísceras esenciales de la economía. Esta afirmación, que reiteradamente hemos venido haciendo desde hace años, se confirma cada día por la experiencia de los clínicos de todo el mundo; sobre todo, el estudio del metabolismo basal, a que ya hemos aludido antes, ha puesto de relieve y por encima de toda discusión, de una parte, la misión trascendental que el tiroides desempeña como supremo regulador del recambio nutritivo; y de otro lado ha demostrado el extraordinario número de casos de trastornos tiroideos que se ofrecen al clínico, como no podía menos de suceder, ya que la trascendencia patológica de un órgano es función de su importancia fisiológica. Por lo tanto, el desdeñar este sector de la Patología humana o el persistir en el error de reducirle a los casos, relativamente poco numerosos, del basedow-tipo y del mixedema-tipo, como aún, por ignorancia o por prejuicios, practican algunas escuelas, es tan inadmisibile como lo sería el volver a sabiendas la espalda a la patología del hígado o del riñón.

Son, sobre todo, aplicables estas consideraciones a los casos que, con las reservas más arriba expuestas, podemos agrupar bajo la llave común del hipertiroidismo. Al lado de los casos típicos y bien conocidos de la enfermedad de Basedow clásica existen, en efecto, numerosísimas manifestaciones hipertiroides, que es muy frecuente que pasen desapercibidas cuando se tiene en el pensamiento como pauta diagnóstica el recuerdo de los cuatro clásicos síntomas del Basedow, a saber: el exoftalmos, el bocio, la taquicardia y el temblor, ya que en estos otros casos a que nos referimos es excepcional el exoftalmos, el bocio suele ser discreto o aun no existir y la taquicardia y el temblor pueden aparecer en forma intermitente y atenuada. Es, pues, preciso no considerar ninguno de estos síntomas, antiguamente reputados como fundamenta-

les, con valor patognomónico decisivo, sino que hay que estudiar la totalidad del cuadro clínico y su evolución y apelar a los recursos de diagnósticos auxiliares, como la inyección de adrenalina, la prueba de Harrower, el examen leucocitario y, sobre todo, el metabolismo basal (54). Desde el punto de vista clínico, mi criterio es no aceptar como hipertiroides más que aquellos casos que presentan de una manera clara por lo menos cuatro de los síntomas que consideramos de primera categoría en la enfermedad, a saber: retracción del párpado superior, exoftalmos, taquicardia e inestabilidad del pulso, temblor que se acentúa por la emoción, hipertrofia tiroidea, irritabilidad vaso-motora intensa (singularmente si se localiza sobre la región tiroidea) (55), adelgazamiento por crisis, inestabilidad psíquica y emotiva. Con esta pauta diagnóstica podemos descubrir un número de estados de hipertiroidismo hasta ahora ocultos bajo otras etiquetas diagnósticas, sobre cuya abundancia no me cansaré de insistir. Singularmente en muchachos de ambos sexos, pero siempre predominando en las mujeres, durante los años pasionales de la juventud y luego en la menopausia, son frecuentísimas estas reacciones hipertiroides, generalmente diagnosticadas de neurosis, de trastornos circulatorios, de dispepsias, etc. (recientemente he descrito con detenimiento (56) una forma digestiva del hipertiroidismo juvenil, y, sobre todo, climatérico, cuyo conocimiento exacto juzgo de gran interés para el médico práctico).

En cambio, nos guardaremos bien de aventurar el diagnóstico de hipertiroidismo cuando no se cumplan las condiciones arriba expuestas, es decir, cuando no concurren, y de una manera muy marcada, tres de los síntomas hipertiroides fundamentales. E insistimos en esto, porque en los últimos años se ha extendido excesivamente el diagnóstico de hipertiroidismo a un gran número de casos de trastornos circulatorios de tipo taquicárdico, accesionales o permanentes,

(54) La literatura actual sobre el metabolismo basal es numerosísima. Los lectores españoles consultarán con provecho los estudios críticos de Rouillard, *Le métabolisme basal*, Presse Médicale, núm. 21, 1921; y de Bonilla, *El metabolismo basal*, Medicina Ibero, núm. 189, 1921. Sobre sus fundamentos y técnica general, véase Boothby and Sandiford, *Laboratory Manual of the Technic of Basal Metabolic Rate Determinations*, Saunders, Philadelphia, 1920.

(55) Este síntoma fué descrito por nosotros con el nombre de «irritabilidad vaso-motora local» (Marañón, *Un síntoma muy constante del hipertiroidismo*, Revista Española de Medicina y Cirugía, noviembre, 1919). Harrower le denomina «Marañón Skin Reaction» (Harrower, *Hyperthyroidism*, Lond., 1921). Otros muchos autores le incluyen en sus descripciones del hipertiroidismo con el nombre de «Signo de Marañón».

(56) Marañón, *Hipertiroidismo climatérico*, Lérida, 1921.

así como a muchas neurosis circulatorias, observadas especialmente durante la última guerra con el nombre de «corazón irritable» o «corazón del soldado». Y es necesario no dejarse llevar por este derrotismo, porque si bien es cierto que hay tipos de hipertiroidismo que se manifiestan muy singularmente por los trastornos circulatorios, por la taquicardia, simple o acompañada de sensaciones subjetivas, no lo es menos que hay muchas taquicardias, sobre todo las de forma paroxística, que implican una lesión, ya genuinamente circulatoria, de la fibra miocárdica misma, ya del sistema nervioso, regulador del trabajo cardíaco; pero, en uno u otro caso, sin participación alguna del tiroides. Es muy difícil en muchos de estos casos, llegar a una convicción clínica precisa; y no hemos de insistir sobre la importancia de este diagnóstico diferencial, no sólo por el tratamiento, sino también para juzgar del pronóstico del enfermo, que es casi leve si se trata de una simple perturbación tiroidea, y grave cuando el mecanismo circulatorio está perturbado.

La *casuística hipotiroidea* es también numerosísima, no sólo por los casos indiscutibles de *cretinismo*, *mixedema*, etc., sino también, y principalmente, por los del *hipotiroidismo benigno*, cuya descripción han hecho insuperablemente Hertoghe y Levi y Rotschild. Sin embargo, según mi experiencia, es mucho más abundante la casuística hipertiroides que la hipotiroidea, sin duda porque las reacciones hiperfuncionales del tiroides son más frecuentes, más fisiológicas, que las hipofuncionales, por lo menos en nuestro país, y, probablemente, en todos los meridionales, como recientemente anotaba Pende. La forma del hipotiroidismo incompleto que más contingente da a la observación clínica es la de la *obesidad hipotiroidea*; yo he insistido mucho en el gran número de casos de obesidad que responden a este concepto y en cómo hay que buscar en cada obeso las manifestaciones de la insuficiencia tiroidea, que justifican dicho diagnóstico y el tratamiento opoterápico subsiguiente. Las determinaciones del metabolismo basal hechas en estos últimos años han confirmado plenamente la impresión clínica de que es enorme la extensión de la obesidad hipotiroidea.

Al tratar del hipotiroidismo, tenemos que insistir sobre el frecuente abuso de considerar, fundándose en síntomas aislados, como de origen hipotiroideo síndromes que a lo sumo tienen con el tiroides una relación lejana e indirecta: probablemente la de ser estados patológicos que florecen con mayor facilidad en terrenos, como el hipotiroideo, de metabolismo deficiente; tal sucede con los *reumatismos crónicos*, con ciertas *dermatosis*, con la *retracción de la aponeurosis palmar*, con la *esclerodermia*, con la *incontinencia nocturna*

de la orina, con las *calvicies* y con varios estados más, algunos ya citados en las generalidades de este capítulo.

Respecto al *distiroidismo* o *inestabilidad tiroidea*, me remito a lo indicado más arriba.

La *patología de las glándulas suprarrenales* es, por ahora, bastante limitada. El principal contingente lo dan los casos típicos de *insuficiencia suprarrenal crónica*, ya con el cuadro de la *enfermedad de Addison clásica*, ya con el de ciertos estados menos graves de *addisonismo*, como el que se observa en ciertos tuberculosos y sifilíticos principalmente, con pigmentaciones, astenia e hipotensión, en cuya autopsia se encuentran procesos de suprarrenalitis esclerótica. También en enfermos gástricos, sobre todo ulcerosos, han señalado Hernando y otros autores (33) manifestaciones parecidas.

Para el diagnóstico de todos estos estados juzgo condición importantísima, sino absolutamente indispensable, la presencia de las pigmentaciones típicas de la *melanodermia suprarrenal*. Advertimos que estas pigmentaciones se confunden, con peligrosa facilidad, con las que presentan otros enfermos no suprarrenales, como son los intoxicados por la plata, ciertos hepáticos, muchos vagabundos y, sobre todo, algunas mujeres con lesiones del aparato genital. Consideraremos como caracteres específicos de la *melanodermia suprarrenal* los siguientes: el aparecer por «ráfagas» de pequeños lunares y no por manchas uniformes; el ir casi siempre acompañada de «lunares» mayores, a veces independientes de las zonas de pigmentación, lenticulares, semejantes a los lunares fisiológicos o a los que presentan los viejos en el dorso de la mano; el ir casi siempre acompañada también de manchas mucosas en la comisura de los labios, cara interna de las mejillas, encías, etc., y, por fin, el presentarse principalmente en la cara, órganos sexuales externos, dorso de la mano y regiones del cuerpo sometidas a presiones externas. Hay casos indudables, confirmados por la autopsia, de insuficiencia suprarrenal, aguda o crónica, sin pigmentación; pero creo que estos casos son, prácticamente, casi indistinguibles, a causa del valor equívoco que, como ya hemos dicho, tienen los otros síntomas de la insuficiencia suprarrenal, como la hipotensión, la astenia, etc.

Las formas agudas de la insuficiencia suprarrenal se observan principalmente en el curso de las enfermedades infecciosas, y en ellas, repetámoslo, la ausencia de la melanodermia hace particularmente difícil su diagnóstico. Y más difícil es todavía en las formas agudísimas, debidas generalmente a estados apopléticos o hemorrágicos de la glándula, que se desarrollan con un curso mortal y bajo los cuadros clíni-

cos más diversos, ya remediando una peritonitis agudísima o una obstrucción intestinal, ya un síndrome coleriforme, ya una encefalopatía fulminante, etc. Puede decirse que en la casi totalidad de los casos publicados la lesión suprarrenal fué un hallazgo de la autopsia, y aun en algunos de ellos el espíritu queda en la duda de si la evidente lesión glandular no sería un fenómeno secundario y no la causa de la sintomatología, ya que, como nuestras autopsias nos han demostrado, es muy frecuente encontrar hemorragias suprarrenales en los más diversos estados patológicos, como la uremia, infecciones agudas, asistolias, etc. De todos modos, este estudio de las insuficiencias suprarrenales agudas y de su responsabilidad clínica, principalmente como causa de la muerte súbita, constituye uno de los más interesantes capítulos de la Patología.

Los *síndromes de hiperfunción suprarrenal* son menos conocidos que los de la insuficiencia. Como es sabido, estos síndromes han sido divididos en dos grupos: los llamados *síndromes suprarreno-genitales*, debidos, al parecer, a la hipertrofia de la corteza suprarrenal, y los *síndromes suprarreno-vasculares*, originados por la hipertrofia medular. Los *casos suprarreno-genitales* se caracterizan por una tendencia anormal a la acentuación de los caracteres sexuales masculinos, dando al organismo ya un aspecto acentuadamente viril si se trata de un hombre, ya, si, como es lo corriente, se trata de una mujer, una morfología hombruna o pseudo-hermafrodítica. Cuando acaece en niños prepúberes, la madurez sexual se adelanta e intensifica, adquiriendo además una robustez extraordinaria. En la parte fisiológica hemos discutido esta acción de la corteza suprarrenal sobre el desarrollo del sexo, que, aunque demostrada indudablemente para ciertos casos en los que la inversión sexual coincidió con la aparición de un tumor de dicha corteza y desapareció al ser extirpado dicho tumor, sin embargo, en otros casos parece dudosa. Lo que a nuestro juicio es indudable es que estos tumores cortico-suprarrenales *no suponen una hiperfunción pura del tejido*, sino *perturbaciones, más que cuantitativas, profundamente cualitativas*, aisladas o relacionadas con otros trastornos endocrinos, principalmente genitales. Sólo un estudio muy completo de anatomía patológica nos dará la clave del problema. Y para lograr esto hay que luchar con la rareza de estos casos, y sobre todo de sus autopsias, pues se trata de estados, aunque anormales, no peligrosos para la vida.

El otro grupo de síndromes de hiperfunción suprarrenal, el *suprarreno-vascular*, merece algunos comentarios más. Admitiendo, como casi todos los autores admiten, a excepción de Gley y sus co-

laboradores y discípulos, que la adrenalina es una verdadera hormona que fisiológicamente mantiene el tono del sistema nervioso simpático, y admitiendo que la deficiencia o la falta de esta hormona—y de las otras hormonas suprarrenales—da lugar al síndrome addisoniano, es lógico pensar que, al igual de las otras glándulas de secreción interna, exista un estado de hipersecreción adrenalínica responsable de síndromes que teóricamente debieran ser tan frecuentes como el hipertiroidismo, el hiperpituitarismo, etc. Teniendo en cuenta que la inyección de adrenalina provoca experimentalmente hipertensión, glucosuria y lesiones ateromatosas de las arterias, se atribuyó por Josué y otros *un origen hiperadrenalínico a ciertas formas de hipertensión, a ciertas glucosurias y a determinados estados de arterioesclerosis*, confirmando esta suposición por el hallazgo de lesiones de tipo hipertrofico en las suprarrenales de estos enfermos, singularmente en los arterioescleróticos, hallazgo que a veces pudimos nosotros confirmar. Sin embargo, el problema requiere una revisión crítica severa.

La más grave objeción que puede hacerse a la existencia de estos supuestos estados hiperadrenalínicos *es que son esencialmente crónicos y supondrían, por lo tanto, la existencia de una hipersecreción adrenalínica permanente, mantenida durante años enteros, y no hay ninguna razón patológica ni fisiológica que nos autorice a admitirlo*. Antes bien, la mayoría de los investigadores actuales, siguiendo a Cannon, tienden a admitir que la secreción de adrenalina no se hace continuamente, sino por intervalos, cuando las circunstancias fisiológicas o patológicas por que atraviesa el organismo requieren una súbita y difusa excitación del sistema simpático, siendo el tipo de estas circunstancias la emoción, en la cual la adrenalina juega, probablemente, el importante papel que ya hemos explicado.

En este punto mis ideas se han modificado también en sentido restrictivo. Mi experiencia actual no me permitiría afirmar, como hace años, que «un gran número de las hipertensiones que observamos en la clínica son de origen hiperadrenalínico». Por el contrario, esa experiencia nos ha enseñado a relacionar un grupo nutridísimo de los estados de hipertensión arterial con lesiones renales de tipo esclerótico, sin prejuzgar aquí cuál es el mecanismo que mutuamente enlaza al trastorno arterial y al renal. Quizá en la producción de gran número de casos de esclerosis arterial, complicada con nefritis o no, juegue un papel importante en alguna de las fases de su evolución patogénica la adrenalina; *pero es seguro que en el organismo humano, sujeto a tantos estímulos patológicos (intoxicaciones, infecciones, venenos digestivos y metabólicos, agresiones psíquicas, hereditarias y traumáticas, etc.), las cosas ocurren de un modo demasiado com-*

plejo para que puedan ser equiparadas al sencillo experimento de inyectar todos los días en la oreja de un conejo unas cuantas gotas de adrenalina. Así, pues, no debemos hablar hoy en la clínica humana de «arterioesclerosis adrenálicas», aunque no podamos tampoco negar la colaboración de excesivas eliminaciones de adrenalina en la patogenia de esta enfermedad, o, por lo menos, de un grupo de sus casos.

Hay, sin embargo, un tipo de estados hipertensivos cuyo mecanismo suprarrenal es, a mi juicio, probabilísimo: me refiero a la hipertensión emotiva, de la que ya hemos hablado. Y, además, hemos de considerar como muy probable el mecanismo suprarrenal, hiperadrenalínico, de las hipertensiones climatéricas, sobre las que vamos a añadir algunas palabras.

Los clínicos, en realidad, no han reparado lo suficiente en la frecuencia con que se presentan hipertensiones más o menos duraderas e intensas—a veces mucho—en los años que rodean a la declinación genital en el hombre, y sobre todo en la mujer. La causa de haber pasado desapercibido este hecho es que casi nunca se aprecian estas hipertensiones por la palpación digital del pulso, sin duda a causa de que las paredes arteriales están casi siempre sanas y de que se trata generalmente de personas gruesas cuyos vasos corren por un lecho de tejido adiposo. Es preciso hacer sistemáticamente la exploración esfigmomanométrica en los sujetos de esta edad para darse cuenta del número y de la intensidad de las hipertensiones, que pasarían desapercibidas sin este recurso (57). Estas hipertensiones climatéricas, responsables de muchas de las molestias que aquejan a las mujeres en esta edad (como lo demuestra su atenuación o desaparición cuando la hipertensión disminuye), presentan caracteres muy peculiares, que son: el ser transitorias, desapareciendo al cesar la crisis menopáusica, siempre, claro está, que no haya lesiones circulatorias, renales, etc.; el ser muy variables, siendo, sobre todo, influidas por los factores emotivos, y el no ir acompañadas de síntomas subjetivos ni objetivos de lesiones cardiorrenales. Además, es muy frecuente que en estos casos haya hiperglucemia, glucosuria alimenticia o verdaderas glucosurias espontáneas, unas veces transitorias y otras enlazadas con estados de diabetes auténtica. Ahora bien: ninguna de las causas que en Patología podemos asignar a la hipertensión es capaz de explicar estos estados, y, en cambio, los explica perfectamente la hipótesis de una hiperadrenalinemia transitoria, ya que la adrenalina determina

(57) Puede consultarse esta cuestión de la hipertensión climatérica en Gutman and Brooklyn, *A Study of high Blood-pressure in Women*, etc., New-York, Med. Journ., 1921, July; en nuestro libro (44), y en el de Oliver *Études sur la Pression du Sang*, edic. francesa, Doin, París, 1922.

hipertensión pasajera, influida por las emociones y acompañada de movilización de los hidratos de carbono. Téngase, además, en cuenta que la desaparición de la función sexual va acompañada de una crisis endocrina intensa, de la cual, según los datos experimentales y clínicos de Marrassini, Schenk, Ciaccio, etc, forma parte muy constantemente una hipertrofia de las glándulas suprarrenales.

Se me dirá que mientras falte la prueba definitiva del hallazgo de ese supuesto exceso de adrenalina en la sangre del hipertenso * esta explicación no pasa de ser una hipótesis; pero, como dice Oliver, «si no es más que una deducción, es una deducción legítima». Pero, además, este mismo argumento del hallazgo de la adrenalina en la sangre tiene, si bien se mira, un valor relativo; porque, como ya en otra ocasión hemos indicado, durante la hipertensión producida por la inyección a un animal de laboratorio o a un hombre de un miligramo de adrenalina—hipertensión, por lo tanto, incuestionablemente adrenalínica—en la sangre del inyectado tampoco se encuentra dicha substancia. Y ello puede obedecer, o a insuficiencia de los métodos de investigación, que no revelan estas pequeñas y diluídas dosis, o a que realmente la adrenalina no ha menester circular por el torrente hemático mientras se eleva la tensión arterial, sino que se fija entonces directamente sobre las terminaciones simpáticas.

Por otra parte, reconociendo las lagunas teóricas que aun quedan en la explicación adrenalínica de este grupo de hipertensiones, reconocamos también que las otras teorías propuestas para explicar el fenómeno no son más fundamentadas ni más transparentes. La misma hipertensión de la esclerosis renal, que se opone como un hecho ante la hipótesis de la hipertensión adrenalínica, ¿es que tiene una explicación medianamente satisfactoria? Y, además, si la hipótesis suprarrenal no explica las hipertensiones climatéricas, por lo menos ha servido para estudiarlas, añadiendo un capítulo interesante a la patología circulatoria.

