CLINICA OBSTETRICA UNIVERSITARIA

SOBRE ALGUNAS MODIFICACIONES HISTOLOGICAS DE LA HIPOFISIS EN LA MUJER GRAVIDA NORMAL

Tesis para optar al título de Profesor Extraordinario de Obstetricia de la Facultad de Biología y Ciencias Médicas de la Universidad de Chile.

EDUARDO KEYMER FRESNO

SANTIAGO DE CHILE. 1949.

CLINICA OBSTETRICA UNIVERSITARIA

SOBRE ALGUNAS MODIFICACIONES HISTOLOGICAS DE LA HIPOFISIS EN LA MUJER GRAVIDA NORMAL

Tesis para optar al título de Profesor Extraordinario de Obstetricia de la Facultad de Biología y Ciencias Médicas de la Universidad de Chile.

EDUARDO KEYMER F.

SANTIAGO DE CHILE. 1949.

P R O L O G O

Es la hipófisis, sin duda, la glándula más importante de todo el sistema incretor, y con razón alguien la llamó "el director de la orquesta endocrina".

En efecto, en la adenohipófisis se han aislado hasta hoy seis hormones: el folículo estimulante, el luteinizante, el de crecimiento, la prolactina, el tireotrófico y el adrenotrófico. Además, las inyecciones de extractos de lóbulo anterior demuestran la existencia de otras funciones, sin que se hayan aislado aún hormones especiales que las generen.

La neurohipófisis, por su parte, contiene principios activos específicos: uno vasopresor, que aumenta la presión arterial (pitresina), ejerce acción antidiurética y contrae el intestino; el otro ocitócico, que contrae el útero (ocitocina). Además, las inyecciones de extractos de lóbulo posterior determinan alteraciones metabólicas; si se les inyecta en dosis muy altas, se producen fenómenos francamente patológicos, como ataques convulsivos análogos a los de la epilepsia, y si las inyecciones se repiten, obsérvanse en diversos órganos lesiones anatómicas degenerativo-hemorrágicas similares a las de la eclampsia (B. Houssay).

Es sorprendente que hasta el año 1926 se haya ignorado casi por completo la múltiple acción fisiológica del lóbulo anterior de la hipófisis y hayamos considerado como casi inactivos los extractos de esta porción de la glándula. Esta circunstancia explica, tal vez, el que así los clínicos generales como los fisiopatólogos y sobre todo nosotros los obstetras, que a diario estudiamos las enfermas de eclampsia, nos hayamos conformado durante tantos años con lo que podríamos llamar "la explicación renal", en el problema patogénico de la enfermedad, desdeñando el tesoro que nos brindaba la biología gravídica, fuente abundante de investigación, de donde podíamos sacar sólidos cimientos para edificar la verdadera fisiopatogenia de la gran gestosis.

En nuestro servicio de la Clínica Obstétrica, después de estudiar durante años el síndrome renal de la eclampsia, hubimos de confesarnos que, como otros, hacíamos falsa ruta al buscar en el riñón la causa primordial de todo lo observado, y en 1934 resumimos nuestro criterio en dos conclusiones:

A.— El síndrome renal gravídico es sui géneris y aparece repleto de paradojas.

B.— Aunque dicho síndrome es el más notorio en el cuadro de la preeclampsia, ni es constante ni es siempre completo, y, por ende, no le podemos asignar un papel en la génesis del proceso general de la toxicosis.

Con estas negativas rechazábamos la hipótesis renal, pero nada creábamos en cambio. Fué entonces cuando aconsejamos a nuestro alumno y colaborador Eduardo Keymer el estudio histológico de las glándulas endocrinas en mujeres muertas de eclampsia. Los resultados obtenidos en aquel trabajo nos permitieron establecer cuatro principios fundamentales del mayor interés, a saber:

1.º La Clínica y la Histología demuestran la existencia de alteraciones funcionales endocrinas durante la preñez.