Otro tanto puede decirse de las glucosurias suprarrenales. Las glucosurias transitorias, llamadas «neurógenas», como las que siguen a los estados emotivos (acompañadas, por lo menos al principio, de hipertensión), son, casi seguramente, de origen suprarrenal. Pero esta explicación es inaceptable para los estados de diabetes permanen-

* Este argumento, en realidad sin valor alguno, fué propuesto por Janeway y Park (*The Question of Epinephrine in the Circulation and its Relation to Blood-Pressure*, Journ. of Exp. Med. 1812, vol. XVI). De él han hecho amplio punto de apoyo Gley y los suyos, y el mismo Oliver, tan autorizado partidario del papel fisiopatológico de la adrenalina, vacila ante su aparente fuerza demostrativa (57).

te, aun para los que presentan los caracteres de la llamada *diabetes hipertónica* de Falta, que, por ir acompañados de hipertensión muy manifiesta, encajarían mejor en la hipótesis de la hiperadrenalinemia. Queda, sin embargo, el hecho de las relaciones indudables que existen clínicamente entre la glucosuria y la hipertensión, fenómenos ambos que con frecuencia marchan paralelamente, haciendo que el pensamiento se vuelva sin querer hacia la hipótesis de la hiperadrenalinemia, que tan bien los enlaza. No conviene, en suma, tomar actitudes demasiado radicales; mientras la patogenia íntima de la diabetes presente tantos puntos oscuros, nada de lo que tienda a aclararlos se puede rechazar. Como antes decíamos de la arterioesclerosis, es posible que en la diabetes juegue también el factor suprarrenal, si no el papel de causa única o primordial, sí el de elemento colaborante, quizá en ocasiones el de causa determinante, torciendo de un modo definitivo hacia la glucosuria a un organismo predispuesto (58).

¡Qué extensa e interesante la *patología endocrina de las glándulas genitales*! Cuanto hemos dicho en la parte fisiológica nos ahorra el comentar este asunto. En realidad, la patología genital, antes del desarrollo de la Endocrinología, se limitaba a los procesos quirúrgicos de los ginecólogos y de los urólogos; pero en ninguna parte se estudiaban, en su aspecto médico, los capítulos más interesantes de este sector de la patología, el de los *trastornos de la pubertad*, el de los *estados de eunocoidismo prepuberal*, cuyo desconocimiento ha hecho que tantos y tantos niños se conviertan en hipogenitales definitivos; el de los *diversos tipos de la insuficiencia ovárica*, el de las causas endógenas de la *esterilidad* y de muchas *impotencias funcionales* del varón, el trascendental de la *sintomatología climatérica*, y, en fin, el de las causas de los estados de *inversión sexual* y de *hermafroditismo*. Todo este formidable capítulo se debe a los investigadores y a los clínicos endocrinológicos; y aquí de nuevo repetimos que, aunque a la postre muchas de las hipótesis que han servido para levantar el edificio resulten falsas, los hechos sacados ya a luz quedan para siempre (59).

(58) Sobre este punto publicaremos en breve investigaciones nuestras en la Memoria, en prensa, *Hypertonie und Zuckerkrankheit*. Zeutrablatt für innere medicin, 1922.

(59) Por ser un libro muy discutido en su propio país, quiero citar, a este respecto, la obra de Bandler *The Endocrines* (Philadelphia and London, 1920), en la que es cierto que hay muchas hipótesis aventuradas, algunas quizá fantásticas, pero enredadas entre sus mallas; ¡qué admirables lecciones de Patología, y, so-

En esta enumeración de las conquistas de la patología endocrina, en el capítulo de las enfermedades de origen sexual no queremos dejar de citar el esclarecimiento de la patogenia de los *estados cloróticos*, que no ha terminado todavía, pero que ya ha permitido desglosar esta enfermedad, extraordinariamente más frecuente e importante de lo que habitualmente se cree, del grupo de las anemias para incorporarla al capítulo tan certeramente descrito por Pittaluga (60) con el nombre de *hemodistrofias*, que, en realidad, es un puente de paso entre la Hematología y la Endocrinología. La patogenia *disgenital* de la clorosis es hoy un hecho indiscutible, que ha tenido, por cierto, una feliz consecuencia terapéutica al añadir los extractos ováricos a la clásica medicación arsenoférrica, duplicando con ello su eficacia.

La *patología hipofisaria* tiene en su haber el conocimiento de los casos de *acromegalia* y *gigantismo*, de muchos estados de *enanismo*, de gran número de *perturbaciones del crecimiento*, todavía poco estudiados. Con ello se relaciona toda la casuística de los *retrasos del crecimiento*, *infantilismo*, *acondroplasias*, etc., cuya patogenia pluri-glandular es indudable; pero predominando siempre el factor de la perturbación hipofisaria. Todo este capítulo de la *Patología del crecimiento*, que está casi por hacer, será una rama de patología hipofisaria.

Se ha estudiado asimismo muy bien el *tipo hipofuncional* en relación con la *obesidad* y con el *desarrollo genital*. Debemos ser prudentes, sin embargo, como hemos hecho notar no ha mucho (61), en no dar demasiada extensión al concepto de la obesidad hipofisaria: las obesidades hipofisarias tienen sus caracteres de distribución topográfica bien definidos, y sólo en el caso de que existan nos será permitido este diagnóstico. Yo tengo la impresión de que, traspuesta la época de la madurez sexual, la hipófisis debe jugar un papel muy poco importante fisiológica y patológicamente.

De la relación de la *diabetes insípida* con la *hipófisis* hemos hablado ya suficientemente. Es una cuestión muy debatida, cuyo desarrollo no corresponde a este lugar; los clínicos y los experimentado-

bre todo, de «Ginecología internista»! Me permito recordar también aquí mi libro *La edad crítica* (Madrid, 1919), cuyos puntos de vista fisiológicos han hecho arrugar el ceño de algunos distinguidos investigadores, y, sin embargo, gracias a esa trama (sin duda a trechos hipotética), creo haber logrado una sistematización bastante lógica y didáctica de un capítulo embrolladísimo de la Patología.

(60) Pittaluga, *Enfermedades de la sangre*, en el *Manual de Medicina interna*, de Hernando y Marañón, tomo III, Ruiz, 1919.

(61) Marañón et Bonilla, *Histoire clinique et autopsie d'un cas d'obésité mortelle*, Revue Neurologique, 1920, núm. 9.

res están en el momento actual divididos, asignando unos, entre los cuales nos contamos, un origen hipopituitario a gran número de casos de poliuria y de diabetes insípida, mientras que otros suponen que dicha enfermedad reconoce siempre un origen nervioso.

Citaremos también el síndrome de la *caquexia hipofisaria*, bien establecido por las observaciones experimentales anatómicas y clínicas de Simmond, Pende, Reiche, Reye, etc., que permite al práctico interpretar casos de adelgazamiento sin causa aparente, que hasta hace poco eran inexplicables. Nosotros hemos visto varios casos de este género, aunque sin haber podido en ninguno de ellos hacer una comprobación necrópsica. Nuestra experiencia, empero, a la vez que nos ha convencido de la existencia de esta entidad clínica, nos ha enseñado lo expuesto que es hacer este diagnóstico sin apurar antes su diferenciación con otros estados capaces también de producir caquexia y que pueden permanecer ocultos durante mucho tiempo, como ocurre con algunos cánceres, estados leucémicos, etc.

La *patología del timo* presenta al clínico cuatro puntos, apenas esbozados, que sólo una ulterior investigación podrá aclarar, a saber: la *muerte súbita* (62), que frecuentemente ocurre en los sujetos portadores de un timo hipertrófico; la *relación del timo con el desarrollo sexual*, singularmente con la aparición de la crisis puberal, que, como es sabido, coincide con la atrofia tímica; la *influencia de la secreción interna de esta glándula en la patogenia de los estados raquíticos*; y, por fin, su intervención en la *composición morfológica de la sangre en un sentido linfocitógeno*, como admiten los patólogos alemanes (63). Entre nosotros, ha estudiado Pittaluga las relaciones entre la hematología y la Endocrinología con personales aportaciones, como el

(62) Resumen reciente del problema en Palancar y R. de Arcaute, *Contribución casuística al estudio de la muerte tímica en los niños*, Archivos Españoles de Pediatría, núm. 6, 1918.

(63) Véase el libro de Weil ya citado, que no duda en hacer la siguiente afirmación: «El influjo de las glándulas de secreción interna sobre el cuadro hematológico puede resumirse así: estimulación del sistema mieloide por el tiroides; del mieloide y del linfóide por las suprarrenales; e inhibición del linfóide (timo) por las glándulas genitales.» Séanos permitido recordar aquí nuestros trabajos sobre la fórmula leucocitaria de los estados endocrinos y su relación con la función tímica, que fuimos los primeros en señalar (Marañón, *La sangre en el hipertiriodismo*, Madrid, 1911). A. Kocher recientemente discute esta interpretación nuestra (A. Kocher, *Morbus basedowii* en Kraus und Brugsch, *Sper. Pathol. und Therapie*, Bd. I, Urhai, Berlín, 1919). Realmente, el asunto requiere todavía nuevos estudios, como muchos puntos referentes a las variaciones patológicas de la fórmula leucocitaria. Véase también, a este respecto, la opinión de Mas Magro, *La fórmula leucocitaria*, Calleja, 1921.

de la concepción de las «hemodistrofias», que ya hemos citado, y que se incorporará, a no dudarlo, a las nociones clásicas de la hematología (64).

La intervención de las glándulas paratiroides en la patología se reduce por ahora, como ya hemos dicho, a la *tetania quirúrgica*, siendo aún dudosa su extensión a las *tetania médicas*, y más aún a otros estados que se han querido relacionar con lesiones de estos órganos, tales como el *raquitismo*, la *enfermedad de Parkinson*, las *miastenias*, la *muerte súbita*, etc.

La *epifisis*, al enfermar en sentido hipofuncional, determina la aparición de un síndrome tan raro como interesante, caracterizado por la pubertad precoz y el desarrollo excesivo de los órganos genitales (*macrogenitosomia*), según se deduce de los estudios experimentales de Sartechi y Foa y de las observaciones clínicas de Marburg y otros. Yo sólo he visto un caso muy típico de este síndrome, pero sin comprobación anatomopatológica. La impresión que da el estudio histológico (65) y patológico de este órgano es que su intervención en el organismo, desde el punto de vista endocrino, debe ser muy escasa y limitada a las primeras edades.

Nada decimos de la *patología pancreática*, ya que su síndrome principal, la *diabetes*, es un conocimiento clásico en la medicina humana. Insistamos sólo en que los puntos de vista modernos tienden a asignar a este órgano una intervención cada vez más constante en el síndrome glucosúrico, hasta el punto de que puede afirmarse que serán excepcionales los casos de esta enfermedad, en cualquiera de sus variadas formas clínicas, en los cuales no intervenga el páncreas más o menos directamente.

Completan, por fin, el cuadro de las manifestaciones patológicas genuinamente endocrinas los *síndromes pluriglandulares*, que nosotros hemos dividido en *síndromes endocrinos combinados* e *insuficiencias pluriglandulares propiamente dichas*. Los primeros, de indudable realidad clínica, son aquellos casos en los que se aprecia, claramente deslindada, la combinación de dos de los síndromes endocrinos clásicos, por ejemplo, una enfermedad de Basedow combi-

(64) Pittaluga, *Hemopatías y glándulas de secreción interna*, Archivos de Cardiología y Hematología, núm. 1, 1921.

(65) Entre nosotros han estudiado detenidamente la histología epifisaria Achúcarro y Sacristán y del Río Hortega.

nada con una acromegalia. Los segundos se refieren a enfermos que no presentan las manifestaciones netas de ninguno de estos síndromes, sino un conjunto de síntomas de inferioridad funcional general y de trastornos somáticos degenerativos que corresponden a una lesión, esclerótica generalmente, de la totalidad del sistema glandular. Pueden identificarse estos casos con las primitivas descripciones de la «insuficiencia pluriglandular endocrina» de Claude y Gougerot, de la «esclerosis glandular múltiple» de Falta o de la «diátesis conjuntiva» de Wiesel.

Estos son los procesos patológicos *directamente dependientes* de lesiones de las glándulas de secreción interna. *No termina aquí, sin embargo, la patología endocrina. Porque, dada la amplitud fisiológica de su intervención en el organismo, es evidente la colaboración de estos órganos en la constitución de los «estados predisponentes de las diferentes enfermedades», asunto que todavía no ha sido estudiado con el necesario rigor científico. Intervienen también estas glándulas, por lo tanto, en la formación de las «diátesis», ya precoces, como el linfatismo, ya tardías, como el «artritismo», fantasmas patogénicos, es cierto; pero fantasmas de cuya realidad no podemos dudar los médicos y cuya única tentativa sería de explicación es la endocrina (66).*

Como se ve, los conocimientos que la Endocrinología ha incorporado legítimamente a la patología médica son lo suficientemente extensos e importantes para exigir del médico práctico su conocimiento cuidadoso. Y lo que nos queda por saber, que, sin duda, es mucho todavía, debe constituir el mayor acicate para los estudiosos. «En Endocrinología casi todo nos es desconocido...» He aquí el supremo argumento de los críticos que en estos últimos años han tratado de amenguar el interés de estos estudios. Y habría que decirles que es ante lo desconocido, precisamente, donde ha de tocarse a rebato para llamar a los más y a los mejores al asalto de la verdad.

(66) Consúltese, acerca de la relación entre artritismo y endocrinología, el discurso de Huertas *Influencia del artritismo y de las perturbaciones endocrinas en las enfermedades del corazón*. Discurso en la Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1918.

V.—LOS LÍMITES BIOLÓGICOS DE LA OPOTERAPIA

LA última parte de nuestro trabajo, la referente a la *opoterapia*, exige de nosotros una posición aún más rigurosamente crítica. Si el patólogo, en efecto, ha hecho con frecuencia un uso inmoderado de las nociones endocrinas, esta exageración ha sido llevada al límite al tratar de aplicarlas a la práctica terapéutica, hasta el punto de que ha podido decirse por algunos, y no sin razón, que las extravagancias de la opoterapia han puesto en peligro la seriedad de las doctrinas endocrinológicas. Comentemos con serenidad el problema.

En primer lugar, debemos descartar de nuestra crítica aquellas experiencias terapéuticas de carácter meramente industrial, representadas por específicos, cuyas marcas se multiplican cada día, acompañados generalmente de prospectos descriptivos, donde se promete la curación maravillosa de las enfermedades de cada órgano del cuerpo humano sin más que ingerir el extracto correspondiente a cada uno de aquéllos: el pulmonar, si los pulmones están enfermos; el cerebral, si es el cerebro el que flaquea, y así sucesivamente. Y no comprendemos cómo hombres de la altura de Gley pueden tomar pie para sus argumentos en estos inofensivos excesos, notoriamente extracientíficos.

No vale tampoco la pena de detenerse en otras formas de la opoterapia, no ya de índole comercial, sino lanzadas por clínicos o por fisiólogos (aunque a veces, es cierto, bajo la más pura argumentación se esconde un reclamo), como son esos productos complejos o pluriglandulares en que sin razón alguna fisiológica, y a dosis arbitrarias, se mezclan extractos de tres, de cinco, de más órganos endocri-

nos, multiplicándose así sus aplicaciones, bajo los auspicios engañosos del concepto de la patogenia pluriglandular, que ya hemos comentado. Podríamos hacer aquí una lista pintoresca de estas verdaderas «triacas magnas» de la opoterapia. Y podríamos extender esta crítica a otros preparados uniglandulares igualmente infundados; recordaré sólo, por ser muy reciente y por la autoridad de su autor, la opoterapia cardíaca, esto es, el extracto de fibra miocárdica, que recomienda con entusiasmo Martinet en las insuficiencias del centro circulatorio (si bien combinándola con la digital).

Pero, ¿qué tiene que ver todo esto con el prestigio científico de una doctrina médica? Antes decíamos, y ahora lo repetimos, que no ha habido ningún punto de vista nuevo en nuestra ciencia al que no haya seguido un largo cortejo de exageraciones terapéuticas, que ni quitan ni ponen valor doctrinal a los hechos. Por lo demás, hay que reconocer que si la mayoría de estos extractos son científicamente infundados, son, en cambio, perfectamente inofensivos, y no puede decirse lo mismo de otras «modas terapéuticas», como la de saturar de mercurio a enfermos que no son sífilíticos más que en la mente, llena de prejuicios, del clínico; la de quitar el apéndice, a título profiláctico, a cuantos sufren el menor dolor abdominal; o la de arrancar toda la dentadura a los reumáticos, graves o leves, como practican en la actualidad algunas escuelas médicas inglesas y americanas, con absurda ligereza científica y con increíble resignación por parte de los pacientes.

No olvidemos, pues, que la historia de estos desmanes terapéuticos es siempre la misma; y recogiéndonos sólo al terreno científico, veamos cuáles son los límites estrictos de la opoterapia, según los datos fisiológicos antes expuestos y según lo que la experiencia de la clínica nos enseña. Por mi parte, expondré con toda claridad los resultados de la mía, que en esta materia ya no es corta.

¿Qué queda a luz de este criterio estricto de toda la opoterapia actual? Apresurémonos a decirlo: el extracto de tiroides, dotado de propiedades admirables, verdaderamente maravillosas a veces, en los casos puros de insuficiencia tiroidea; el extracto hipofisario, de primordial importancia en la práctica tocológica y el único remedio conocido en el tratamiento de la diabetes insípida; la adrenalina, de acción local vasoconstrictora utilísima en la cirugía de las mucosas; y, desde el punto de vista general, de eficacia profunda y constante en el tratamiento del ataque asmático; y los extractos ováricos, modificadores específicos de ciertos síntomas y formas clínicas de la insuficiencia genital de la mujer. Estos mismos extractos ejercen también otras acciones terapéuticas menos seguras, pero no des-

preciables, como son la del extracto suprarrenal en los casos de insuficiencia de estas glándulas y la del extracto hipofisario en las perturbaciones de la talla y del peso de origen hipopituitario. Añadamos, entre las opoterapias de órganos no específicamente endocrinos, la acción, clínicamente útil, de los extractos renales y del suero de la sangre eferente del riñón. Y puede afirmarse que todo lo demás es discutible o falso *.

Toda esta lista de remedios es, en realidad, bien poca cosa si se compara con lo que hiciera presumir la extensión de nuestros conocimientos fisiológicos sobre las glándulas de secreción interna. Pero no olvidemos que la terapéutica toda se reduce a media docena de medicamentos indispensables y a pocas más docenas de remedios de una eficacia indudable, aunque eventual. Y bien podemos clasificar a la tiroidina entre los primeros, y a los extractos pituitario, suprarrenal, ovárico y renal entre los segundos. Así, pues, a pesar de todas sus limitaciones, la opoterapia tiene la suficiente trascendencia en la práctica farmacológica para justificar el interés que despiertan los estudios endocrinos.

Pero, ¿por qué—surge en el espíritu la pregunta—, siendo tan numerosos los síndromes endocrinos conocidos, el tratamiento específico, de los mismos, su opoterapia correspondiente, es sólo útil para tres o cuatro de ellos, y, salvo el caso de la insuficiencia tiroidea, de una manera imperfecta?

En primer lugar, recordaremos que la opoterapia no nos proporciona medio de curar más que un tipo de síndromes endocrinos, los hipofuncionales, y ya hemos dicho que las hipofunciones puras y monoglandulares son probablemente muy raras, siendo mucho más numerosas las formas de «dishipofunción», en las cuales la opoterapia sustitutiva no tendrá sino una eficacia parcial. Por esta razón vemos en nuestra práctica diaria casos no raros diagnosticados de insuficiencia tiroidea (y diagnosticados, al parecer, correctamente) que no mejoran por completo con la medicación tiroidea, como se podía prever.

En otros casos, la causa de la relativa ineficacia de la medicación estriba, tal vez, en la complicación del cuadro clínico por otras glán-

* Este criterio mío sobre el valor general de la terapéutica organoterápica no creo que pueda ser tachado de «excesivamente optimista», como dice Hopkins en una bibliografía, por otra parte muy cordial, de mi libro *Las enfermedades de la nutrición y las glándulas de la secreción interna* (Endocrinology, March, 1921, vol. V, pág. 237). Advirtiéndome que éste ha sido siempre mi modo de pensar en la materia, salvo en algunos puntos secundarios, en los que la experiencia, por desgracia, ha limitado algo, como casi siempre ocurre, los primitivos entusiasmos.

dulas de secreción interna, como ocurre en los cretinos endémicos, cuya resistencia a la opoterapia tiroidea depende, probablemente, de las alteraciones secundarias de la hipófisis que la anatomía patológica permite descubrir en un cierto número de estos enfermos (aparte de los síntomas debidos a las lesiones degenerativas del sistema nervioso, como la sodera, que son ya inaccesibles a toda terapéutica).

Fuera, pues, del radio de acción de esta medicación sustitutiva, quedan numerosos síndromes endocrinos, y la opoterapia no tiene más que este modo de obrar, salvo, naturalmente, su actuación sintomática, como la adrenalina al cohibir una hemorragia, etc. La *opoterapia indirecta** y otras formas de actuar estas medicaciones descritas por diversos autores no son más que ensayos que debemos rodear de la mayor cautela. Pero aun circunscribiéndonos a los casos puros, monoglandulares de insuficiencia, la misma opoterapia sustitutiva puede ser absolutamente ineficaz; y el ejemplo más expresivo de este fracaso nos lo proporciona la opoterapia pancreática, por completo inservible en la enfermedad hipofuncional del páncreas, en la diabetes; la medicación suprarrenal es también casi inactiva en la enfermedad de Addison; la opoterapia testicular, si descontamos los efectos sugestivos que con frecuencia lleva aparejados, tampoco sirve para nada, y de los extractos hipofisarios, dejando a un lado su acción ocitocócica y antidiurética, podemos decir algo semejante. Como estos fracasos no se pueden atribuir a un error teórico, pues es bien cierto que las enfermedades enumeradas son síndromes de hipofun-

* La llamada por los autores franceses (Hallion, Carrion, etc.) «opoterapia homoeestimulante» es una variedad de la opoterapia sustitutiva. Se basa, como es sabido, en la posibilidad de excitar la función de una glándula que segrega deficientemente mediante dosis pequeñas de su extracto, con las que se conseguiría elevar poco a poco el ritmo funcional infranormal del órgano, hasta alcanzar su límite fisiológico. Gley niega la existencia de esta forma de acción terapéutica; pero ningún clínico podrá ponerla en duda. Todos hemos visto, en efecto, individuos afectados de insuficiencia tiroidea, en los que, tras unas cuantas dosis de tiroidina se observa la desaparición definitiva de los síntomas, indicando con toda claridad que la curación no se debe a una acción sustitutiva, sino a la recuperación del tono funcional correcto de la glándula. Aun es este fenómeno más demostrativo en los casos de personas (normales o con predisposición hipertiroidea), en los que, a consecuencia de la ingestión de dosis de tiroidina pequeñas, incapaces para provocar por sí solas una intoxicación tiroidea permanente, llegan a presentar, sin embargo, un síndrome hipertiroideo terapéutico, perfectamente claro, duradero y a veces muy intenso, que perdura hasta mucho tiempo después de suspendida la medicación. No hay, pues, duda alguna, para el observador clínico, de la existencia de la acción homoeestimulante, por lo menos para los extractos tiroideos. Ballet y Enríquez aducen este mismo argumento fundándose en datos experimentales.

ción de las glándulas respectivas—y la prueba es que, por ejemplo, la diabetes o la insuficiencia testicular, que no mejoran por la acción de los extractos de páncreas o de testículo, se curan injertando un trozo fresco de dichas glándulas en el organismo diabético o hipogenital—es preciso achacarlos a circunstancias que todavía no conocemos, probablemente imputables en la mayoría de los casos a defectos de técnica más o menos complejos.

Es, en efecto, muy posible que se trate en unos casos de hormonas, de principios químicos que se desvirtúan rápidamente en los extractos, cuya confección es siempre grosera. Anotemos, sin embargo, que la opoterapia más eficaz, la tiroidea, es precisamente la que menos requisitos técnicos exige, pues produce sus efectos terapéuticos cualquiera que sea el modo de su preparación y administración, desde la ingestión de los tiroides crudos, pasando por los extractos glicerizados y alcohólicos y por las preparaciones desecadas, hasta la inyección de dosis miligrámicas de la tirotoxina de Kendall; y este hecho disculpa en cierto modo el excesivo valor que los clínicos, y por extensión algunos fisiólogos, han dado a los extractos de órganos, tan combatidos por Gley y sus secuaces. Aquí, en el caso del tiroides, no cabe duda que, desde el punto de vista sustitutivo, una secreción interna equivale a un extracto de órgano. En cambio, la única hormona aislada y definida clínicamente, la adrenalina, tiene una eficacia sustitutiva casi nula.

Todo ello hace pensar que en estos resultados desconcertantes deben influir causas más complejas que las inherentes a la técnica de preparación opoterápica.

Es, por ejemplo, verosímil que ciertas hormonas tengan una actividad fugaz, que desaparece rápidamente, y que requieran para obrar de circunstancias humorales o nerviosas, que no pueden ser reproducidas por el simple acto de ingerir o inyectar una determinada cantidad del extracto correspondiente. Y aun es posible que algunos de los síndromes originados por lesión de las glándulas endocrinas, o, por lo menos, algunos síntomas de esos síndromes, no se deban a ninguna deficiencia hormonal, sino a acciones tóxicas, normalmente evitadas por la función del órgano sano, y claro es que esto no se curaría con una pretendida medicación sustitutiva. No hay que olvidar, por fin, otras circunstancias, ya alejadas del aspecto biológico de la cuestión, que, sin embargo, influyen poderosamente en los resultados clínicos. Comentaremos solamente dos: la elección del material para las preparaciones opoterápicas y la vía de introducción de éstas.

En dicha elección del material reside, a nuestro juicio, una de las

fuentes de error más grandes de la opoterapia, como ya expuse en mi ponencia sobre «Opoterapia» en el primer Congreso Nacional de Medicina (Madrid, 1919), y recientemente Rapp (67) insiste sobre algunas de estas circunstancias, apenas citadas en los tratados de Organoterapia. Para fabricar un determinado extracto se recoge, en efecto, una cantidad suficiente de los órganos correspondientes de un tipo de animales, generalmente carneros, terneras u otras reses bovinas, sin tener en cuenta *que la calidad hormonal de esos órganos varía mucho según las circunstancias*. Por ejemplo, para las preparaciones tiroideas se emplea exclusivamente el material glandular de los rumiantes citados, y es indudable que en estos animales la función tiroidea es menos trascendental, menos identificable a la del tiroides humano que en los carnívoros, que, por exigencias de la práctica, no pueden servir para dicho objeto. Cuantos hemos hecho extirpaciones de tiroides en los laboratorios hemos podido observar, como Horsley indicó, que la tiroidectomía va seguida de efectos mucho más profundos en los animales carnívoros que en los hervíboros, y en los experimentos que ya hemos comentado sobre la influencia de la alimentación tiroidea en el crecimiento de los ranacuajos, Gudernatsch ha probado la ventaja de emplear para dicha alimentación el tiroides de los carnívoros; ambos hechos demuestran cuánto más eficaz sería probablemente en la clínica humana la opoterapia tiroidea fabricada con este último material.

Además, el tiroides del carnero y animales semejantes tiene distinta cantidad de yodo y distinta cantidad de arsénico, *según que el país de donde el animal proceda sea montañoso o llano; y hasta la estación del año influye*, como ha demostrado Kendall, encontrando más cantidad de su tirotoxina en los tiroides recogidos durante los meses de verano.

La actividad de esta glándula varía mucho también *según la edad del animal y otras circunstancias individuales* que, es cierto, tal vez se compensen con la mezcla de gran número de glándulas pertenecientes a animales de todas edades y condiciones, que proporcionan, por lo tanto, una media aceptable. Pero esto quizá no es aplicable a otros preparados en los cuales *de esas circunstancias individuales debe depender una parte muy considerable de la eficacia del producto*; por ejemplo, los extractos pituitarios es muy posible, como ya hemos dicho, que tengan propiedades muy diferentes, cuantitativa y cualitativamente, según que el animal sea macho o hembra, joven o viejo, y si

(67) Rapp., *Organpräparate*, Münchener med. Wochens., núm. 25, página 784, 1921.

es hembra, según que haya o no parido y según que esté o no preñada. La eficacia de los extractos ováricos es seguro también que depende, en gran parte, de las condiciones de la vida sexual del animal, puesto que la parte más esencial, quizá, de la secreción interna de esta glándula guarda una íntima conexión con la evolución folicular, desarrollo de los cuerpos amarillos, etc.

Todavía hay otro grupo de causas de error menos científicas aún, pero más graves y, probablemente, muy frecuentes, como son *las equivocaciones al recoger los órganos*, como la que cita Carrión (68), de confundir el tiroides con el timo o con las glándulas submaxilares, o la referida por nosotros (69), de tomar como paratiroides trozos de tiroides accesorios o de grasa paratiroidea. Nada digamos de las causas de error inherentes a *las alteraciones que sufren los órganos durante el tiempo en que son coleccionados por los intermediarios*, antes de ser enviados a los laboratorios, conservándolos por procedimientos físicos o químicos que no se sabe cómo actúan sobre sus propiedades biológicas (Rapp). Y, por fin, no debemos olvidar otras circunstancias hijas ya de una mala fe deliberada o de circunstancias diversas, como, por ejemplo, la que Rapp refiere del estado económico actual de Alemania, a consecuencia del cual una hipófisis fresca, en el matadero, vale de uno a tres marcos; de donde deduce dicho autor que muchos de los extractos de hipófisis que ponen en circulación las casas de específicos no contienen, seguramente, dicha substancia.

De todo lo expuesto se desprende cuán falaz será la pretensión de los autores de *fundar conclusiones científicas sobre el hecho del resultado de un tratamiento opoterápico*. Habría que contar antes, para que esto fuera legítimo, con una determinación precisa de la actividad fisiológica de estos productos, y ya se ve que estamos todavía muy lejos de lograrlo. Yo he descrito casos de diabetes insípida en los que repetidas inyecciones de pituitrina no lograban modificar en lo más mínimo la poliuria, y me bastó cambiar la clase del medicamento o simplemente la muestra, sin variar su firma, para lograr una brusca inhibición urinaria. Es evidente que un crítico parcial hubiera achacado a fracaso del método lo que sólo era hijo de un defecto de técnica farmacológica. Rapp dice a este propósito estar convencido de que son «excepcionales» los preparados de hipófisis que circulan por el comercio en los que el médico puede confiar, y propone razonablemente que en cada país debiera establecerse un Instituto de Control de los pro-

(68) Carrión, *L'Opothérapie*, en *Traité de Pathologie Médicale* de Sergent, tomo IX, Maloine, París, 1921.

(69) Marañón, *Estado actual de los conocimientos anatómicos y fisiológicos sobre las glándulas paratiroides*, Revista Clínica de Madrid, vol. II, 1911.

ductos opoterápicos, a semejanza de los que ya funcionan para los sueros y vacunas.

En cuanto a la *vía de introducción*, influye también, sin duda alguna, en la eficacia de la medicación. Es evidente que la *vía gástrica*, que es la corrientemente empleada, supone hacer pasar el medicamento por todas las fases de la digestión, al final de las cuales no sabemos lo que quedará de la eficacia virtual de la dosis ingerida. Sin embargo, la medicación tiroidea y la ovárica sirven bien por la vía digestiva; en este punto la observación de los clínicos es absolutamente demostrativa. En cambio, la eficacia de otros productos opoterápicos es, por lo menos, dudosa si no se introduce en inyección; tal ocurre con los preparados de hipófisis y de suprarrenal, y aun quizá con la adrenalina misma. Yo he visto casos de glucosuria adrenalínica después de la ingestión prolongada de esa sustancia, y en las mismas condiciones estados de excitabilidad vegetativa típicos, y claro es que ambos fenómenos demuestran la actividad de la adrenalina *per os*. Pero se trata de hechos poco frecuentes, dada la gran cantidad de enfermos tratados de este modo. Lo cierto es que en los asténicos, neuróticos, infecciosos con estados de depresión, etc., en los que se hace la medicación suprarrenal, total o parcial (adrenalínica), por la boca, no se observan aumentos netos de la tensión arterial, *por lo menos permanentes*, aunque las dosis empleadas sean muy grandes, y sí sólo mejoras de los *síntomas subjetivos*, que, por estar bajo la influencia de posibles sugerencias, hemos de juzgar con reservas.

La *vía hipodérmica* es, teóricamente, la ideal, ya que la inyección de los productos hormonales no da lugar a la formación de anticuerpos. Pero prácticamente no será aplicable en toda su extensión hasta que se aislen químicamente las diferentes hormonas; porque la inyección de los extractos de órganos, por bien elaborados que estén, no puede asegurarse que, por lo menos a la larga, sea completamente inofensiva. He aquí por qué nosotros no empleamos en inyección, más que excepcionalmente, los extractos de tiroides, y también sólo en determinadas circunstancias los de ovario y cuerpos amarillos. Forzosamente tenemos que inyectar, en cambio, los productos hipofisarios, ya que su ingestión, aun en el caso más favorable, es mucho menos eficaz que la introducción parentérica de los mismos. Por fortuna, en el parto bastan inyecciones aisladas; pero en la diabetes insípida, en que se precisarían innumerables inyecciones, repetidas con uno o con dos días de intervalo, nosotros no somos partidarios de hacer la medicación en esta forma, que juzgamos imprudente, y preferimos alternar inyecciones aisladas con períodos de ingestión de los productos de la glándula desecada.

La adrenalina, en cambio, despliega al máximo, al ser inyectada, sus propiedades, primero, sobre la contracción cardíaca (merced a la excitación simultánea de los nervios simpáticos y de los centros automáticos del miocardio), que se hace más intensa y rápida, y segundo, sobre los nervios vaso-constrictores, que determinan un espasmo arterial, con hipertensión, la cual hipertensión excita, por vía refleja, el centro refrenador del neumogástrico, disminuyendo, en consecuencia, en esta segunda fase, el número de los latidos cardíacos. Por eso, en clínica, cuando inyectamos adrenalina se observa hipertensión y disminución del número de pulsaciones después de un breve período de taquicardia; en cambio, operando sobre el corazón aislado (o suprimiendo la acción del vago por medio de la atropina) se obtiene una celeración del número de latidos intensa y permanente. Junto con esta acción circulatoria, la inyección de adrenalina provoca la aparición de manifestaciones metabólicas, nerviosas, etc., bien descritas en estos últimos años. Ahora bien: *estos fenómenos que produce la adrenalina inyectada, ¿qué aplicación terapéutica tienen?* Queremos detenernos un poco en este punto, ya que la adrenalina es, sin duda, el medicamento opoterápico más difundido entre los prácticos y, desde luego, el que más precauciones requiere en su manejo.

La adrenalina en inyección se usa comúnmente en tres grandes grupos de casos, a saber:

- a) En los estados de *insuficiencia suprarrenal crónica*, con un fin sustitutivo.
- b) En los casos de *asma*, como inhibidor del acceso; y
- c) En los *accidentes de insuficiencia circulatoria*, como estimulante del proceso circulatorio general.

En el primer caso, en la enfermedad de Addison y estados afines, está, a nuestro juicio, justificado su uso; *a condición de que las dosis sean pequeñas*: nunca más de medio miligramo, en términos generales. La adrenalina inyectada es rápidamente oxidada en la sangre, y no se puede esperar de ella, por esta causa, más que una acción estimulante del simpático, muy pasajera; pero esta estimulación, repetida muchas veces, es capaz, sin duda, de elevar el tono de este sector del sistema nervioso, produciendo mejoras, a veces considerables, sobre todo de algunos de los síntomas, si bien no bastan a evitar la muerte cuando hay lesiones irreparables—como es la regla—de las glándulas.

Ahora bien: *esta estimulación se consigue con dosis muy pequeñas*, y con ello se evita la conmoción neuro-vascular, a veces intensísima, que las dosis más altas determinan, las cuales no pueden considerarse como inofensivas para el sensible organismo de estos enfermos. Insisto tanto en ello, que yo, desde luego, *jamás empleo la inyección intra-*

venosa, por parecerme, aun a dosis pequeñísimas, siempre imprudente; y la inyección subcutánea la hago casi siempre diluyendo la dosis en 150 a 250 c. c. de suero glucosado; la introducción del fármaco se hace así muy lentamente, y el peligro antes mencionado desaparece por completo. El repetir mucho las inyecciones no representa inconveniente grave para el organismo, principalmente para el sistema vascular, como se suponía antes.

Estas precauciones, indicadas para los casos de auténtica astenia addisoniana, son todavía mucho más dignas de tenerse en cuenta cuando se trata de otra clase de astenias, como las que presentan muchos enfermos debilitados y neuróticos. En estos casos, el sistema nervioso simpático suele tener una aptitud reaccional muy inestable, a veces violenta, y dosis casi insignificantes de adrenalina en inyección pueden provocar reacciones neuro-vasculares de teatral intensidad, no peligrosas, a pesar de su apariencia, pero, desde luego, inútiles. No raramente he visto enfermos de este género a los que han sido prescritas inyecciones de adrenalina, y en los que la primera de ellas ha determinado el aparatoso síndrome emocional, tantas veces descrito, muy interesante desde el punto de vista reactivo, pero de ningún modo aprovechable para el tratamiento.

En el segundo grupo de casos, *en el asma*, la adrenalina obra como yugulante del acceso, por mecanismo todavía discutible. Es necesario en estos enfermos emplear las dosis un poco mayores que en los asténicos, dosis, generalmente, de un miligramo, y *sin diluir*, pues precisamente la mejoría sobreviene en medio de esa conmoción neuro-vascular que otras veces queremos evitar. En general, no suele ser preciso repetir demasiado la inyección, pues cuando el asma empieza a hacerse muy rebelde es porque al factor neurótico primitivo se empiezan a añadir elementos lesionales, respiratorios y circulatorios, y entonces la adrenalina empieza a dejar de ser eficaz.

En cuanto al empleo de la adrenalina en la tercera categoría de indicaciones *como cardiotónico*, que es, entre nosotros, su aplicación más popularizada, hemos de distinguir dos casos: cuando se trata de depresiones circulatorias atribuibles a insuficiencia suprarrenal, y cuando la causa estriba en una lesión propiamente circulatoria, vascular o cardíaca. En el primer caso se encuentran *las insuficiencias suprarrenales agudas* de las enfermedades infecciosas, *las formas fulminantes de la insuficiencia suprarrenal* (casi siempre, lo repetimos, indistinguibles) y, según los estudios modernos, *los estados de shock* (traumático, post-operatorio, peritonítico, etc.). En todos estos casos está, por descontado, justificada, con indicación específica y perentoria, la inyección de adrenalina, aunque siempre en dosis pequeñas y diluídas

en suero, como más arriba hemos explicado. Y hemos visto también que estas dosis pueden repetirse cuanto sea preciso.

Pero *en los estados de depresión circulatoria de origen vascular o cardíaco, como son las hiposistolias de los enfermos con lesiones de orificio, de miocardio, de vasos o de riñón, en las miocarditis infecciosas y, sobre todo, en las lesiones agudas o crónicas del aparato respiratorio con alteraciones circulatorias secundarias, el empleo de la adrenalina en inyección está, a mi juicio, formalmente contraindicado*. Con gran frecuencia he visto, sobre todo durante la gran epidemia de bronconeumonías gripales de los años pasados, enfermos de este tipo, en los que la adrenalina se inyectaba copiosamente, alternando con la digital y el aceite alcanforado, o sustituyéndolos por completo. Y es preciso saber que la adrenalina, inyectada bruscamente, *tiene, en primer lugar, una acción circulatoria muy fugaz y, por lo tanto, poco útil, y, además, aunque, en efecto, eleva la presión arterial, es principalmente a costa de una vaso-constricción periférica, que no es en ningún caso útil a un corazón enfermo*; pero, sobre todo, *la adrenalina tiende a la producción del edema pulmonar*; si la circulación pulmonar está incólume, se requerirán, desde luego, dosis relativamente grandes para que esto ocurra; pero nuestra experiencia nos ha enseñado que si existen lesiones crónicas y, sobre todo, agudas de dicho aparato, como la neumonía y la bronconeumonía, el edema pulmonar podrá provocarse con pequeñísimas dosis del remedio. Tanto insisto sobre este punto, que, a mi juicio, aun en los casos en que más indicada parezca la inyección de adrenalina, *la coexistencia de un proceso pulmonar de esta índole constituirá siempre una contraindicación formal para su empleo*.