2.º La eclampsia se observa, con frecuencia, en mujeres de tipo disendocrino, semiobesas, hipometabólicas, con hirsutismo o distribución anormal de los pelos y pelvis de tendencia androide.

3.º La gran mayoría, si no la totalidad, de los síntomas de la preeclampsia puede explicarse como manifestaciones de desórdenes en las funciones endocrinas.

4.º El factor que distingue esencialmente el estado biológico de embarazo es la presencia en el organismo de la placenta, verdadera glándula incretora de fisiología múltiple y compleja, cronológicamente variable, capaz de influir sobre la constelación endocrina provocando su desequilibrio y determinando alteraciones metabólicas de importancia.

Basándonos en estos principios, bien podíamos construir una patogenia endocrina de la eclampsia y elegir en la cadena endocrina aquel eslabón que los une a todos, la hipófisis, con cuya hiperfunción se acomodan perfectamente los fenómenos observados en el síndrome gestósico.

Sin embargo, varios fisiólogos afirman que durante la preñez existe enfrenamiento de la función hipofisiaria, porque el lóbulo anterior es muy pobre en gónadotrofina entre el segundo y el noveno mes.

Pienso que ello podría explicarse por exceso de consumo del hormón, pero creo que mejor se demuestra la hiperfunción imponiéndose del concienzudo trabajo que el Dr. Eduardo Keymer presenta al juicio de la Honorable Facultad, como tesis para optar al título de Profesor Extraordinario de Clínica Obstétrica.

Con particular agrado he prologado esta tesis de mi alumno y ayudante Dr. Eduardo Keymer, en quien me complazco en reconocer inquietud y entusiasmo científicos poco comunes. Le he visto trabajar en nuestro laboratorio, estudiando sus numerosos cortes histológicos, y quiero declarar que, de acuerdo o no con sus conclusiones, su tesis ha de ser calificada entre las mejores, ya que la estimación de un trabajo científico, más que en la calidad de los resultados, se ha de basar en la honradez de la labor realizada y en la contribución esencialmente personal de quien lo suscribe.

Profesor CARLOS MONCKEBERG.

I N T R O D U Ç C I O N

Fué en el año 1929, después de asistir al curso de Obstetricia del Prof. Mönckeberg, en la Clínica Obstétrica Universitaria, cuando se abrió ante mí un campo nuevo, lleno de misterios e interés, en cuyo centro se levanta como una diosa la mujer madre, rodeada de toda la nobleza que su estado le confiere, y a ella quise entregarle todos mis desvelos.

Que estos sentimientos despertasen en mí con fuerza irresistible, se lo debo a nuestro respetado maestro Carlos Mönckeberg, quien, con su ejemplo y su personalidad poderosa, encendió en mi corazón la llama inagotable del sacrificio y del amor hacia la mujer que sufre en cumplimiento del mandato supremo de la procreación y de la perpetuación de la especie.

"Mujer, madre y enferma, son tres grandes títulos superiores a todas las grandezas humanas: aprended a respetarlos". Quien grabó estos conceptos en el frontispicio de su auditorio, los grabó también en mi alma en una forma indeleble, y ellos me han acompañado hasta aquí en todos los momentos del ejercicio de mi profesión.

Imbuído en estos sentimientos, me acerqué al profesor para pedirle un tema que me sirviera como prueba final para rendir el examen de médico.

Después de algunos días, el Prof. Mönckeberg me daba el tema tan anhelado: "Estudio de algunas glándulas de secreción interna en la mujer embarazada normal", y me señalaba como objeto especial las glándulas suprarrenales, tiroides e hipófisis, por ser éstas las que mayor relación guardan con el embarazo.

Con el entusiasmo y el ardor de la juventud, me di a la tarea de recolectar el material de glándulas endocrinas necesario para este vasto estudio; debían ser glándulas frescas, extraídas pocas horas después de la muerte y provenientes de mujeres embarazadas que no hubiesen muerto de toxemia o infección capaces de alterar la histología de estas glándulas.