Dos palabras sobre *los sueros antiglandulares*. En la práctica sólo se usa uno: *el antitiroideo*. No es esta ocasión de entrar en la crítica de las explicaciones que se han dado del mecanismo de su modo de obrar, algunas tan ingeniosas como la de Murillo. Yo, que quizá no estoy convencido de ninguna de ellas, me rindo, sin embargo, ante el hecho empírico *de que estos sueros alivian positivamente los estados de hipertiroidismo*, sobre todo en ciertos casos, que, por cierto, no se pueden prever de antemano. Mi experiencia es lo suficientemente dilatada—pasan de mil los hipertiroides así tratados—para poder proclamar la utilidad de este remedio, aun teniendo en cuenta las causas de error que supone el carácter espontáneamente pasajero de muchos de los estados de hipertiroidismo y la fácil sugestibilidad de estos enfermos.

Como se ve, es muy limitada todavía la terapéutica opoterápica propiamente dicha, y aunque muchas de estas limitaciones serán, se-

guramente, subsanables en el porvenir, su aplicación se reducirá siempre a un número reducido de afecciones endocrinas: las hipofuncionales. Por fortuna, la opoterapia y los sueros antiglandulares no representan, teóricamente, más que un sector del tratamiento endocrino, y tal vez, con el tiempo, el sector de menos importancia. En un porvenir quizá no muy lejano es de presumir que en los síndromes de tipo hipofuncional la opoterapia sustitutiva será reemplazada por el injerto, que ya ha empezado a ensayarse en la clínica humana en casos de insuficiencia tiroidea, ovárica y testicular, o bien otras intervenciones quirúrgicas, como la ligadura de los cordones, propuesta por Steinach para regenerar el tejido endocrino del testículo, a costa de su tejido exocrino. Y en cuanto a los síndromes hiperfuncionales, las ligaduras de vasos, resecciones y extirpaciones del parénquima y las prácticas de la terapéutica física, sobre todo la radioterapia, nos proporcionan ya recursos importantes con que ayudar a los remedios internistas habituales.

De este tipo de remedios no opoterápicos hay algunos importantísimos y cuya eficacia no ha sido bien medida todavía. Tal ocurre, por ejemplo, con los regímenes alimenticios y con la psicoterapia. La influencia de un régimen alimenticio apropiado debe ser, teóricamente, fundamental en las enfermedades de estas glándulas, que de modo tan profundo afectan a la marcha del metabolismo; en la enfermedad de Addison, en la de Basedow, hemos insistido hace mucho tiempo en la necesidad de tener en cuenta, con toda minuciosidad, la alimentación del paciente, y ahora, tras de práctica larga de ambos procesos, podemos asegurar su efectiva utilidad. Y en cuanto a la psicoterapia, será inútil insistir sobre el lugar importante que debe ocupar en el tratamiento de estas enfermedades si se recuerda la íntima conexión con que funcionan el sistema endocrino y el sistema nervioso, y el papel que ambos juegan en el mecanismo de la emoción. Estas circunstancias, en efecto, nos explican, de una parte, la gran importancia que los traumatismos psíquicos tienen en la patogenia de las enfermedades endocrinas, y por otra parte, nos indican la utilidad de los recursos psicoterápicos en el tratamiento de las mismas. Sobre todo, es esto evidente en los estados hipertiroides; se trata, en general, de enfermos eminentemente sugestionables, hasta el punto de que, así como la menor emoción los empeora, echando por tierra los beneficios del tratamiento mejor dirigido, en cambio, la tranquilidad moral, el reposo psíquico, la permanencia en un ambiente intelectual y afectivo gris, bastan, sin más, para curarlos por completo. Esto explica el aparente éxito de tantas y tantas medicaciones como han sido propuestas y celebradas en la enfermedad de Basedow, y nos enseña a ser muy reserva-

dos al juzgar, en los efectos de nuestros planes terapéuticos, lo que se debe directamente a un medicamento o a un recurso dietético y lo que ha de atribuirse a un puro efecto sugestivo.

A este respecto, y para terminar, quiero recordar que uno de los cargos que en estos últimos tiempos se han hecho a la opoterapia ha sido precisamente el que, refiriéndose con frecuencia sus mejorías o curaciones a síntomas subjetivos, podrían achacarse, en parte o en todo, a un fenómeno de sugestión. Cuanto acabamos de decir confirma esta objeción, que, ya lo hemos dicho, no hay que perder nunca de vista tratándose de enfermos endocrinos, pero no limitándola a la opoterapia, sino extendiéndola a todas las terapéuticas empleadas, incluso las intervenciones quirúrgicas, que, por lo que tienen de aparatosas, hieren con mayor intensidad el espíritu, tan propicio a la sugestión, de estos enfermos. Muchas de las mejorías fulminantes obtenidas por los cirujanos en el tratamiento de ciertos hipertiroides me han hecho siempre la impresión de que debían referirse a este mecanismo; y en los resultados de la operación de Steinach para el rejuvenecimiento orgánico y sexual del hombre, que con tanto entusiasmo han sido acogidos en todo el mundo, ¿cuánta parte no habrá que dar a la sugestión, ya que ésta actúa, como en ninguna otra esfera de la vida, sobre las sensaciones de la actividad sexual? Un autor reciente (70) afirma a este respecto haber logrado los mismos efectos que consigue Steinach con sus ligaduras de los cordones con otras operaciones banales de la región genital, como la cura radical del hidrocele, etc. La misma explicación podemos dar al feliz resultado que se logra muchas veces en neurópatas con falsas impotencias, operando el varicocele de que son tan frecuentemente portadores, hecho sobre el que ha insistido mucho entre nosotros Ortiz de la Torre; o bien dilatando una estrechez uretral, etc., etc.

Ahora bien: debemos preguntarnos nosotros: siendo la psicoterapia una rama tan científica y tan útil de la terapéutica, ¿por qué hemos de rechazarla en el tratamiento de las afecciones endocrinas? El médico debe tener presente todos los recursos útiles para cada enfermo, y entre ellos los psicoterápicos, y en tal sentido la opoterapia puede tener verdadero valor, porque suele presentarse con tal claridad en el espíritu del enfermo la idea de que es útil la ingestión de porciones sanas del mismo órgano cuya lesión es causa de su enfermedad, que

(70) Romeis, *Steinach's Verjüngungsversuche*, Münchener med. Wochens., núm. 67, 1920. Otros muchos autores llaman la atención, en la misma Alemania, sobre la gran parte que probablemente hay que atribuir a la sugestión al juzgar de los efectos de estas operaciones en el hombre; tal Liek, *Zu den Steinachschen Verjüngungsversuche*, Deuts. med. Wochens., núm. 46, 1920; y otros.

es difícil en cada caso, al juzgar de los efectos de un tratamiento opoterápico, prescindir de este factor psíquico. *Para las conclusiones fisiológicas no podrá contarse con este género de efectos; pero en el terreno clínico sería imperdonable despreciarlos.* Cuando Brown-Sequard describía los efectos que en él mismo determinaba la inyección de extractos testiculares, ¿cuánto no habría en su relato de observaciones autosugestivas? Y cabría preguntar si entonces no hablaba menos en fisiólogo que cuando narraba un hecho tan objetivo, como los efectos de la extirpación de las suprarrenales en un perro de su laboratorio. Confesemos que, por lo menos, han tenido tanta parte unas como otras observaciones en la génesis de su concepción de las secreciones internas, que hoy es universalmente reconocida como uno de los puntos de vista más geniales de la Biología contemporánea *.

Y ahora, después de esta revisión crítica, que, a pesar de no ser completa, ha tenido que ser tan larga, queda reducido a sus valores justos el gran edificio en construcción. En ciencia es inútil querer aumentar con entusiasmos exagerados la proporción exacta de los hechos; así como es innecesario, y a veces pueril y pedantesco, el pretender que se pise por un camino determinado con mayores recelos que los que normalmente acompañan a todo investigador de recta intención. Porque en la ciencia cada cosa tiene un valor fijo; la verdad no admite más matices que el conocerla o no. Y en Endocrinología la verdad conocida arroja ya el balance siguiente: un concepto, el de la correlación humoral, que, como dice Gley, ha revolucionado la Biología; una serie de problemas fisiológicos—el metabolismo, el crecimiento, la evolución sexual—, cuya claridad se ha duplicado a la luz de la concepción neo-humoral; un número considerable de síndromes clínicos, extraídos del montón de las enfermedades desconocidas; y, por fin, media docena de medicaciones que figuran ya en el rango de los remedios fundamentales de la terapéutica. De todo esto no cabe pensar ni que es más de lo que es realmente, ni que es menos de lo que ya representa en la Medicina. Es, simplemente, mucho.

La Endocrinología, señores Académicos, ha entrado en su *perío-*

* Quiero recordar aquí que un gran maestro español, no ha mucho muerto, me refería un día su escepticismo sobre la eficacia de la opoterapia en general; bien es verdad que él lo hacía extensivo a casi toda la terapéutica. Pero por varios enfermos suyos pude luego comprobar que, pese a sus convicciones teóricas, en la práctica prescribía con abundancia los específicos opoterápicos, aun los menos científicos. Este médico ilustre consideraba, pues, muy compatible la divergencia entre el aspecto fisiológico y el terapéutico de la opoterapia; y así debe ser, porque ambos criterios caben dentro de las más puras normas científicas.

do clásico, y no son admisibles, en torno de ella, actitudes violentas. Es un capítulo más del vasto libro de la vida, ni más ni menos importante que los otros que estudia el biólogo. Quizá más atrayente, por lo mismo que está más inacabado. Más atrayente, desde luego, para los que hemos tomado una parte activa en la lucha apasionada de su construcción y hemos vivido, con la juventud de la doctrina, nuestra propia juventud.

DR. D. GUSTAVO PITTALUGA

DEL

CONTESTACIÓN

SEÑORES ACADÉMICOS:

AL oír las palabras últimas del discurso del nuevo Académico, que nuestra Corporación recibe hoy en su seno con tan honda complacencia, algunos de los presentes habrán recordado quizá aquella sentencia de Lessing, que yo comentaba aquí hace ya más de seis años, y que, en cierto modo, constituía el eje de mi disertación inaugural, sobre «La intuición de la verdad y la preparación en las ciencias biológicas»: «Lo que constituye el valor de un hombre no es la verdad que él posea, sino el esfuerzo y la sinceridad con que ha procurado descubrir esa verdad.» Y es posible que la Academia, al otorgarme el honor de designarme para que en nombre de todos diera yo la bienvenida a D. Gregorio Marañón y Posadillo, haya tenido presente aquel intento de sistematización pedagógica de arraigados convencimientos e incoercibles rebeldías para enlazarle con esta vibrante y sugestiva demostración que acaba de darnos nuestro joven e ilustre amigo, de la mudanza y variabilidad de las creencias científicas, que, en ocasiones, como los vagos ensueños perseguidos por nuestro espíritu en la noche, se desvanecen y acaban cuando con más fervoroso anhelo nuestros ojos se abren y esperan verlos confirmados en la plenitud de la luz.

Es posible que la Academia haya querido, en cierto modo, afirmar su adhesión espiritual a estas normas ideales, y, renunciando a ser la depositaria de una verdad oficial, como quien prefiere con el gesto ingenuo de los candores juveniles la frágil promesa de una fragante

primavera de flores a la cosecha tardía de los frutos de otoño, haya aceptado como suya la frase antiacadémica por excelencia: «No es la posesión, es la persecución de la verdad la que ensancha las facultades del espíritu humano, y sólo en esto consiste su perfeccionamiento.»

Difícilmente hubiera podido la Academia dar una prueba más clara de su perenne deseo de renovar la vida corporativa con la savia lozana de las nuevas generaciones, que llamando a su seno a este investigador y clínico eminente, que en los días de la mayor enjundia juvenil ha alcanzado sólida y justísima fama y ha enriquecido la literatura científica nacional con aportaciones de extraordinario mérito.

Bien es verdad que no hubieran podido ser más fecundas las fuentes espirituales en que bebió en sus comienzos la clara inteligencia de Marañón. Fueron sus maestros (hablo, claro está, de los maestros en el sentido más íntimo y más eficaz de la palabra) Olóriz, Cajal, San Martín, Sañudo y Madinaveitia. Y de todos ellos, por encima de las cualidades nativas, en las cuales habrá que buscar la admirable, y en cierto modo, aristocrática facultad de selección de los temas ideológicos y prácticos, proceden el acendrado amor a la Ciencia, sin separarla con adustos ademanes de las múltiples actividades de la vida; la llama secreta y el íntimo ardor con que la obra entera es ofrecida, aun a través de amargas recriminaciones contra nuestra triste realidad nacional, al engrandecimiento, al enaltecimiento, a la glorificación futura de la Patria; la capacidad de autocrítica, que sólo permite el paso, aun de las ideas más luminosas, a través del filtro severo impuesto por la cultura y por el respeto profundo a las opiniones ajenas; la elegancia con que han de ser formulados en el propio espíritu, antes que expresados con imágenes verbales, nuestros pensamientos; el entusiasmo con que hemos de exponer, sostener y defender nuestros convencimientos; la actitud y el gesto de cordialidad previa con que son acogidas ideas, sugerencias, avances, costumbres, modos, hechos y hombres, cualquiera que sea su procedencia, su origen o su tendencia, envuelto todo ello en un recatado recelo por conservar como en un sagrado recinto las más puras esencias y las formas más limpias del espíritu nacional en su tradición histórica, en su paisaje, en sus expresiones, en el molde típico que ha de otorgar a todos los elementos y materiales que en él se vierten y se funden, la emoción única insustituible de la sensibilidad ancestral que nos hace órganos de una compleja y eterna vida colectiva.

Estas cualidades, estos rasgos y caracteres espirituales adquieren en Marañón singular relieve, en virtud de una intensa vida interior,

que a todos deja adivinar una reserva potencial de energía, de inteligencia y de trabajo, ya preparada en máxima tensión para un máximo rendimiento en una continuidad ininterrumpida de nobles esfuerzos, cuyos resultados en el porvenir están afianzados por la admirable labor llevada a cabo en el pasado (1).

Recordemos tan sólo, aunque resulte innecesario para la mayoría

(1) He aquí la lista de los trabajos y publicaciones de Marañón:

1) ESTUDIOS CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES SOBRE LAS SECRECIONES INTERNAS

LIBROS

Investigaciones anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre. (Estudio anatómico e histológico de la región tiroidea de 180 cadáveres.)—Un volumen. Madrid, 1911.

La doctrina de las secreciones internas. Su significación biológica y su aplicación a la Patología.—Un volumen. Madrid, 1915. Agotado. En preparación la segunda edición.

Enfermedades de las glándulas de secreción interna. (Endocrinología.)—Tomo III del *Manual de Medicina interna*, publicado bajo la dirección de T. Hernando y G. Marañón.—Madrid, 1916.

La edad crítica. (Estudio biológico y clínico.)—Un volumen. Madrid, 1919.

Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición.—Tercera edición. Un volumen. Madrid, 1920.

Nuevas orientaciones sobre la patogenia y el tratamiento de la diabetes insípida.—Madrid, 1920.

MONOGRAFÍAS

Insuficiencia pluriglandular endocrina. (Síndrome de Addison, atrofia testicular, síntomas gigante-acromegálicos.)—Revista Clínica de Madrid, 1909, II.

Enfermedad de Addison, síntomas nerviosos graves, muerte súbita. Tuberculosis suprarrenal, persistencia del timo.—Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas, 1910.

Observaciones sobre la patogenia de la enfermedad de Addison.—Revista Clínica de Madrid, 1910.

La palpación profunda del tiroides en estado normal y patológico.—Revista Clínica de Madrid, 1911.

Acción midriática de algunos líquidos del organismo.—Revista Clínica de Madrid, 1911.

El glucógeno del tiroides.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

Los glóbulos blancos en el hipertiroidismo. Valor y significación de la fórmula de Kocher en el bocio exoftálmico.—Madrid, 1911.

Sobre el equilibrio leucocitario y otras propiedades de la sangre en la enfermedad de Addison.—Revista Médica Española, 1911.

El estado tímico-linfático, la fórmula de Kocher y las enfermedades endocrinas.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

Lesiones de la hipófisis en un caso de obesidad e hipoplasia genital (síndrome de Frölich).—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

de los aquí reunidos, sus primeros trabajos sobre *Anatomía e histología de los corpúsculos paratiroides*, cuyos resultados se apreciarán en su justo valor con sólo reproducir las palabras que, en el *Tratado de Endocrinología*, de Pende, dan comienzo al estudio morfológico del tejido paratiroideo del hombre y de los animales. Escribe el ilustre patólogo italiano (pág. 560, t. I, edic. 1920): «Un eccellente

Sobre la acción midriática del tiroides y del suero de los basedowianos.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

Observaciones sobre la acción de la adrenalina en el hombre.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

Observaciones sobre la glucosuria adrenalínica en el hombre.—Comunicación al Congreso de Granada para el Progreso de las Ciencias, 1911.

Los sistemas nerviosos de la vida vegetativa (simpático y autónomo) en clínica. Su relación con la Endocrinología.—Revista Clínica de Madrid, 1911.

Significación de las lesiones paratiroides en la parálisis agitante.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

Estado actual de los conocimientos anatómicos, fisiológicos y clínicos sobre las glándulas paratiroides.—Revista Clínica de Madrid, 1911-1912.

Paratiroides retroesternal en el hombre.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

La adrenalina como antídoto de la estricnina. Una hipótesis para explicar el mecanismo de la muerte por algunas causas convulsivantes (en colaboración con J. M. Sacristán).—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

Agotamiento cromafino en un caso de síndrome suprarreno-vascular.—Revista Clínica de Madrid, 1912.

La adrenalina de la sangre en el cansancio muscular. (Nota preliminar.)—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1912.

Nuevas observaciones sobre el comportamiento de las sustancias midriáticas de la sangre en el cansancio muscular.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1912.

Contribución al estudio de los síndromes pluriglandulares.—Revista Clínica de Madrid, 1912.

Significación de la linfocitosis en las afecciones endocrinas.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1912.

La sangre en un caso de tiroidismo terapéutico.—Revista Clínica de Madrid, 1912.

Sobre la acción protectora de diferentes extractos de órganos contra la estricnina.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1912.

Nota sobre la acción hemolítica de los extractos de bazo y de otros órganos.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1912.

Sobre la semiología y patogenia de la delgadez y el enflaquecimiento.—Revista Clínica de Madrid, 1913.

Enfermedad de Basedow, seguida de mixedema.—Comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica de Madrid, 1913.

Sobre la acción antihemolítica de los extractos de suprarrenal.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1913.

Comportamiento de las sustancias midriáticas del suero sanguíneo en los basedowianos simpaticotónicos y vagotónicos.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1913.

e minutissimo studio anatomico delle paratiroidi umane è stato fatto, negli ultimi tempi, da Marañon, al cui lavoro rimandiamo il lettore, per tutti i dettagli di Anatomia macroscópica e microscópica di queste ghiandole.» Recordemos luego las investigaciones sobre la fórmula leucocitaria en los estados endocrinos, en particular, del grupo simpaticotónico (hipertiroidismo, hipersuprarrenalismo), que, como Bor-

Sobre la acción anticonvulsivante de diversas hormonas.—Comunicación al Congreso de Madrid para el Progreso de las Ciencias, 1913.