Las suprarrenales, tiroides e hipófisis fueron extraídas dentro de las tres horas de producida la muerte y fijadas e incluídas en parafina inmediatamente, con lo cual se lograron evitar las alteraciones post mortem y asegurar la conservación indefinida del material.

Dado lo extenso del tema y premura del tiempo, desistí de abarcar las tres glándulas en un solo trabajo. Por lo tanto, el tema para mi Memoria de médico se concretó solamente a las suprarrenales.

Más tarde, con ocasión del Primer Centenario de la Medicina en Chile, presenté un segundo trabajo, referente a la glándula tiroides en el embarazo, con lo que se cumplió la segunda etapa del tema primitivo.

Desde entonces a esta parte he continuado mis observaciones sobre la hipófisis de once mujeres muertas de anemia aguda durante el parto, material que se ha visto aumentado con dos casos nuevos.

Este trabajo ha sido completado últimamente con los estudios comparativos de la hipófisis de cuatro gatas normales y de ocho gatas preñadas.

Las fijaciones, inclusiones y tinciones del material de glándulas de secreción interna fueron hechas en el Laboratorio de Histología Normal, que dirigió nuestro venerado maestro Profesor Juan Noé, con el cual tuvimos el honor de trabajar en la interpretación de muchos de los cortes histológicos que nos ocupan.

C A P I T U L O I

Nociones de embriología, anatomía, histología y fisiología de la hipófisis humana.

EMBRIOLOGIA

La hipófisis en los vertebrados superiores como inferiores tiene un doble origen: una evaginación ectodermal del techo de la cavidad bucal primitiva, llamada bolsa de RATHKE, que se dirige hacia arriba y atrás, y una evaginación del piso del tercer ventrículo, que se dirige en sentido opuesto hacia abajo y adelante; ambas prolongaciones, al encontrarse, se fusionan para formar la glándula pituitaria. La porción distal anterior que deriva del epitelio bucal formará el lóbulo anterior glandular propiamente tal, y la parte posterior, derivada de la evaginación cerebral, formará el lóbulo nervioso; el punto de unión entre estas dos porciones, o sea, aquella de la bolsa de Rathke que queda en contacto con el proceso infundibular, se designa corrientemente como lóbulo intermedio o pars intermedia, de diverso desarrollo, según las especies, el que en el hombre es rudimentario.

Tiene gran importancia conocer el origen embriológico de la hipófisis, pues nos hace comprender las conexiones íntimas de esta glándula de secreción interna con los centros nerviosos superiores. En efecto, el lóbulo posterior está unido por intermedio de las fibras túberohipofisiarias con el núcleo supraóptico, relacionado a su vez con los diversos núcleos del diencéfalo, que rigen la vida vegetativa, y así se comprende el papel director que tiene la hipófisis en los fenómenos de la vida de relación, del metabolismo y de la vida vegetativa.

ANATOMIA

Constituída en esta forma la hipófisis, la encontramos situada en la cara inferior del cerebro, detrás del quiasma óptico, por delante de los tubérculos mamilares, alojada en una depresión más o menos profunda del piso medio del cráneo, en el cuerpo del esfenoides, y que se llama "silla turca".

La glándula pituitaria o hipófisis es un órgano constante en la serie de los vertebrados, aunque difiere en las diversas espe-

cies en cuanto a forma y volumen. En el hombre es piriforme, de base alargada en sentido transversal y más o menos regularmente convexa; su diámetro mayor es el transverso, y mide de doce a quince milímetros. Un hecho de interés es que la "silla turca" se adapta a los cambios de forma y volumen de la glándula, de tal manera que por el examen radiológico de ésta se pueden deducir la forma y dimensiones de aquélla.

La forma, el volumen y el peso de esta glándula están sujetos a variaciones en relación con la edad y diversos estados fisiológicos. Según los trabajos del Dr. Lira, el volumen, en líneas generales, va en aumento paulatinamente con la edad, desde 1/20 cc. en el recién nacido hasta 1/2 cc. alrededor de los once años.

Según PENDE, el peso de la glándula es de 0,10 a 0,15 gramos en el recién nacido; de 0,30 gramos a los diez años, y en la pubertad se duplica, llegando a 0,60 - 0,70 gramos. Según ERDHEIM y STUMME, el peso máximo en la mujer nulípara es de 0,75 gramos, y en la multípara, al final del embarazo, puede llegar hasta más o menos dos y media veces el peso normal, esto es a 1,60 gramos, y aun sobrepasar el triple (ERDHEIM y STUMME, SCHONEMANN).

Estos cambios de volumen y peso se han observado en relación con la vida sexual, no sólo en la hembra, sino también en el macho; en ciertas especies animales (animales invernantes), en que existe un período reproductivo limitado estrictamente a cierta época del año, GEMELLI, CUSHING y CETSCH, BLAIR y otros han encontrado una disminución evidente en el peso de la hipófisis al comienzo del invierno y un aumento en cerca de un tercio al principio de la primavera y período reproductivo.

Estas variaciones de peso de la hipófisis según las diversas edades y estados de actividad sexual nos están indicando la importancia de este órgano y su participación directa en el desarrollo somático, especialmente del esqueleto, así como en los fenómenos de la generación.

A simple vista, la hipófisis humana aparece compuesta de dos lóbulos: uno más grande anterior y otro más pequeño posterior, que están unidos y en comunicación con la base del cerebro por un tallo o pedúnculo; de los dos lóbulos, el nervioso o posterior es el más adherido a este tallo pituitario. En el gato, al sacar el cerebro de la caja del cráneo, muy a menudo queda en la "silla turca" el lóbulo anterior, saliendo adherido al pedúnculo solamente el lóbulo posterior.

Estos dos lóbulos están unidos débilmente entre sí por una cápsula fibrosa tenue que, en relación con la cara dorsal de la hipófisis, se encuentra reforzada por la duramadre, que cubre la "silla turca" a manera de un opérculo y constituye la tienda de la hipófisis, perforada para dar paso al pedúnculo.

Los dos lóbulos están separados por una hendidura llamada "fisura hipofisiaria", que ha sido interpretada, en el hombre adulto, como resto de la unión de los dos lóbulos (GUENINI-SANDRI).

A esta región se la ha llamado erróneamente hilio de la hipófisis, pero, según PENDE, sólo podemos darle este nombre al punto por donde penetran a la glándula los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, que es el punto de inserción del pedúnculo.

La hipófisis es un órgano muy bien irrigado, especialmente su lóbulo anterior; las arterias nutricias provienen del polígono de WILLIS y de la carótida interna; en parte, de las arteriolas de la dura y piamadre.

Sin duda, las arteriolas más numerosas provienen de la parte alta de la glándula y descienden a lo largo del pedúnculo para distribuirse principalmente en el lóbulo anterior y, en menor número, en el lóbulo posterior, siguiendo los tabiques conjuntivos que separan las trabéculas y acinis glandulares y llegan a contacto directo con las células que los forman.

El drenaje venoso de los sinusoides hipofisiarios se hace por medio de vasos que corren en sentido opuesto a las arterias y se vacian en un seno circular superior (seno de RIDLEY) y en un seno venoso circular inferior (seno de WINSLOW), los que a su vez comunican con el seno cavernoso. Recientemente ha cobrado mucho interés el drenaje venoso de la hipófisis desde que POPA y FIELDING describieron un sistema venoso portal neurohipofisiario, cuyas ramas aferentes vienen del lóbulo anterior y posterior; las ramas eferentes se ramifican en torno del núcleo gris del túber cinéreum y del infundíbulum. Este sistema ha sido demostrado también por PIETSCH y ESPINASSE y explica cómo los hormones del lóbulo anterior y posterior pueden ser transportados por la sangre venosa y obrar en mayor concentración sobre los centros del diencéfalo.