Un caso de cretinismo esporádico.—Revista Clínica de Madrid, 1913.

La herencia en Endocrinología.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1913.

Sobre el aumento de peso determinado por el extracto tiroideo.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1914.

Hyperchlorhidrie et hyperthyroidisme.—Revue de Médecine, 1914.

Nota preliminar sobre un síndrome apendicular relacionado con las secreciones internas (en colaboración con el Dr. Ortiz de la Torre).—Comunicación a la Real Academia de Medicina de Madrid, 1914.

Influencia de la función hipofisaria sobre la glucosuria adrenalínica.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1914.

El sistema endocrino en Cirugía.—Lección dada a los alumnos de Patología quirúrgica del Dr. Cardenal. Curso 1914-15.

Un caso de insuficiencia hipofisaria (en colaboración con G. R. Lafora).—Revista Clínica de Madrid, 1915.

Un caso de hipertiroidismo agudo.—Comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica de Madrid, 1915.

Glucosuria adrenalínica por ingestión.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1915.

Estudio radiológico del cráneo de dos gigantes.—Comunicación al Congreso de Valladolid para el Progreso de las Ciencias, 1915.

Observaciones sobre el exoftalmos experimental.—Comunicación al Congreso de Valladolid para el Progreso de las Ciencias, 1915.

Eunucoidismo de tipo femenino.—Comunicación a la Sociedad Española de Especialistas del pecho. Noviembre, 1916.

Nota preliminar acerca de la acción de diversos extractos de órganos sobre el metabolismo hidrocarbonado.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1915.

La muerte súbita de origen endocrino.—Lección explicada a los alumnos de Medicina legal del Dr. Maestre. Curso 1915-16.

Glucosuria e hipertiroidismo (en colaboración con Rosique).—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1916.

Contribución al estudio de la intervención del tiroides en la patogenia de la glucosuria (en colaboración con A. Rosique).—Murcia Médica, 1916.

Glucemia e hiperglucemia adrenalínica en la paloma (en colaboración con A. Rosique).—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1916.

El reflejo oculocardíaco en el hipertiroidismo.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1916.

La linfocitosis en la enfermedad de Addison.—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1916.

Diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo.—Conferencia dada en el Instituto Rubio. Curso, 1916-17. Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas, 1917.

chardt, Buscaino, Pende y otros muchos reconocen, han llevado a una concepción nueva de tales estados hemáticos, interpretados por Marañón como resultados de una reacción general de los tejidos leucopoyéticos a las excitaciones de la actividad endocrina perturbada en su equilibrio hormonal, y no como un síntoma hipertiroideo conforme a la antigua concepción de Kocher. Renunciamos de momento a

Contribución clínica y experimental al conocimiento de la intervención de la hipófisis en la patogenia de la diabetes insípida.—Comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina de Madrid. Mayo, 1917.

Algunos puntos poco conocidos de la Endocrinología. (Influencia de las secreciones internas en el desarrollo morfológico y sexual. Secreciones internas y menopausia. Diabetes y secreciones internas.)—Cuatro conferencias dadas en la Sociedad de Biología de Barcelona. Abril, 1917.

Contribución clínica y experimental al estudio de la acción de la hipófisis sobre la diuresis.—Boletín de la Sociedad de Biología de Barcelona. Abril, 1917.

Clínica de la insuficiencia ovárica.—Conferencia dada en el Ateneo de alumnos internos de San Carlos, 1917 (publicada en la Revista Española de Ginecología y Obstetricia. Abril, 1917).

Significación de la Endocrinología en la Medicina interna.—Conferencia dada en el Curso de ampliación de estudios organizado por la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, Enero, 1918.

Lésion traumatique de l'hypophyse (en colaboración con J. Pintos).—Nouv. Iconographie de la Salpêtrière, 1917.

La insuficiencia suprarrenal en los procesos infecciosos (en colaboración con A. Duque).—Comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica Española, 1917-18.

Un caso mortal de obesidad.—Comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina. Abril, 1919.

Lesiones endocrinas en un caso de obesidad colosal.—Boletín de la Sociedad Española de Biología. Mayo, 1918.

Contribución al estudio de la diabetes insípida.—Real Academia Nacional de Medicina. Mayo, 1918.

Valor práctico de la opoterapia.—Ponencia en el primer Congreso español de Medicina. Madrid, Abril, 1919.

Les variations de la glycémie chez les aviateurs.—Comptes rendues de la Société de Biologie de Paris. Junio, 1919.

Papel del líquido cefalorraquídeo en la patogenia de la diabetes insípida (en colaboración con P. Gutiérrez).—Siglo Médico, 1919.

Un síntoma muy frecuente del hipertiroidismo.—Revista Española de Medicina y Cirugía (Barcelona), 1919.

Un caso de lipodistrofia progresiva.—Archivos de Neurobiología, 1920.

Un cas d'obésité mortal avec autopsie (en colaboración con E. Bonilla).—Revue Neurologique. París, Septiembre, 1920.

Enfermedades del aparato circulatorio y glándulas de secreción interna.—Conferencia en el curso de Cardiología organizado por los doctores Mut y Calandre. Abril, 1921.

Un caso de infantilismo hipofisario (en colaboración con Solanilla).—Archivos españoles de Pediatría. Septiembre, 1921.

Diabetes insipidus as à hypopituitary syndrome.—Endocrinology. March, 1921.

comentar la importancia extraordinaria que han adquirido estos estudios en relación con las hemopatías en general, y, en particular, con aquel grupo de enfermedades de la sangre que demuestra con mayor evidencia la íntima conexión etiológica entre los trastornos de las glándulas de secreción interna y las alteraciones de los tejidos

El hipertiroidismo climatérico.—Lérida, 1921.

Sobre la mano hipogenital.—Siglo Médico, Julio, 1921.

Hypertonie und Zuckerkrankheit.—Central. f. innere Medizin. Marzo, 1922.

2) ESTUDIOS SOBRE INFECCIONES Y EPIDEMIOLOGÍA

La reacción de Noguchi en la sífilis (en colaboración con M. Gayarre).—Revista Clínica de Madrid, 1909, I.

La reacción de Wassermann (en colaboración con Gayarre).—Revista Clínica de Madrid, 1909, I.

Suero diagnóstico de los quistes hidatídicos.—Revista Clínica de Madrid, 1910, II.

La Quimioterapia moderna, según Ehrlich. Tratamiento de la sífilis por el 606.—Un volumen. Madrid, 1910 (agotado).

La reacción de la meiostagmina en la sífilis (en colaboración con Gayarre).—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

La viscosidad de la sangre en la viruela, en el sarampión y en el tifus exantemático (en colaboración con J. M. Sacristán).—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1911.

Acción del arsenobenzol en las enfermedades no sífilíticas.—Revista Clínica de Madrid, 1911, I.

Valor del análisis de la sangre para el diagnóstico de la viruela (en colaboración con J. Mendivil).—Revista Clínica de Madrid, 1911, I.

Un caso raro de tifus ambulatorio.—Revista Clínica de Madrid, 1911, I.

El tifus abdominal en Madrid.—Comunicación a la Real Academia de Medicina, 1912.

La meningitis cerebroespinal contagiosa en España (en colaboración con R. Falcó).—Revista Clínica de Madrid, 1913, I.

Diagnóstico de la meningitis cerebroespinal.—Conferencia dada en el Ateneo de internos del Hospital general, 1912-13.

Sobre la mononucleosis de la viruela.—Boletín de la Sociedad Española de Biología. Noviembre, 1913.

El ciclo de la colesterinemia en la viruela (en colaboración con P. Varillas).—Boletín de la Sociedad Española de Biología, 1914.

Consideraciones sobre la pasada epidemia de escarlatina.—Comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica de Madrid. Enero, 1915.

Una epidemia de tifus exantemático.—Siglo Médico, 1917.

Un caso de meningitis tifoidea (en colaboración con Cordero).—Comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica de Madrid, 1917-18.

Monografías: Viruela, varicela, procesos tifoideos, septicemias, erisipela, reumatismo articular agudo, meningitis cerebroespinal, parotiditis epidémica, tétanos, actinonemiasis y fiebre aftosa, en el *Manual de Medicina interna*, dirigido por T. Hernando y G. Marañón.—Madrid, 1920.

Nota sobre una epidemia de erisipela médica.—Comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina, 1918.

hematopoyéticos, del plasma y de las paredes vasculares: el grupo de las hemodistrofias. El estudio de la hiperclorhidria en el hipertiroidismo; el hallazgo y la descripción de la reacción emotiva a la acción de la adrenalina, fenómeno por vez primera puesto de relieve por nuestro nuevo compañero, y que será fuente de otras interesantísimas pesquisas experimentales sobre la intervención de los factores viscerales de la emoción; las investigaciones acerca de la diabetes insípida de origen hipofisario, y, por fin, las finas observaciones clínicas, guiadas por una aguda penetración psicológica, en torno de la *edad crítica* en la mujer y en el hombre, constituyen, a más de gran número de trabajos y publicaciones no menos apreciables, una aportación personal de singularísimo mérito al progreso de la Medicina y de la Biología.

* * *

Prescindiendo del supremo interés que ofrece en la fisiopatología humana la Endocrinología, su estudio y el conocimiento cada día

Informe sobre la identidad de la gripe de 1918 en Francia y en España (en colaboración con G. Pittaluga y A. R. Falcó).—Madrid, 1918.

La reacción de Félix-Weil en el tifus exantemático.—Comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina, 1919.

La represión de la mendicidad.—Siglo Médico, 1919.

La encefalitis letárgica.—Conferencia dada en el Hospital General de Madrid. Marzo, 1920.

Nuevos casos de encefalitis letárgica.—Comunicaciones a la Real Academia de Medicina. Abril, 1920.

Sur l'encephalite épidémique en Espagne.—Revue de Médecine, 1920.

La dietética de la fiebre tifoidea.—Comunicación a la Real Academia de Medicina. Junio, 1920.

Más sobre la dietética de la fiebre tifoidea.—Archivos de Medicina, Cirugía y especialidades. Febrero, 1921.

Estado actual de la dietética de la fiebre tifoidea.—Conferencia en el Instituto Médico-Valenciano. Abril, 1921.

Algunas palabras sobre la dietética de la fiebre tifoidea.—Unión Médica. Agosto, 1921.

Papel del médico práctico en la lucha antiinfecciosa.—Conferencia dada en Santander. Agosto, 1920.

Dos casos de meningococemia (en colaboración con E. Carrasco).—La Medicina Ibero, núm. 169, 1921.

El hipo epidémico.—Unión Médica. Octubre, 1921.

3) OTROS TRABAJOS DE MEDICINA Y BIOLOGÍA

Nefritis y adherencia externa del pericardio.—Revista Clínica de Madrid, 1909, I.

La retracción del corazón a la percusión (signo de Abram).—Revista Clínica de Madrid, 1909, I.

Dos casos de aneurisma del corazón.—Revista Clínica de Madrid, 1909, II.

La viscosidad de los líquidos del organismo (en colaboración con J. M. Sacristán).—Revista Clínica de Madrid, 1911, II.

más fino, más exacto, de las actividades celulares de las glándulas de secreción interna y de su enorme influencia sobre los procesos anabólicos y catabólicos de la nutrición, sobre el crecimiento, sobre la vida sexual, sobre la emoción, sobre el equilibrio del sistema nervioso, sobre la actividad de los demás parénquimas y sobre las células germinativas en que han de fijarse por herencia los caracteres específicos y familiares, sugieren una larga serie de problemas de Biología general, con los cuales el estudio de la Endocrinología se halla íntimamente enlazado. A la resolución de estos problemas, o, cuando menos, a su planteamiento adecuado y a la definición de algunos de sus factores esenciales, habrán contribuido en gran medida, con una aportación empírica en apariencia, y, en realidad, de un extraordinario valor científico, las agudas y diligentes observaciones de los clínicos, que, como ha dicho con gran acierto Marañón, han cons-

Sobre el valor de la reacción de Meyer en Clínica (en colaboración con S. Corvora).—Revista Clínica de Madrid, 1911, I.

Sobre la reacción de Meyer. Réplica a una nota del Dr. Sánchez Mosquera.—Revista Clínica de Madrid, 1911, I.

La viscosidad de la sangre humana en varios estados patológicos (en colaboración con J. M. Sacristán).—Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas, 1911.

Un caso extraordinario de calcificación arterial.—Comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica. Diciembre, 1911.

Un caso de gota mutilante. Acción del atofan.—Comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica, 1913.

Les études médicales en Espagne.—L'Espagne. Enero, 1914.

Accidentes producidos por el atofan.—Comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica, 1914.

Enfermedades de las glándulas salivares (en colaboración con T. Hernando).—Tomo I del *Manual de Medicina interna*, dirigido por H. y M. Madrid, 1916.

Obesidad y delgadez.—Tomo III del *Manual de Medicina interna*, dirigido por T. Hernando y G. Marañón. Madrid, 1916.

Feminismo y Biología.—Conferencia dada en la Sociedad Económica de Amigos del País, de Sevilla. Febrero, 1920. Madrid, 1920.

Elogio médico de la Sierra de Gredos.—Capítulo del libro *Yuste y la Sierra de Gredos*, publicado por la Comisaría Regia del Turismo. Madrid, 1920.

4) ENSAYOS SOBRE LA EMOCIÓN

La Emoción.—Voluntad. Marzo, 1920.

La reacción emotiva de la adrenalina.—Medicina Ibero. Septiembre, 1920.

Nuevos puntos de vista sobre el mecanismo de la Emoción.—Conferencia dada en el Ateneo de Madrid. Diciembre, 1920.

Breve ensayo sobre la edad y la Emoción.—Conferencia dada en la Universidad de Salamanca. Marzo, 1921.

La teoría neuro-humoral de la Emoción.—Conferencia dada en la Universidad de Valencia. Abril, 1921.

Le facteur émotionnel dans la pathogenie des états hyperthyroïdiens.—Annales de Médecine. Paris, 1921, núm. 2.

truído, con materiales extremadamente difíciles de reunir, los cimientos y las recias paredes de un edificio cuya expresión arquitectónica, merced a los fisiólogos, constituye la doctrina de la Endocrinología normal y patológica.

Entre estos problemas de Biología general hay algunos sobre los cuales yo quisiera insistir brevemente, y que, desde hace tiempo, me han interesado sobremanera, por distintos motivos. Me refiero, en primer lugar a *las relaciones entre las hormonas y las vitaminas*; en segundo lugar, a *los límites anatomofisiológicos del tejido endocrino*, o mejor dicho, de los tejidos dotados de actividades endocrinas; finalmente, a *la intervención del equilibrio o desequilibrio endocrino en la fijación de los caracteres bioquímicos y morfogenéticos del individuo, por medio del plasma germinativo, como condición y fundamento de la herencia de caracteres adquiridos*.

Las tres cuestiones han sido tocadas magistralmente por nuestro nuevo compañero.

El problema de las relaciones entre las vitaminas y los productos de la actividad de las glándulas de secreción interna puede, en uno de sus aspectos más interesantes, formularse de esta manera:

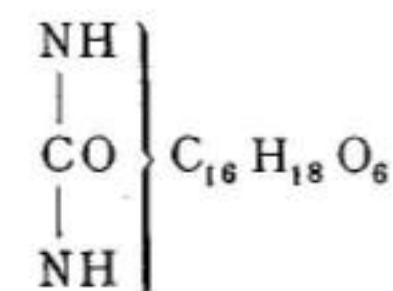
¿Es el organismo capaz de elaborar la síntesis de las hormonas con cualquiera de los materiales ingeridos y desintegrados durante el proceso nutritivo, a partir de los tres grupos primarios de las albúminas, de las grasas y de los hidratos de carbono, a más de las sales? O bien, ¿necesita agrupaciones moleculares preformadas, quizá procedentes, como los aminoácidos, de las albúminas de otros seres vivos, bien vegetales, bien animales, e identificables, al parecer, con los «materiales accesorios» a los cuales Casimiro Funk dió, en el año 1914, el nombre comprensivo de *Vitaminas*?

* * *

Los trabajos de Funk han sido sometidos durante estos últimos años a una crítica severa. No podemos afirmar, ciertamente, que el problema de la constitución bioquímica de las llamadas vitaminas esté resuelto. Pero, en cambio, hállase definitivamente confirmado el punto de vista fisiológico, que, a partir de las primeras investigaciones de Eijkmann sobre la polineuritis por carencia, hasta las de Holst y Frölich sobre el escorbuto, planteaba la cuestión de la existencia de un factor alimenticio indispensable para el crecimiento y para el desarrollo normal de la vida, independiente de las cantidades de proteínas, de hidratos de carbono y de grasas ingeridas.

Casimiro Funk logró aislar de la cáscara del arroz una base pirimídica que funde a 233°, y que posee la propiedad de curar los

accidentes nerviosos de la polineuritis beribérica experimental. Trátase, al parecer, de un compuesto definido, cuya fórmula es



y que presenta las reacciones de los cuerpos alcalóidicos. Es precipitable con el ácido fosfotúngstico y por otros reactivos de los alcaloides.

Los trabajos posteriores de Roberto Williams, de Seidell, de Voegtlin y otros tienden a demostrar que las vitaminas, o, por lo menos, algunas sustancias identificables por sus acciones terapéuticas con las vitaminas, se hallan dotadas al propio tiempo de acciones tóxicas cuando se administran en dosis excesivas.

Lumière ha insistido recientemente sobre la semejanza extraordinaria entre estos cuerpos vitamínicos y los alcaloides, los cuales, como es sabido, ejercen especialmente su acción por medio de excitaciones específicas sobre las glándulas de secreción interna. Estas sustancias, de tipo alcaloide, no ejercen acción favorable sobre el crecimiento de los vegetales. La necesidad de factores accesorios o complementarios para el crecimiento y el equilibrio energético y plástico de los vegetales ha sido estudiada en estos últimos años, sobre todo por Bottomley, quien dió el nombre de auximones a estas sustancias, comparables con las vitaminas, en lo que atañe a los animales (1). Sin embargo, los trabajos recientes de Lumière parecen demostrar en modo terminante que vitaminas y auximones no son en modo alguno indispensables al crecimiento y a la nutrición de los vegetales, confirmándose de este modo, por una vía indirecta, la capacidad de síntesis orgánicas de que se hallan dotados los organismos vegetales respecto a los animales, los cuales necesitan alimentarse, por lo menos en parte, de materiales albuminoideos preformados (2).

Los trabajos de Abderhalden y de su escuela (3) han contribuido

(1) W. B. Bottomley, *Some accessory factors on plant growth and nutrition*, Proc. R. Soc. London Biol. Sciences, 1914, págs. 237 a 240.

(2) A. Lumière, *Influence des vitamines et des auximones sur la croissance des végétaux*, Ann. Inst. Pasteur, enero, 1921.

(3) Véanse estos trabajos en Zeitschr. f. physiolog. Chem., 1905-1912. Son de gran interés también los estudios de Mendel, *Theorien des Eiweissstoffwechsels nebst einigen praktischen Konsequenzen derselben*, Ergebn. d. Physiol., 1911; el libro de Chittenden, *Physiological Economy in Nutrition*, 1905, y el de H. C. Sherman, *Chemistry of Food and Nutrition*, New York, 1918, Mac Millan C.º, edit.

considerablemente a aclarar el problema del metabolismo de las albúminas en el organismo humano, y una exposición completa, estrictamente científica, de esta cuestión, en sus relaciones con las vitaminas, puede hallarse en el excelente Tratado de Química fisiológica de Mathews (1).

Las investigaciones de Osborn y Mendel, Hopkins y Willcock, de Totain, de Abderhalden, Einbeck, Hopkins y Ackroyd y muchos otros han establecido la importancia fundamental del contenido en aminoácidos de las sustancias albuminoideas. Entre estos aminoácidos hay algunos, como el triptófano, la lisina, la cistina, la arginina y la histidina, que deben considerarse como indispensables para asegurar un crecimiento normal y un entretenimiento plástico y energético del organismo humano. He aquí por qué el concepto cuantitativo en la ración albuminoidea ha perdido casi enteramente su valor, y debe ser sustituido por un criterio cualitativo.