Respecto a los vasos linfáticos, los trabajos de CRETZFELDT y EDINGER nos demuestran que esta glándula es rica en espacios linfáticos pericelulares y perivasculares, los que se reúnen en una vía linfática que sigue el pedúnculo y se vacia en los espacios linfáticos de la región cerebral vecina y de la piamadre.

Aun no está resuelto con seguridad si existe o no una comunicación directa entre la cavidad del tercer ventrículo y los espacios linfáticos ya descritos. Los trabajos de HERRING, CUSHING, LEWIS y COLLIN y los modernos hallazgos de hormones de la hipófisis anterior y posterior en la cavidad del tercer ventrículo, y en especial en el espesor de su pared y en el líquido céfalorraquídeo de la cisterna magna, demuestran que estos productos de secreción de la hipófisis (especialmente de la parte intermedia) penetran infiltrando el tejido del lóbulo posterior y el pedúnculo,

llegando al infundíbulum y a la cavidad del tercer ventrículo, donde se mezclan con el líquido céfalorraquídeo. Estas conexiones directas entre la hipófisis y el diencéfalo son de un gran interés fisiopatológico, pues hacen de esta glándula no solamente un órgano incretor sanguíneo, que vierte en la circulación general sus productos de secreción, sino también un apéndice cerebral ligado al diencéfalo por relaciones de continuidad vasculares y linfáticas de un alto significado fisiológico.

Las ramas nerviosas vasomotoras y secretoras de la antehipófisis provienen, según DANDY, del plexo carotídeo del simpático, neuronas del ganglio cervical superior, y penetran a la glándula por el pedúnculo, acompañando a la arteria nutricia del lóbulo anterior. Todos estos filetes nerviosos se ramifican entre los cordones epiteliales y alrededor de las células, terminando en ellas por pequeños engrosamientos de forma variada o por plexos pericelulares (GEMELLI). Según HOUSSAY, la excitación del ganglio cervical superior inhibe la secreción del hormón pigmentario de la parte intermedia. La extirpación del ganglio cervical superior produce la desaparición de las células eosinófilas de la antehipófisis (COLLIN y HENNEQUIN).

El lóbulo posterior de la hipófisis y la parte intermedia reciben numerosas fibras nerviosas del diencéfalo, que atraviesan el pedúnculo. El centro de estas fibras se encuentra en el túber cinéreum, en el núcleo supraóptico, y los estímulos secretorios, según SPIEGEL y GREWING, llegan a la parte intermedia mediante el tractus supraóptico. De lo expuesto se deduce que el pedúnculo hipofisiario representa un importante medio de correlación nerviosa, sanguínea y linfática de la hipófisis con el cerebro, y, además, el pedúnculo puede ser verosímilmente una vía excretora directa de algún hormón en la cavidad del infundíbulum.

HISTOLOGIA

Si observamos la hipófisis en un corte mediano y ánteroposterior que pase por el pedúnculo, distinguiremos dos porciones principales: una anterior, más voluminosa, que es el lóbulo anterior o epitelial, o prehipófisis, y una posterior, menos voluminosa, o lóbulo nervioso.

Colocada entre estas dos porciones principales, tenemos la zona intermedia, llamada también lóbulo paranervioso, que en el hombre adulto es una formación rudimentaria, constituída por las vesículas del hilio, vestigio de la bolsa de RATHKE.

El lóbulo paranervioso se continúa sobre la cara anterior del pedúnculo con una capa epitelial formada por seudo vesículas,

que cubren los dos tercios anteriores del pedúnculo. Esta formación en el gato y perro es bien delimitada y constituye el lóbulo de IORIS.

Pasamos a describir la estructura histológica de estas diversas porciones de la hipófisis:

a) *Lóbulo anterior, epitelial o prehipófisis.*— Esta formación resulta de cordones de células epiteliales separados por una trama conjuntiva muy tenue que, a medida que nos acercamos a la región de inserción del pedúnculo, se va engrosando hasta formar grandes bandas conjuntivas, por las cuales penetran los vasos sanguíneos que descienden del pedúnculo desde la tienda de la hipófisis.