Las experiencias de Hopkins y Willcock dejaron sentado en modo definitivo que la ausencia de triptófano, y, probablemente, de la lisina y la cistina, acarrea la muerte de los animales alimentados con un régimen privado de esas sustancias, por ejemplo, con la ceína del maíz. En efecto: el proceso hidrolítico de la ceína produce casi exclusivamente arginina, histidina, ácido glutámico, fenilalanina, prolina y ácido aspártico; no se forma ni glicocola ni tirosina ni triptófano. Por el solo hecho de añadir triptófano al nutrimento de los animales de experimentación (ratones), estos últimos, que sucumbían alrededor del dieciseisavo día cuando eran sometidos a un régimen artificial que no contenía otra sustancia albuminoidea más que la ceína, mejoraban notablemente y alcanzaban una época mucho más adelantada de su desarrollo.

Los materiales vitamínicos extraídos de la levadura de cerveza, dotados de propiedades *neurotropas* muy acentuadas (del grupo de las antiberibéricas), corresponden también, al parecer, a los ácidos aminados peculiares del metabolismo celular del *Saccharomyces*.

Los trabajos recientes de Pierre Thomas (2) sobre las proteínas de la levadura de cerveza han demostrado la presencia en las células de *Saccharomyces* en proporciones considerables, de una *fosfoproteína*, llamada por Thomas *zymocaseína* por sus afinidades con la albúmina de la leche, y de una albúmina propiamente dicha, la *cerevisina*, las cuales contienen histidina, arginina y lisina, sobre

todo, grandes cantidades de este último cuerpo, y producen también, por hidrólisis, gran cantidad de triptófano (1,51 por 100 de la *zymocaseína*; 2,28 por 100 de la *cerevisina*). Se trata, por tanto, de materiales proteicos que encierran proporciones crecidas de los más importantes entre los aminoácidos, muy en particular el más interesante de los ácidos monoaminados, esto es, el triptófano, que se consideran hoy día por una numerosa escuela de fisiólogos y químicos como los soportes verdaderos, indispensables, de la actividad sintética de las células animales, y que algunos estiman como idénticos en sus acciones anabólicas a las llamadas vitaminas de Funk.

En los animales alimentados con materiales que carecen de algunos de los factores accesorios, esto es, de las vitaminas, en el sentido de Funk, se ha observado durante la época del crecimiento una desaparición precoz del timo y, en algunos casos, una atrofia muy acentuada de la hipófisis, del cuerpo tiroides y de las glándulas genitales. Los observadores que han puesto de relieve estos hechos se han preguntado desde hace tiempo si las vitaminas no actuarían acaso en forma de hormonas exógenas, probablemente en cualidad de materiales indispensables para la formación de las moléculas de los hormonas propiamente dichos, por parte de los tejidos endocrinos (1).

He aquí, expresada con sus mismas palabras—que son del año 1913—, cuál era ya entonces la opinión de Funk acerca del origen de los trastornos nerviosos y distróficos de los animales sometidos a régimen de carencia (avitaminosis experimental) y, probablemente, de los enfermos de beri-beri.

«El organismo posee siempre un resto, un sobrante de vitaminas en sus propios tejidos; vitaminas procedentes de su régimen normal anterior.

»En el régimen de carencia, este resto es empleado, y se consume, por las necesidades del metabolismo. El animal le toma, sin duda, primero en los músculos, por ejemplo, cuyo papel fisiológico absoluto es menos importante. Cuando ha dado fin a esta reserva, extrae la sustancia de otros órganos. Cuando el animal no encuentra nada más a su disposición, recurre al sistema nervioso central, que contiene buena cantidad de vitamina, como ya he demostrado, y a los nervios periféricos. Pero parece que es precisamente en estos órganos en los que juega un gran papel la vitamina. Entonces sobrevie-

(1) Albert P. Mathews, *Physiological Chemistry* (A text-book and Manual for Students), London, Baillière, Tindall & Cox, editor, 1916.

(2) Ann. Inst. Pasteur. Enero, 1921.

(1) Véanse los trabajos de Mac Collum, Davis, Simmonds, Pitz (Journ. Biol. Chem., 1914-1918); Mendel, Osborne, Robertson, Pearl, etc. (ibidem, y Amer Journ. of Médic. Sc., 1917).

nen los síntomas característicos del beri-beri y de la polineuritis. En efecto: encontramos en el sistema nervioso, en estos casos, fenómenos degenerativos que no faltan nunca. Sabemos, por otro lado, que la vitamina se encuentra localizada sobre todo en los órganos conocidos por ser ricos en lipoides. Biológicamente, al menos, si no químicamente, la vitamina se encuentra asociada a los lipoides. El hecho de que los animales caigan enfermos después de un lapso de tiempo más o menos largo encuentra, quizá, su explicación por el grado de vitaminas almacenado en los órganos. Soy también del parecer de que la vitamina sirve de substancia fundamental para la elaboración de otros productos: hormonas, fermentos y secreciones de las glándulas endocrinas.»

Tres argumentos principales tienden, por tanto, a demostrar la afinidad entre las hormonas y los materiales accesorios de la alimentación, que seguiremos indicando con el nombre de vitaminas:

En primer lugar, la semejanza de los síndromes avitaminósicos y de ciertos síndromes endocrinos; en segundo lugar, la semejanza de acción en los ensayos experimentales entre hormonas y vitaminas; en tercer lugar, la semejanza de constitución química entre estas substancias, que, a su vez, las acerca extraordinariamente a los alcaloides, como han demostrado numerosas y recientes investigaciones.

En lo que atañe al aspecto clínico de la cuestión, ya tratado por Maraño en su discurso, no hay para qué insistir, como no sea para poner de relieve la frecuencia de la asociación patogénica de una carencia alimenticia (avitaminosis) y de un trastorno previo, a veces insignificante o inapreciable, de la actividad endocrina, que podríamos designar desde ahora en adelante con el nombre genérico de *dishormonia*. Avitaminosis y dishormonia son, por tanto, factores recíprocamente indispensables para la producción de un grupo de síndromes clínicos, entre los cuales, algunos han sido descritos hasta ahora como avitaminosis puras, y otros como trastornos endocrinos puros.

No se niega, en efecto, que una alimentación privada de vitaminas conduzca fatalmente, cuando la acción de esta alimentación es prolongada, cualquiera que sea la condición orgánica previa, a un síndrome degenerativo del tipo del escorbuto o del tipo del beri-beri o de un tipo intermedio, aunque fuerza es confesar que una prueba absoluta y definitiva de que en todos los casos los organismos sometidos a estas dietas lleguen fatalmente a presentar el síndrome avitaminósico no existe. Pero, en cambio, lo que sí afirmo y puede sostenerse con pruebas fehacientes es que, en un grupo de organismos sometidos a la acción de una dieta que carezca de vita-

minas, algunos presentan precozmente los síntomas consecutivos a la carencia de estos materiales accesorios de la alimentación, otros resisten mucho más tiempo y en otros, por fin, no se logra hasta llegar a límites extremos de carencia la menor alteración, ni siquiera cuando se trata de períodos de tan exquisita sensibilidad como son los períodos del desarrollo y del crecimiento frente a las necesidades plásticas del organismo joven. Así ocurre, por ejemplo, con la enfermedad de Barlow o escorbuto de los niños de pecho. Las investigaciones, por desgracia, muy numerosas, que se han hecho durante los años de la guerra europea y estos primeros de la post-guerra, principalmente, en los Imperios Centrales, en los niños sometidos a una alimentación artificial, sin leche fresca, demuestran la extrema sensibilidad del organismo infantil frente a la carencia de substancias alimenticias, que seguiremos indicando con el nombre de vitaminas, aun haciendo las reservas que acerca del significado exacto de este nombre hacen todos los fisiólogos contemporáneos; pero demuestran, al propio tiempo, que existe un factor endógeno, una predisposición en virtud de la cual ciertos niños manifiestan los síntomas del proceso avitaminósico, y otros, sometidos a las mismas causas, o no lo demuestran, o solamente lo demuestran muy tardíamente.

La existencia de un factor endógeno congénito, demostrable además por un conjunto de alteraciones, principalmente de orden hematológico y serológico, justifica la inclusión de estos síntomas escorbúticos en el grupo de las hemodistrofias, puesto que, en cierto modo, la carencia de vitaminas en la alimentación representa tan sólo el reactivo revelador de la alteración intrínseca endógena del organismo, la cual, a su vez, está ligada hereditariamente con una alteración bioquímica del equilibrio endocrino.

Lo mismo puede decirse, en otro orden de lesiones, del raquitismo y de la espasmofilia, sobre todo esta última, evidentemente ligada con las alteraciones endógenas del aparato paratiroideo, y, sin embargo, con toda evidencia, susceptible de ser determinada artificialmente, por lo menos, en cierto grado, mediante una alimentación especial o por la carencia de ciertos materiales en el alimento. Otro de los problemas más interesantes a este propósito es el del bocio y del cretinismo endémico, procesos que pueden considerarse como alteraciones hereditarias del metabolismo tiroideo, causadas por herencia de caracteres adquiridos; esto es, como desviación primitivamente bioquímica y secundariamente morfológica del tipo específico humano, a consecuencia de alteraciones iniciales debidas a la carencia de materiales alimenticios imprescindibles para que el organismo

mantenga íntegro el equilibrio hormonal, y, por tanto, también el equilibrio morfogenético.

El estudio del cretinismo endémico ofrece extraordinario interés en España, donde existen extensas zonas de territorio ocupadas por poblaciones afectadas por esta enfermedad. Debemos congratularnos de que, recientemente, la Inspección General de Sanidad haya delegado en dos personas de singular competencia: Marañón y Goyanes, el estudio etiológico, clínico y epidemiológico de este problema, a cuya resolución han intentado contribuir en estos últimos veinte años gran número de estudiosos, sobre todo, en las regiones alpinas de Italia y Suiza, sin acertar todavía a enfocar el problema exactamente en la dirección que vislumbró hace tiempo Marañón, y en la cual yo he insistido reiteradamente, por ejemplo, en el capítulo de *Enfermedades por carencia* del Tratado de Medicina Interna de Marañón y Hernando, a saber: en las relaciones íntimas que existen entre ciertas vitaminas y las hormonas tiroideas.

En términos generales, la semejanza de acción que experimentalmente puede demostrarse entre las vitaminas, en particular los llamados «factores alimenticios del crecimiento» y algunos productos de la actividad endocrina, es extraordinaria. Recordaremos tan sólo los estudios de Mac Collum y Davis, los de Osborne y Mendel, los de Goetsch, de Pearl, de Robertson sobre las hormonas de la hipófisis en el crecimiento; los de gran número de observadores, entre ellos los recientes de Kahn, de Jarisch, acerca de la acción de extractos de glándula tiroides y de timo sobre los renacuajos; y de otros muchos sobre el crecimiento de distintos animales. Ofrecen singular interés los trabajos de Abelin (1), que parecen demostrar una acción sumamente parecida, en algunos casos idéntica a la que ejercen los extractos de tiroides sobre el desarrollo de las larvas de ranas, y del axolotl, por parte de algunos compuestos orgánicos que contienen iodo, en particular las proteínas iodadas del tipo de la di-iodotirosina, cuya agrupación molecular fundamental hallase constituida por un aminoácido, la tirosina, o ácido oxifenil-a-amino-propiónico, de los más importantes entre los productos de la desintegración digestiva de las albúminas, y por ende también entre los materiales destinados a la asimilación anabólica y constructiva de los citoplasmas y de los tejidos. Los trabajos de estos últimos tiempos (1919-1922) de Abderhalden y su escuela (Abderhalden, Brammertz, Gellhorn, etc.) sobre

(1) J. Abelin, *Ueber d. Einfluss spezifisch gebauter Jodverbind. auf d. Metamorphose von Froschlär. und Axolotl* (Biochem. Zeitschrift, Berlin, 1921, t. CXVI, pág. 138).

los productos completamente hidrolizados de los tejidos endocrinos —productos a los cuales Abderhalden ha dado el nombre de *optonas*— tienden igualmente, aunque por otros caminos, a poner de relieve las agrupaciones moleculares fundamentales, cercanas, por su constitución, a los ácidos aminados, y que en cada glándula de secreción interna encierran, aun después del proceso de hidrólisis desintegrativa de sus complejos proteicos, la actividad específica del tejido endocrino.

Los trabajos experimentales de Mac Carrison, de Kellaway y otros (1), han demostrado la extremada sensibilidad de las cápsulas surrenales frente a un régimen alimenticio que carezca de vitaminas, en particular del grupo de las neurotropas (antineuríticas o anti-beribéricas); sensibilidad que se manifiesta en un primer período, y en gran medida, con una hiperactividad e hipertrofia de la medula suprarrenal, como si se tratara de una hiperfunción compensadora de la deficiencia de las hormonas exógenas.

Recordemos, por otra parte, la acción que ejercen ciertos aminoácidos, por ejemplo, el triptófano, sobre el organismo, comparable, en parte, a la acción de la adrenalina.

No olvidemos tampoco que la pelagra, que nosotros consideramos como una típica enfermedad por carencia, relacionada con el monofagismo maldico, por el cual se introducen en el organismo alimentos que carecen de ciertos aminoácidos, presenta un síndrome extraordinariamente parecido en algunos síntomas con las lesiones profundas de las cápsulas suprarrenales.

Más las relaciones entre las vitaminas y las hormonas adquieren extraordinario relieve cuando consideramos cuáles son los materiales alimenticios más ricos de vitaminas, cuáles son sus caracteres y cuáles las razones biológicas de este almacenamiento, de esta riqueza potencial de energías.

Aunque nos falten todavía muchas comprobaciones de carácter químico, ejerce, sin embargo, una gran sugestión la hipótesis, avalorada empíricamente por muchos datos, de que las sustancias del grupo de las vitaminas estén ligadas con los tejidos jóvenes, en pleno crecimiento o en potencialidad de crecimiento, como pasa con los embriones, y hasta que constituyan la condición *sine qua non* de todo crecimiento orgánico.

Substancias muy ricas en vitaminas son, en efecto: los huevos, los granos completos de los cereales, las legumbres; desde luego, la leche; los jugos de las frutas frescas, las naranjas, los limones; en menor grado, las cebollas, las patatas. Más la leche es el alimento

(1) Proc. Royal Soc., Londres, 1920, 91, 103, y 1921, 96, 6.

preparado por la Naturaleza para la alimentación del recién nacido: emulsión de grasa especial en una solución de galactosa—un hidrato de carbono—y de caseína—una sustancia proteica—con sales; especie de continuación del vitellus del huevo, rico en fermentos y en materiales peculiares, que una composición sintética—muchas veces intentada—no puede reproducir y que se pierden si la leche es sometida en cierto grado a las acciones físicas o químicas. Los huevos encierran el embrión mismo del animal (en el caso corriente, el embrión del pollo o de las aves de corral) rodeado por el vitellus y por las membranas, con sus materiales nutritivos, con su albumen, ricos todos en proteínas, en lecitinas, en lípidos fosforados, en vitaminas. Los granos de los cereales, las semillas de las legumbres—garbanzos, judías, lentejas, guisantes, etc.—, ¿son, acaso, otra cosa más que los embriones de estos vegetales, rodeados por sus complejos materiales nutritivos? Y los frutos todos, ¿no son esto mismo? Los bulbos de las cebollas, ¿no son acaso a modo de órganos de nutrición de la planta, directamente desarrollados desde las semillas y todavía constituidos por sus mismos materiales y casi diríamos que impregnados por sus propios aromas? Las patatas desempeñan esta misma función; representan, bajo otra forma, este mismo órgano, almacén de materiales nutritivos, capaz al propio tiempo de enérgicas actividades sintéticas a partir de los elementos que le ofrece el terreno.

Son de grandísimo interés a propósito de estas sustancias activadoras del crecimiento, las investigaciones de Osborne y Mendel (1), las de Hopkins y Neuville (2) y otros, acerca de la eficacia de limitadísimas cantidades de leche y hasta de manteca sola, extraída de la leche, añadidas a una dieta artificial o sintética, para provocar el crecimiento de los jóvenes animales de experimentación. Igualmente sugestivos son los ensayos de Carrel (3) acerca del crecimiento de los tejidos aislados en sueros frescos de animales. Si estos sueros, o, mejor, el plasma hemático completo, proceden de un animal adulto, las células del tejido aislado se mantienen vivas, pero no se reproducen. Si el plasma procede de la sangre de un animal muy joven, en pleno desarrollo, el tejido crece vigorosamente. Luego hay en el

(1) Véase Journal of Biolog. Chem., ts. XV, XVI y XVII, 1913-1914, páginas 311, 423 y 400, *The relation of growth to the chemical constituents of the diet*.

(2) Véase Journal of Physiol., t. XLIV, 1912, pág. 425, y Biochem. Journ., 1913, VII, pág. 97.

(3) Véase Journ. Amer. Méd. Ass., t. LV, pág. 32, 1911, *Artificial stimulation and inhibition of the growth of normal and sarcomatous tissues*.

organismo del animal joven alguna sustancia o una propiedad inherente a ciertas estructuras moleculares, que no existe o ha perdido su actividad en los organismos adultos, y que empuja, estimula, excita ciertas actividades celulares.

Las vitaminas de Casimiro Funk, *nutraminas* de Abderhalden, deben considerarse como materiales probablemente identificables o muy parecidos por sus caracteres bioquímicos a los ácidos aminados, imprescindibles para la construcción sintética de los protoplasmas y dotados, además, de propiedades específicas o de peculiar afinidad para la actividad celular de los diferentes tejidos y órganos. En este sentido, y en cuanto las vitaminas o nutraminas son indispensables a la actividad de los tejidos endocrinos, pueden indicarse también con el nombre, ya propuesto hace años, aunque en distinto sentido, por Pacchioni, de *prehormonas*. El ciclo vital se cumple, por tanto, en virtud de acciones y reacciones recíprocas entre las prehormonas introducidas del ambiente exterior, las hormonas reguladoras del equilibrio del medio interno, las gonohormonas fijadoras de las cualidades de este medio interno en las células de las glándulas sexuales (gonadas) y las harmozonas constructoras del equilibrio morfológico del embrión y del nuevo organismo.

• • •

Otro problema de extraordinario interés es el de los límites anatómofisiológicos del tejido endocrino, o, mejor dicho, de los tejidos dotados de actividades endocrinas. La sistematización de estas actividades, desde el punto de vista bioquímico, en órganos determinados, como el tiroides, las suprarrenales, la hipófisis, las glándulas sexuales, no excluye la existencia de una actividad potencial difusa, principalmente del *tejido adiposo*, del *tejido conectivo*, del *tejido linfóide* y del *tejido de la neuroglia*.

Si se tienen en cuenta las diferencias, a veces muy marcadas, en el comportamiento de las reservas de grasa durante los diversos procesos morbosos, se adquiere el convencimiento de que el metabolismo de la grasa es mucho más complejo de lo que esquemáticamente se ha creído, y obedece a factores más íntimos que los de las combustiones de compensación reguladas por la cantidad de los alimentos ingeridos y asimilados.

Bastará recordar, como ejemplo más demostrativo, y por las complejas relaciones de la glucemia y de la glucosuria con las reservas adiposas del organismo y con los órganos endocrinos reguladores del metabolismo de las grasas, el progresivo adelgazamiento de los diabé-

ticos, a pesar de la polifagia y polidipsia, sobre todo en los casos de lesiones precoces del páncreas, que, conforme a la doctrina de Pi y Suñer, interviene constantemente en la patogenia del proceso diabético. En nuestro entender, no se ha atribuído suficiente importancia, en las diversas teorías que intentan explicar esta patogenia (von Noorden, Falta, Porges, Allen, Minkowsky, Meyer, Carracido, etc.), a la capacidad de la célula adiposa, o, cuando menos, de algunos territorios de tejido adiposo, para la formación de los cuerpos grasos desde los hidratos de carbono. No es improbable que la hiperglucemia y la glucosuria, expresión de una falta de aprovechamiento de los hidratos de carbono para la asimilación, dependan precisamente, bajo la influencia primordial de las hormonas pancreáticas, y, en segundo término, de las alteradas correlaciones funcionales con las cápsulas suprarrenales, con el tiroides y con las glándulas sexuales, de la incapacidad para la transformación de las agrupaciones moleculares de los carbohidratos en agrupaciones de mayor potencial energético, aunque al fin y al cabo constituidas igualmente de átomos de carbono, de hidrógeno y de oxígeno, como son las grasas neutras, los ácidos grasos y algunos lipoides, como los esteroides, entre ellos la misma colestestina ($C_{27}H_{44}O$) (1).