Estos vasos capilares, muy numerosos, son del tipo sinusoidal, parecidos a los lagos sanguíneos, y alrededor de ellos se agrupan las células glandulares, que quedan separadas del torrente circulatorio sólo por la delgadísima capa endotelial.

Con los colorantes ácidos y básicos se pueden distinguir en la hipófisis anterior tres variedades de células: las células fundamentales o cromófobas, las acidófilas y las basófilas.

Las células fundamentales o cromófobas son mal delimitadas, de citoplasma escaso no bien diferenciado, que no toma los colorantes, permaneciendo incoloro, o se tiñe ligeramente en rosa o azulejo. Pueden ponerse de relieve algunos gránulos finos acidófilos o basófilos y gránulos de lipoide. Su núcleo es redondo, de aspecto vesiculoso, pero con gránulos y retículos de cromatina bien distintos. Suelen encontrarse algunas de estas células con núcleo irregular y picnótico.

Las células acidófilas son de forma ovoide o poliédrica, de límites netos, de citoplasma abundante en relación al núcleo, que se tiñe intensamente en rosa con los colorantes ácidos. El citoplasma se presenta de aspecto homogéneo o cargado de finísimos gránulos acidófilos y de un color rosado intenso.

En la hipófisis de la vaca es fácil distinguir finas y escasas vacuolas incoloras correspondientes a gotitas o gránulos de grasa y de lipoide.

El núcleo es excéntrico y generalmente redondeado; se tiñe intensamente en violeta y es más rico en cromatina que el de las células cromófobas. A veces aparece deformado y picnótico o circundado de un anillo claro.

Las células basófilas son algo más grandes que las acidófilas y de forma más poliédrica. Su citoplasma se tiñe en violeta con el hemalumbre y en azul intenso con el Mallory; no es de aspecto homogéneo, debido a que se encuentran numerosas vacuolas. Su núcleo es generalmente céntrico y redondeado.

En cuanto a la proporción de estas distintas células entre sí, no hay un acuerdo definitivo.

Según RASMUSSEN, en el hombre las cromófobas forman un 52%; las eosinófilas, un 37%; las basófilas, un 11%. Sin embargo, las acidófilas muestran variaciones individuales de 23 a 60%; las basófilas, de 4 a 27%, y las cromófobas, de 34 a 66%. La importancia de establecer estas proporciones reside en que se observan marcados cambios en ellas en ciertos estados fisiológicos, como por ejemplo, pubertad (aumento de las acidófilas), embarazo (aumento de las cromófobas) y en estados patológicos, como la castración, tumores, etc. (aumento de cualquiera de los tres tipos celulares).

La distribución de estas diversas células en el lóbulo anterior no es homogénea. PENDE afirma que las células cromófobas se encuentran en el centro y las cromófilas en la periferia, en relación con los senos vasculares. Las acidófilas son particularmente más numerosas en la región central y pósterosuperior de la prehipófisis; las basófilas se encuentran en mayor proporción en la región pósteroinferior y laterales.

¿Cuál es el origen de estos diferentes tipos celulares? Unos piensan que hay un solo tipo de célula que toma diversos aspectos en el curso de su función secretora; así, una cromófoba, al cargarse de gránulos de secreción, se transforma en acidófila, y ésta en basófila, para después volver a su punto de origen, la célula desgranulada o cromófoba en reposo. Esta manera de pensar ha perdido cada vez mayor valor, y hoy día se tiende a admitir que la célula madre es la cromófoba, la que da origen, en forma absolutamente independiente, a los dos tipos de cromófilas, sin que nunca pueda una acidófila transformarse en basófila, y viceversa; cada una sigue un ciclo independiente; esto está corroborado por el hecho de que en el recién nacido sólo se encuentran células cromófobas, y con los años van apareciendo primero las acidófilas y después las basófilas. En una raza de ratas enanas, SMITH y MAC DOWELL, 1930, han encontrado solamente basófilas en la antehipófisis, faltando las acidófilas; el aparato de GOLGI está ubicado en forma diversa en las basófilas y en las eosinófilas. Los gránulos de secreción acidófilos, que se creyó encontrar en las basófilas, y que habrían explicado una forma de transición, con métodos más perfeccionados, se ha visto que corresponden a mitocondrios (SEVERINGHOUSE). Por último, en los diversos adenomas de la hipófisis se ha comprobado un solo tipo celular: o son cromófobas o basófilas o acidófilas, pero nunca se presentan mixtos.