Ya recuerda Pende que muchas células adiposas elaboran, como ha demostrado Ciaccio, lipoides muy semejantes a los de las glándulas endocrinas. Esta actividad específica es quizá más evidente, o se ejerce en un grado más acentuado, en ciertos territorios del tejido adiposo, ya designados por Cramer con el nombre de «glándula lipóide», o más propiamente «órgano adiposo glandular», que comprende la «glándula adiposa interescapular» de Bonnot, y las masas grasientas, muy vascularizadas, propias de la región peritiroidea, del cuello en general, de la axila, del mediastino, de la aorta torácica y abdominal, del riñón, etc.; formaciones quizá primarias, respecto al tejido adiposo subcutáneo o intramuscular, y derivadas, como hace observar Novoa Santos, de esbozos primitivos, respecto al desarrollo ontogénico, procedentes de células mesodérmicas en realidad bien poco distintas de las que constituyen el tejido conectivo en general.

En lo que atañe a los órganos linfoides, es un hecho indudable que presentan relaciones morfológicas y fisiopatológicas íntimas con las glándulas endocrinas.

Baste recordar la importancia de la hiperplasia de los órganos linfáticos en los principales síndromes endocrinos, como en la enferme-

(1) Véanse los trabajos de Ulzer y Klimont, Ubbelohde, Leathes, Bang, Bloor, Gies y Rosenbloom, Smedley y otros muchos.

dad de Addison, en la de Basedow, en la acromegalia, en el hipogonadismo.

Las pesquisas de Marfori, de su discípulo Chistoni, de Novoa Santos, tienden a demostrar la existencia de un principio que Marfori indica con el nombre de *linfoganglina*, que poseería acciones diametralmente opuestas a las de la adrenalina sobre el corazón, los vasos, las coronarias, la pupila y los músculos lisos en general.

Buen número de observadores admite una secreción interna del bazo, de tipo inhibitorio sobre la eritropoyesis medular. Una hiperfunción esplénica produciría, en tal caso, una hipoglobulia o eritropenia; una hipofunción esplénica determinaría una policitemia.

Pende recuerda a este propósito los trabajos de nuestro discípulo Jiménez Asúa sobre la intervención de la fibroadenia involutiva, característica del parénquima esplénico en la enfermedad de Banti, en la determinación de la anemia que acompaña a esta enfermedad, y las observaciones del mismo autor, confirmadas recientemente por otros, acerca de la coexistencia clínica de las esplenomegalias primitivas con otras anomalías endocrinas (genitales, por ejemplo).

La misma cuestión (Pende, I, 14) queda abierta a propósito de los elementos celulares diseminados en toda la mucosa gastrointestinal, bien estudiados en estos últimos tiempos por Ciaccio, por su discípulo Pavon y por Masson, y designados por aquél con el nombre de células enterocromafinas por sus afinidades para las sales de cromo.

Achúcarro puso una cuestión parecida, más sugestiva si cabe, por la elevada jerarquía del órgano, en cuanto atañe a la neuroglia, y los trabajos ulteriores de Del Río Hortega, de la escuela de Cajal y de otros investigadores extranjeros tienden a confirmar la genial intuición de nuestro malogrado compañero.

Más difícil es definir con exactitud los límites de la función endocrina del tejido conectivo. Parece indiscutible que debe hoy ya rechazarse por completo la interpretación del tejido conectivo como órgano de sostén.

La formación en el tejido conectivo de elementos celulares emigrantes y la actividad peculiar del conectivo perivascular, recientemente definida por los trabajos de Cesaris Demel en el proceso de la «endiapédesis», que consiste en la penetración de elementos celulares procedentes del conectivo perivascular al interior de los vasos; la formación de los monocitos, que nosotros consideramos como hemohistiocitos procedentes de células hemohistioblásticas, entre las cuales se pueden comprender los fibroblastos, los clasmátocitos de Ranvier, etc.; la producción de las células cianófilas de Cajal o célu-

las plasmáticas y de las mismas células cebadas, procedentes, al parecer, según las recientes investigaciones de nuestro amigo Jiménez Asúa, del elemento linfocitoide indiferenciado del tejido conectivo, demuestran que este último está dotado de una capacidad citogénica extraordinariamente rica y variada, capaz, a su vez, de enriquecer y modificar el medio interno, a saber: el plasma intersticial y el plasma hemático, por verse en este último los productos de la actividad diastásica de todos estos elementos celulares.

La primera y la más elemental de las propiedades del tejido conectivo, en cuanto órgano modificador del contenido celular de la sangre, consiste en su intervención evidente en las variaciones de la cantidad de líquido. Es más: nosotros pensamos que la misma acción indirecta de la glándula pituitaria sobre la regulación de la diuresis en el organismo humano y de los mamíferos, y, por tanto, sobre el contenido de agua en la sangre y la eliminación de la misma por el riñón (diabetes insípida), se verifica en realidad por intervención del tejido conectivo, cuya intervención es también evidente en los estados de macrosomía (acromegalia, etc.) relacionados con lesiones hipofisarias.

La presencia o el aumento de los monocitos azurófilos, que es alteración constante de la sangre, desde el punto de vista morfológico, en los trastornos endocrinos, debe interpretarse, a nuestro entender, conforme a las primitivas intuiciones de Marañón cuando ensanchó el significado de la mononucleosis del hipertiroidismo y la interpretó como una reacción general del organismo ante los estímulos anormales de la hiperactividad endocrina, como una modificación del contenido leucocítico de la sangre por efecto de un proceso de endiapedesis, esto es, de la penetración de elementos celulares procedentes del conectivo intersticial perivascular al interior de los capilares y, por tanto, de la sangre.

* * *

No hay quizá ningún problema que preocupe tan hondamente el espíritu de los estudiosos de las cuestiones biológicas como el problema de la herencia. Están comprendidos en él todos los problemas secundarios (secundarios relativamente a la gran cuestión que los envuelve, y, sin embargo, cada uno de ellos extremadamente importante), inherentes a la transmisión de los caracteres, a las modificaciones que las especies vivas adquieren a lo largo de su existencia histórica sobre la tierra, a la transmisión hereditaria de estos caracteres adquiridos, a la fijación de ciertos caracteres patológicos trans-

formados luego en variaciones constitutivas de variedades o razas, a la constitución bioquímica y morfológica del substratum celular, al que está ligado el fenómeno de la herencia, y, en suma, a todo ese conjunto de hechos que han creado en estos últimos veinte años, a expensas de la perseverante labor crítica que siguió al período darwiniano, una ciencia nueva: la «Genética».

La importancia biológica del problema de la herencia no es menor, si se la considera desde el punto de vista patológico. Los patólogos, los clínicos, se preocupan, desde el primer momento en que enfocan un problema diagnóstico, de fijar con exactitud, con la mayor exactitud consentida por estas rápidas observaciones, los caracteres hereditarios de la persona que está sometida a su examen.

Durante la segunda mitad del siglo XIX tuvieron un gran predominio los trabajos morfológicos, y esta preocupación de los hechos morfológicos en lo que atañe a los fenómenos y leyes de la herencia culminó con los ensayos, que constituyen una de las piedras miliare del pensamiento científico del siglo XIX, publicados por Weismann alrededor de los años 1882 a 1890, acerca de la herencia de los caracteres adquiridos.

La expresión más interesante de esta natural, explicable desviación del pensamiento filosófico, biológico, acerca del problema de la herencia, durante los cincuenta años últimos del siglo XIX, consistió en las tentativas de la transmisión de caracteres obtenidos por medio de mutilaciones de animales y de seres vivos, en general.

El punto débil de los ensayos sobre las mutilaciones consiste, para expresarlo en términos esquemáticos, en que el órgano o el miembro o, en suma, la parte del cuerpo suprimida, debe ser forzosamente de escasa importancia para la economía; de otro modo, el individuo perece.

Cuando la mutilación es de tal índole que el individuo no perece, la supresión del órgano, del miembro o de la parte del cuerpo lesionada, mutilada, no se refleja en modo alguno, cuando menos, de una manera rápida e intensa, en el equilibrio de ninguno de los dos mecanismos coordinadores, a saber: el sistema nervioso y el sistema hormonal.

Que no se refleja en el sistema nervioso está suficientemente demostrado por el hecho bien conocido a que se refería, por ejemplo, Turro en sus *Orígenes del conocimiento*, y que yo mismo recordaba en mi discurso de recepción en esta Real Academia sobre «La intuición de la verdad», a saber: que en los centros cerebrales continúan persistiendo las imágenes, incluso las imágenes sensoriales, a más de las cenestésicas que correspondían, por ejemplo, al miembro ampu-

tado, y que actualmente corresponden, como localización periférica, al muñón.

Si no hay un reflejo, una repercusión en el sistema nervioso, y si el reflejo endocrino es también escaso y tardío, como corresponde a un órgano o a una parte del cuerpo que fisiológicamente no está dotada de una específica actividad diastásica y de una función peculiar en el equilibrio hormonal del organismo lesionado, la mutación no produce huella en el plasma germinativo.

No puede, pues, comprobarse, y probablemente no existe, una transmisión hereditaria de los caracteres morfológicos adquiridos, esto es, de las dismorfias; pero sí existe, en cambio, una transmisión hereditaria de los caracteres bioquímicos en cuanto atañe al metabolismo y al equilibrio endocrino, esto es, de las distrofias.

Esta conclusión, que tiene, a nuestro entender, un gran alcance en Biología, puede someterse a comprobación, cotejando su contenido teórico genérico con los hechos concretos que atañen a grupos determinados de procesos morbosos, y precisamente de alteraciones del equilibrio endocrino y de enfermedades de la sangre, entre ellas, principalmente, las que yo he indicado y descrito hace tiempo con el nombre de Hemodistrofias.

La teoría de De Vrie sobre las mutaciones nos interesa en extremo desde el punto de vista de la Patología humana, porque, como indicaré más adelante, yo tengo por evidente que en la determinación de las variaciones individuales, y aun colectivas, de la especie humana, ha tenido históricamente una gran importancia el ataque de los virus, y que la especie humana ha visto desviarse su tipo normal como consecuencia de las alteraciones bioquímicas determinadas en los organismos vivientes por las enfermedades infecciosas (que, naturalmente, hemos de considerar como mutaciones, en el sentido de De Vrie), fijadas luego por las leyes de la herencia en lesiones anatomopatológicas, en modificaciones estructurales o somáticas.

Estas variaciones bioquímicas y su fijación por la herencia se presentan muchas veces a consecuencia, como he dicho, de las enfermedades infecciosas, las cuales deben, por tanto, considerarse como factor de mutación hereditariamente transmisible en la especie humana.

Entre los factores etiológicos de las mutaciones, prescindiendo, claro está, de dar a esta palabra «mutación» un sentido naturalístico unido con el criterio de la especie, sino otorgándola el significado de una desviación considerable, aunque meramente bioquímica, pero brusca. del...

los agentes más importantes es, seguramente, la infección sifilítica. Lo es también la infección tuberculosa; mas la infección sifilítica, en la etiología ancestral de las hemodistrofias, por ejemplo, ocupa un lugar extraordinariamente importante.

La escuela de Castex, en Buenos Aires, ha insistido con estudios clínicos y anatomopatológicos de extraordinario interés en este concepto de la importancia de la heredosífilis como factor de la desviación del equilibrio bioquímico y morfogenético del cuerpo humano (1). Yo comparto en absoluto esta opinión; y el haber seguido, cuantas veces me ha sido posible, con observación cuidadosa, inquirendo los datos anamnéticos y los de la descendencia, muy cerca de tres mil reacciones de Wassermann practicadas por mí o por mis ayudantes, durante estos últimos años, me permite afirmar que una gran cantidad de endocrinopatías y de hemodistrofias, expresión delicada, exquisita, de la acción del virus sobre la constitución bioquímica del plasma germinativo, se deben a la infección sifilítica de los padres.

Finalmente, la alimentación inadecuada, el monofagismo, la avitaminosis (en un sentido genérico), producen seguramente hondos trastornos, puntos de arranque de alteraciones endocrinas.

Las desviaciones del equilibrio endocrino, consideradas como desviaciones del tipo normal de la constitución bioquímica de la especie (distrofias), ofrecen un campo admirable para el estudio de la herencia mendeliana, de la cual me he ocupado hace tiempo en esta Academia.

Las alteraciones bioquímicas, que son el fundamento patogénico de las hemodistrofias, consideradas estas últimas como desviaciones del tipo normal de la especie humana, alteraciones bioquímicas que consisten, por ejemplo—recordadas en modo rápido y somero—, en la carencia o insuficiencias de algunos de los factores que determinan el fenómeno de la coagulación, como la escasez de los iones de calcio, la incapacidad de las células endoteliales para la secreción rápida y adecuada de la tromboquinasa; la fragilidad de los mismos endotelios, fragilidad que debe interpretarse en el sentido de una deficiencia funcional; el desequilibrio del sistema hormonal, las alteraciones del metabolismo del hierro en las cloróticas, la insuficiencia ovárica, el predominio del sistema autónomo sobre el simpático en otros grupos de estos enfermos, en los policitémicos; la evidente

(1) Recientemente Waldorp, uno de los más jóvenes y más inteligentes colaboradores de Castex, ha expuesto en Madrid, con la aportación de muchos datos personales, el criterio de su escuela.

acentuada sensibilidad a los antígenos proteicos, como acontece en los que ofrecen manifestaciones de diátesis eosinofílica, en el asma esencial, en la diátesis exudativa de Czerni, a la cual se podría añadir quizá la enfermedad del edema recientemente estudiada por Schittenhelm, y otros tantos hechos que se observan en este grupo de enfermedades, aparecen más bien como disminuciones o desviaciones en el sentido de la mengua; en una palabra, como pérdidas de caracteres; por ejemplo, para emplear una expresión sintética, como pérdida de alguno o algunos de los factores del equilibrio bioquímico del medio interno, y no como adquisición de nuevos caracteres.

Esta interpretación no es aplicable, sin un serio examen crítico, a todas las desviaciones del tipo normal de las especies, y ofrece particularmente muchas dificultades en el terreno de la morfología, aunque es innegable, y, desde luego, ya fué puesto de relieve por Darwin, el hecho de que son extraordinariamente más frecuentes las desviaciones en el sentido involutivo, degenerativo o simplificador que las variaciones en el sentido de la complicación y del perfeccionamiento de las especies.

Hay todavía en Bateson (1) una hipótesis más sutil, menos fácilmente demostrable, a la cual, sin embargo, se complace este autor en atribuir importancia excepcional en muchos casos. Me refiero a la hipótesis que llamaremos de la pérdida de los factores de inhibición o factores epistáticos, según la expresión de Bateson.

Las variaciones se deberían en muchos casos a la desaparición de un determinante inhibitorio que de improviso deja aparecer otro carácter o un conjunto de caracteres antes ocultos, enmascarados, encubiertos o neutralizados. Así, dice Bateson: «Podemos pensar que las cualidades artísticas, por ejemplo, y la misma altísima capacidad de creación del espíritu humano son, en realidad, patrimonio o propiedad de todos los cerebros del tipo medio normal; pero en este tipo medio normal hay un conjunto de factores que limitan o impiden la manifestación de aquellas cualidades. La pérdida o supresión o eliminación de esos factores de inhibición determina el brote de los caracteres artísticos.»

Esta hipótesis es en extremo difícil de comprobar; pero Bateson aduce numerosas pruebas en su favor, y, desde luego, puede aplicarse al estudio de las desviaciones hereditarias del equilibrio bioquímico en la especie humana.

(1) W. Bateson, *Mendel's Principles of Heredity* (Cambridge, Univ. Press, 1909).

En cierto modo, debería afirmarse, siguiendo la hipótesis de Bateson, que todos somos potencialmente hemofílicos, por ejemplo, y todas las mujeres son potencialmente cloróticas, como todos somos potencialmente policitémicos, y, saliendo fuera del campo de las hemodistrofias, todos somos, en potencia, diabéticos o hipotiroideos, etcétera.

La existencia normal de acciones inhibitorias o antagonistas, ejercidas por los productos de las múltiples actividades celulares, en particular de los tejidos endocrinos, impide que se manifiesten, como expresión de un desequilibrio bioquímico, estados morbosos latentes, ligados a su vez con la actividad de otros tejidos u órganos.

Davenport, en su libro bien conocido *Heredity in relation to Eugenics* (Londres, Williams and Norgate, edit., 1912), en que se intenta un estudio sistematizado de la herencia patológica familiar, reúne en grupos afines (págs. 152 y 158) las familias hemodistróficas y hemopáticas (con clorosis, anemia perniciosa, epistaxis, telangiectasias, hemofilia, anemia esplenomegálica) y las transmisoras de trastornos endocrinos (hipotiroidismo, hipertiroidismo), y se inclina, al parecer, a interpretar las manifestaciones de la desviación patológica como transmisión de un carácter dominante en el puro sentido mendeliano, prescindiendo de la hipótesis de Bateson, a nuestro entender mucho más lógica, que atribuye estas explosiones de caracteres, o mejor dicho, de defectos bioquímicos, a la pérdida de caracteres inhibitorios o antagonistas.

* * *

«Los cambios de estado en el metabolismo de los órganos—escribe Pi y Suñer—dan lugar a corrientes nerviosas, que se resuelven, en su mayor parte, en reflejos tróficos—del tipo de los glandulares, de los que dan lugar a cambios de materia más que a desprendimientos energéticos—ignorados en lo normal por el sujeto, pero que en algunos casos—de mayor necesidad, o por estimulación más sostenida—llegan hasta la conciencia, despertando los correspondientes sentimientos. Éste es el mecanismo primario y fundamentalmente regulador de la nutrición, y, en general, de la vida vegetativa, y el camino más directo para influir sobre la vida de relación. Recordemos que, cuando hay materiales en los tejidos para subvenir a las necesidades, las excitaciones tróficas acaban en reflejos en absoluto inconscientes; sólo cuando suceda que las reservas escaseen resuenan en la conciencia tales necesidades para que la inteligencia voluntaria cuide de aquello que los mecanismos automáticos no pueden suministrar. El conocimiento surge en su origen, como de su natural fundamento, lo

mismo en el desarrollo del individuo que en el de la especie, de actividades orgánicas, primero micelares, celulares, que son afectadas ante todo por la deficiencia de elementos nutritivos, y, como consecuencia inmediata, surge de excitaciones tróficas, sensitivas o centrales, derivadas de aquella misma escasez. Las corrientes que conmueven a los centros superiores, y a través de cuya función se despierta el conocimiento, tienen su primer origen en la necesidad de los plasmas vivientes, en sus más elementales manifestaciones. La sensibilidad trófica es una natural consecuencia de la vida elemental, punto de partida para actos reguladores de diversa índole y estímulo originario de la actividad psíquica, que culmina, al final, en los actos conscientes y voluntarios» (1).

Véase también, a este propósito, el cambio de orientación de nuestro pensamiento en lo que atañe a la interpretación psicogenética del fenómeno mórbido de la geofagia. Hace treinta años, hace veinte, los pediatras y los pedagogos la castigaban como una pequeña perversión del gusto, o intentaban corregirla como una desviación caprichosa de las tendencias naturales del organismo a apoderarse de materiales alimenticios.

Yo he recordado repetidas veces la coincidencia de la geofagia con la hemofilia o con los estados diatésicos preparatorios de las púrpuras, y la he interpretado como un caso peculiar de sensibilidad trófica, de los que sirvieron a Turró para crear su doctrina del origen trófico de las apetencias y de los conocimientos. Trátase en este caso de una apetencia trófica peculiar para las sales de calcio presentes en la tierra, en la cal de las paredes, en los materiales minerales que los niños geófagos buscan e ingieren.

Ya decía el duque de La Rochefoucauld, con aquel cinismo sonriente que le era propio, y que obliga a coger el libro sólo de tarde en tarde:

«Toutes les passions ne sont autre chose que les divers degrés de la chaleur et de la froideur du sang» (2).

* * *

Bien para el desenvolvimiento normal de las actividades orgánicas y psíquicas del individuo, bien para la transmisión por herencia de un temperamento igualmente normal (Eugénica), aparece, por tanto, como condición fundamental la armonía de las correlaciones humo-

(1) A. Pi y Suñer, *Los mecanismos de correlación fisiológica*, Barcelona, Salvat, ed., 1921.

(2) *Réflexions ou Sentences et Maximes morales de La Rochefoucauld*, París, Georges Crès, ed., 1920, t. I, pág. 185, sent., n.º DVI.

rales y nerviosas, estrictamente ligada con el equilibrio hormonal. El estado de desequilibrio que hemos indicado con el nombre de *dishormonia*, fijado en la descendencia, es la base de las distrofias, de las diátesis, de las anomalías, de las desviaciones del tipo-medio normal de la especie, primeramente en su aspecto bioquímico o propiamente constitucional, luego en su aspecto morfológico y somático y, por fin, en su aspecto neuropsíquico o temperamental. Pero, ¿qué hemos de entender por «equilibrio»?

Es frecuente la identificación, a nuestro juicio profundamente errónea, del *equilibrio* con la *impasibilidad*. Un perfecto equilibrio hormonal, no solamente no excluye, sino que requiere y presupone una exquisita sensibilidad de las neuronas que, en la complicada arquitectura del encéfalo y de la medula reciben de continuo los estímulos del medio ambiente y del medio interno.

De los materiales tróficos y energéticos disueltos en los plasmas intersticiales, y entre ellos, muy principalmente, de las sustancias elaboradas por las glándulas de secreción interna, reciben las neuronas el *tono* de su propia vida celular y de la peculiar y admirable actividad que desempeñan. El equilibrio de los diversos factores de un sistema dinámico no presupone limitación alguna en la intensidad de la energía intrínseca en cada uno de esos factores. Lo que importa es que esa intensidad, aunque llevada al máximo límite, sea proporcionada a la *impasibilidad*, cuando no depende de la deficiencia de los receptores nerviosos sensoriales, implica precisamente un desequilibrio de los factores endocrinos que intervienen en el mecanismo visceral de la emoción, y que crean luego las respuestas motoras, las reacciones características de nuestra conducta.

Equilibrio implica, por tanto, capacidad de reacción contra las variaciones del medio externo, cuya expresión máxima se encuentra en la capacidad y aptitud para el entusiasmo o para la indignación, y entre ellas para una gama extensa de emociones con infinitos matices, desde los más delicados y agradables hasta los más violentos y dolorosos.

Bien es verdad que el carácter, gracias al dominio sobre nosotros mismos, puede encubrir de momento las reacciones temperamentales, la emoción entrañable que el estímulo externo—una voz, un gesto, un grito, una actitud, un comentario, una crítica, un tumulto, una tempestad, un recuerdo—provoca en nuestro ser. Pero no olvidemos que la fuerza del carácter estriba precisamente en el soporte de su temperamento, y que cuanto más alto es el vuelo de nuestro espíritu, cuanto más intensa y viva la aspiración y el anhelo de nuestra alma

para alcanzar la serenidad, para limpiar el juicio de las escorias de nuestras pasiones, tanto más arraigadas sentimos removerse en el fondo de nuestro ser las tendencias temperamentales, las apetencias primarias que hacen de nuestro sistema nervioso, por encima de todo, un exquisito instrumento de percepción de las sensaciones.

No olvidemos tampoco que los factores elementales de este temperamento, que han de buscarse, conviene repetirlo, en los complejos productos de la actividad de las glándulas de secreción interna, varían en extremo con la sucesión de los años y con el cambio cíclico de nuestra vida, desde la infancia a la pubertad, desde la adolescencia a la juventud, desde la virilidad a la madurez, desde la edad crítica al período de la decadencia senil.

Con mucha gracia escribió Huarte, allá por el año 1575, en su *Examen de ingenios*, fuente inagotable de sagaces observaciones acerca de los temperamentos,

«A mi entender, es que los viejos tienen mucho entendimiento porque tienen mucha sequedad, y son faltos de memoria porque tienen poca humedad, por lo que se endurece la substancia del cerebro, y no puede recibir la impresión de las figuras, como la cera dura admite con dificultad la figura del sello, y la blanda con facilidad. Al revés acontece en los muchachos, que por la mucha humedad que tienen en el cerebro son faltos de entendimiento, y muy memoriosos porque las imágenes se asientan profunda y fielmente en el cerebro» (1).

* * *

En un libro reciente—*Körperbau und Charakter* (2)—, que forma parte de una larga serie de trabajos que en estos últimos años vuelven a dedicarse al estudio de las *Constituciones*, de los *Temperamentos* y de los *Caracteres*, Kretschmer de Tubinga define con acierto estos tres diversos conceptos.

Entendemos por *Constitución* el conjunto de todos los caracteres individuales transmitidos por herencia, con todos sus factores elementales, somáticos, bioquímicos y neuropsíquicos, capaces de revelar más tarde un temperamento y un carácter, como también una predisposición o una diátesis. El *Carácter* resultará, en cambio, del

(1) *Examen de ingenios*, edic. Parera, 1917, Barcelona, pág. 137, cap. VIII: «Donde se prueba que de solas tres calidades, calor, humedad y sequedad, salen todos los géneros de ingenio que hay en el hombre.»

(2) E. Kretschmer, *Körperbau und Charakter* (Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten), Berlin, J. Springer, edit., 1921.

conjunto de todas las reacciones emotivas (afectivo-voluntarias, según la expresión de Kretschmer) (1), de orden motora, activa o pasiva, esto es, de resistencia o de acción, que logran manifestarse, siempre sobre el fondo ancestral, hereditario, pero en gran parte provocadas, modificadas, exageradas o afinadas por los múltiples factores extrínsecos, como la educación, la pedagogía, la cultura, las enfermedades orgánicas, el estado de euforia o de malestar, los acontecimientos, la profesión o el oficio, la vida sexual, el medio ambiente, la riqueza de las sensaciones y de los recuerdos. Por fin, el *Temperamento* es el soporte humoral, el estado de la correlación bioquímica dominada por el equilibrio endocrino, que actúa constantemente sobre el sistema nervioso y otorga a su actividad el tono, el ritmo, el *tempo*, las cualidades específicas de nuestra personalidad estética. Si intentamos ahondar en el examen de estos conceptos sintéticos, dejando a un lado su escueta definición, nos percatamos en seguida de que, en realidad, el concepto *Constitución* comprende virtualmente a los del *Carácter* y del *Temperamento*, manifestaciones relativamente tardías de cualidades nativas, implícitas en la constitución, pero sometidas a los factores externos, a las caricias de la fortuna o a los golpes de la adversidad; expresiones involuntarias—aunque conscientes en sus períodos postreros, cuando suelen ser irremediables sus defectos—, de las normas morales que rigen nuestra conducta y de las imágenes seductoras que atraen a nuestros sentidos. Más aún: comprendemos fácilmente que esta influencia de los factores extrínsecos ni se ejerce en la misma medida, ni procede de las mismas fuentes para la formación o, mejor dicho, para el afianzamiento del temperamento o del carácter. En el primer caso predomina en grado extremo la importancia del factor endógeno, constitucional; y las modificaciones que pueden introducirse en un temperamento proceden más bien de la acción excitadora o inhibidora de medios físicoquímicos o propiamente biológicos, entre ellos los opoterápicos. En el segundo caso, en cambio, los factores intrínsecos son más susceptibles de correcciones y encauzamientos; pero los medios con que hemos de corregirlos y encauzarlos son de orden espiritual, y estriban en la inteligencia y en la cultura del medio familiar y en la comprensión y la habilidad de los pedagogos. La base del carácter es la reacción contra el estímulo, mientras la condición del temperamento es la de entregarse a sus tendencias. Por eso siempre se hablará de caracteres morales y de tempera-

(1) «..... die Gesamtheit aller affektiv-willens mässigen Reaktionsmöglichkeiten eines Menschen» (l. c., pág. 184).

mentos artísticos. Carácter y temperamento tienen un reactivo común en la emoción; la cual, a su vez, en su intensidad, en su rapidez, en su reiteración, en su capacidad de persistencia, en su inagotabilidad y en su modalidad, cuantitativa y cualitativamente, depende de la constitución íntima, nativa, hereditaria. Pero el temperamento nos da la inmediata resonancia de la emoción en nuestras vísceras, es como la expresión global, la vibración de conjunto, que yo llamaría precisamente *harmónica*, de todo nuestro ser en sus estructuras más delicadas al toque del acontecimiento, del sonido, del gesto o de la imagen externa; expresión verdaderamente *entrañable*, como dice el pueblo, maestro en el acierto de las palabras y depositario de todas las sabidurías; expresión del tumulto de nuestras entrañas, que el medio interno, en su varia composición, riega y funde en un ritmo, en un timbre, en un tono inconfundible para las eternas respuestas a las eternas demandas. El carácter, en cambio, opone a la tempestuosa e instintiva actitud temperamental el freno que corresponde a su jerarquía, como cualidad nacida con el perfeccionamiento de las neuronas cerebrales en su lento trabajo de ajuste, moderador a la vez de los impulsos del temperamento y seleccionador de los estímulos del mundo exterior, en constante actitud defensiva para restablecer la armonía entre las sensaciones y las reacciones. Por eso también el estudio del temperamento es parte integrante de la clínica médica general, mientras el carácter es objeto especialísimo de fecundas investigaciones y pesquisas en el campo de la psiquiatría. La Endocrinología es, en realidad, la fisiopatología del temperamento. El predominio de las manifestaciones temperamentales sobre las reflexivas es evidente en la inmensa mayoría de los síndromes endocrinos: la excitabilidad y exaltación de los hipertiroideos, la sensibilidad exquisita de los asténicos hipoadrenalínicos, la indiferencia de los mixedematosos, cien otras circunstancias que sería largo traer a cuento en este lugar, demuestran que en cierto modo, en estos organismos, la actividad perturbada del sistema endocrino ha hecho prevalecer en modo definitivo, en la inmensa mayoría de los casos, el imperio del temperamento sobre la creación del carácter.

Sería oportuno aquí traer a cuento aquellas páginas admirables del *Examen de Ingenios*, de Huarte, que ya hemos citado en las páginas anteriores, cuando define, en el «Proemio al lector», las que con cabal palabra llama «destemplanzas», o sea los temperamentos acentuados y exuberantes o desviados y anómalos; en suma, los estados de desequilibrio endocrino que se manifiestan con notas temperamentales aberrantes o excesivas. «Mas para el fin que hoy pretendo—escribe Huarte—, impertinente es que estas destemplanzas sean enferme-

dades, como dijeron aquellos médicos antiguos, o sanidades imperfectas, como confiesa Galeno, porque de la una y de la otra opinión se infiere claramente lo que yo quiero probar: y es que por razón de las destemplanzas que los hombres padecen y por no tener entera su composición natural, están inclinados a gustos y apetitos contrarios, no solamente en la irascible y concupiscente, sino también en la parte racional.» Y discurre luego de los flemáticos y de los biliosos, de los sanguíneos y de los melancólicos. Lo cual no significa, claro está, que no exista en todos los organismos humanos, aun en los que ostentan los signos de una aparente normalidad, aun en los que poseen realmente un más firme equilibrio funcional, el antagonismo neurohormónico o, si se prefiere, hormonopsíquico de que hemos hablado. En todos nosotros existe esta lucha. Toda la historia de la humanidad, muy en particular la historia de la civilización mediterránea, donde parecen haberse afinado y exaltado los temperamentos y los caracteres por la confluencia y el cruce de razas humanas tan diversas, aportadoras de infinitas y ricas combinaciones de determinantes constitucionales, no es otra cosa más que el resultado de un batallar constante entre las *tendencias temperamentales* que predominan sobre el carácter y las *resistencias del carácter* cuando predominan sobre el temperamento.

Esta, al mismo tiempo, distinción y supeditación del carácter y del temperamento, hállese esbozada en el *Examen de Ingenios*, de Huarte (cap. IX), cuando dice, entre otras muchas cosas francamente desatinadas: «... que no hace al caso para el ingenio tener las carnes duras o blandas, si el cerebro no tiene también la misma calidad, y muchas veces vemos que el cerebro tiene distinto temperamento de las demás partes del cuerpo; pero cuando tuviere la misma blandura, es mal indicio para el entendimiento y no menos para la imaginación».

En los niños, ya es sabido, se reconoce fácilmente un temperamento cuando todavía no poseen ningún signo propio del carácter. Y en la mayoría de los casos—por qué no decirlo—adquirimos un carácter cuando hemos perdido nuestro temperamento, o cuando lo hemos atenuado con el choque de la realidad y con la experiencia de los años. A pesar de todo, el tesoro de nuestra capacidad de emoción, encubierta a veces por las formas de la cortesía o por las aviesas intenciones belicosas de nuestro espíritu, constituye el signo persistente de nuestra juvenilidad; y en conservarlo, lo cual significa al propio tiempo reservarlo y afinarlo, hemos de poner todo nuestro esfuerzo, como si al nacer se nos hubiese otorgado la posesión de una quintaesencia cuyo aroma embriagador hemos percibido más tarde, junto con la noción amarga de que pronto habrá de acabarse y de

que sin él no habrá alegría ni esperanza ni vida. Conservemos y exaltemos el caudal de nuestras energías temperamentales. En una sociedad humana ideal, la sinergia de las actividades individuales daría el fruto supremo si todos los temperamentos dieran sus máximos rendimientos en la dirección de sus impulsos nativos dentro de las grandes normas de un molde ético social que, en cierto modo, nos permitiría prescindir de la formación de un carácter individual.

Sin llegar a estos ensueños, debemos, de todos modos, procurar que el carácter no malgaste, no desvíe, no altere, no deforme y no amignore en nada el tesoro potencial de nuestro temperamento. Dejándole desbordar en el ímpetu lírico por encima de la coacción del ascetismo, los grandes místicos han escrito las páginas inmortales de su pasión. Ninguna descripción de fisiólogo nos revelará jamás la conmoción del alma enamorada con la belleza incomparable, que es como decir insuperable exactitud, con que sor Juana Inés de la Cruz, la Monja de Méjico, invoca al ausente:

«¿Cuándo tu voz sonora
herirá mis oídos, delicada,
y el alma, que te adora,
de inundación de gozos anegada,
a recibirte con amante prisa
saldrá a los ojos, desatada en risa?»

El temperamento sugiere las simpatías y las antipatías, mientras el carácter establece relaciones de dominio o de subordinación. Es inútil añadir que esta neta separación sólo puede traerse a cuento para un análisis abstracto de nuestras actividades neurohormónica y psíquica. En la realidad, temperamento y carácter se confunden en una resultante complicada de infinitas combinaciones, raras veces armónicas, casi siempre desproporcionadas y discordes, que crean, aun prescindiendo, si posible fuera, de los factores externos, el drama íntimo del alma humana. La inmensa mayoría de los mortales vegetan, además, siguiendo las modestas ondulaciones de sus temperamentos, apenas corregidos por las normas de la convivencia. No faltan, sin embargo, ejemplares admirables de un feliz equilibrio entre el temperamento y el carácter. He aquí Goethe, cuya vida mantuvo hasta la edad avanzada la serenidad clásica de la imperturbable sabiduría—soldado, filósofo, naturalista, político, poeta—a través de un rico sensualismo y de una inagotable serie de acontecimientos, ya en el pleno fervor de la Europa romántica:

«Ohne Hast,
Aber ohne Rast».

«Sin prisa, pero sin tregua», hizo grabar Carlyle en el sello que los diez y ocho amigos ingleses regalaron al gran alemán en agosto de 1831.

Leamos con religiosa atención los párrafos más salientes de la carta que Goethe escribió, cinco días antes de su muerte—y es la última que de él se conoce—, a Guillermo de Humboldt. Está fechada en Weimar, el 17 de marzo del año 1832. «Tras un largo silencio involuntario, he aquí lo que se me ocurre, como en una improvisación. Los animales son guiados por sus órganos, decían los antiguos; y añadido yo: lo mismo pasa con los hombres; pero éstos poseen el privilegio de guiar estos órganos a su vez. Toda actividad, y, por tanto, todo temperamento, implica un don nativo que sigue su propia impulsión y lleva en sí mismo, de una manera inconsciente, las disposiciones precisas, necesarias para su desarrollo, de tal modo fatales, que, siguiendo su ley, bien puede darse el caso de que a nada conduzcan.

»Dichoso el hombre que en hora temprana comprende que hay un problema de método, una cuestión de perfección técnica a resolver, para el enriquecimiento de sus aptitudes naturales! Cualquier cosa que le acontezca y sobrevenga del mundo exterior, nada logrará trastornar su propia naturaleza. La superioridad del espíritu se atestigua por esta facultad de adquisición que sabe asimilarlo todo sin que el fondo mismo de nuestra persona moral, lo que llamamos nuestro temperamento, sea mermado o alterado en lo más mínimo, antes al contrario, alcance, en cierta manera, mayor relieve, y reciba nuevas energías.

»Y aquí es donde entra en juego la mutua y compleja acción de lo consciente y de lo inconsciente. Tómese el ejemplo de un músico entregado a la composición de una considerable partitura: lo inconsciente y lo consciente serán el uno respecto al otro, en el tumulto de su espíritu, como la concepción melódica primitiva respecto a la pieza que definitivamente habrá de ejecutarse. Comparación de la cual me place servirme.

»Ejercitar y cultivar nuestros sentidos; hacer de esta educación el objeto de nuestras reflexiones, y, a través de las inevitables alterativas de éxitos y de reveses, perfeccionarlos, como en unos ensayos; luego, por obra intuitiva de la subconsciencia, mezclar en una libre actividad estas nuevas adquisiciones con las cualidades nativas; he aquí cómo se crea un conjunto homogéneo que puede asombrar al mundo.»

Y la carta termina, tras algunas consideraciones sobre la elaboración del Fausto, con estas palabras: «Nada tengo que hacer más ur-

gente que desarrollar, si me es posible, las aptitudes que me quedan, y luchar contra lo que hay en mí de engañoso y de erróneo; que es lo que hace usted también, querido amigo, desde su castillo» (1).

He aquí el noble viejo, que cinco días más tarde muere. Y en la hora postrera, «cerca ya del puerto en que se apacigua el corazón de los hombres», siente quizá renacer las vagas añoranzas, evocadoras de lejanas imágenes y de la fe gozosa en la Naturaleza y en el Destino; y con la mano trémula y la turbia mirada vueltas hacia el cielo, pide, aunando en las palabras extremas todos los anhelos del espíritu y todas las ansias de los sentidos: «Más luz, más luz.»

* * *

Esto mismo: *más luz*, le pide la Academia a todos los que llama a su seno. Más luz le ha traído, con sus estudios de antes y con su disertación de ahora, el nuevo compañero, ya viejo en nuestra entrañable amistad. Por eso le acogemos con tanta efusión, con tanta cordialidad y con tanto fausto.

(1) Cartá 143, t. XLIX de la edición definitiva; véase pág. 401 del tomo *Lettres choisies*, de Goethe, par Mlle. Fanta, París, Hachette, ed., 1912.

ÍNDICE

	Páginas.
DISCURSO DEL DR. MARAÑÓN.....	5
Plan del discurso.....	11
I.—Introducción.....	15
II.—Significación biológica de los conocimientos endocrinos.....	21
III.—Papel fisiológico de las funciones endocrinas.....	37
IV.—La clínica de las secreciones internas.....	75
V.—Los límites biológicos de la opoterapia.....	97
CONTESTACIÓN DE D. GUSTAVO PITTALUGA.....	113