Sobre la formación, secreción y naturaleza del producto elaborado en la antehipófisis, sabemos relativamente poco, pero pode-

mos adelantar que es múltiple. Con los diversos métodos de tinción histológica, diferenciamos dos clases de productos de secreción en las células de la antehipófisis: un lipoide y un coloide.

El lipoide ha sido estudiado histológicamente por LAUNOIS, LOEPER, ESMONET, THAON, CIACCIO, MULON, CIULLA, ERDHEIM y químicamente por ISCOVESCO y BRAILSFORD. Se presenta en forma de finísimos gránulos y gotas más o menos numerosas; la primera forma es frecuente encontrarla en el citoplasma de las células cromófobas, y la segunda, de gotas más grandes, en las células cromófilas. En el recién nacido, el lipoide hipofisiario es muy escaso y va en aumento con la edad. Este producto de secreción se encuentra no solamente dentro de las células, sino también en los espacios intercelulares y en los vasos sanguíneos (THAON).

El otro producto visible de las células de la prehipófisis está representado por una sustancia amorfa, la que aparece como gotas transparentes más o menos voluminosas, acumuladas entre las células, las que al ser rechazadas excéntricamente, forman como una vesícula alrededor de estas gotas de coloide.

Este producto llamado coloide, por analogía con el coloide tiroideo, no es muy abundante en la hipófisis del hombre normal; se le encuentra generalmente en las vesículas y seudo vesículas del hilio, a las que distiende en condiciones fisiológicas y patológicas.

Para THAON, esta sustancia aparece en el centro de un cúmulo celular macizo, y al ir aumentando rechaza estas células, formando la seudo vesícula. No se sabe cuál de estas células es la productora de la sustancia coloidea. PENDE cree que son las tres clases de células las productoras del coloide, y no únicamente las células acidófilas, como piensan otros. El coloide se encuentra también en los intersticios celulares y en los vasos sanguíneos, como lo han comprobado THAON, GRUMBAUM y nosotros mismos.

Parece que es un producto que pasa apenas formado a la circulación general y solamente se acumula en el lóbulo anterior cuando hay un obstáculo para su movilización; infiltrando los espacios linfáticos, es llevado por la corriente hacia la región del hilio, rica en ellos, y por eso aparece especialmente abundante, llenando las vesículas del hilio. De estos almacenes transitorios, el producto de secreción es distribuído lentamente hacia la sangre, o por medio de los linfáticos a través del lóbulo posterior al pedúnculo y a los centros mesencefálicos.

b) *Fisura hipofisiaria.*— Esta formación es constante en el niño y en el feto; es poco visible en el hombre adulto, en el cual queda reemplazada por las vesículas del hilio; colocada entre el lóbulo medio y la prehipófisis, representa los restos del saco hipofisiario embrionario o bolsa de RATHKE. En el hombre adulto esta

fisura se presenta como subdividida en dos vesículas: una más o menos grande y otra más pequeña.

El significado de las vesículas del hilio no es para todas el mismo: las vesículas formadas de epitelio cúbico o cilíndrico y de epitelio ciliado representan probablemente, según PENDE, restos de la bolsa hipofisiaria embrional y tienen membrana propia. Las seudo vesículas del hilio, que no tienen una membrana propia y cuyas células más o menos poliédricas aparecen como separadas por una sustancia amorfa o finamente granulosa, según KOLIKER y IORIS, representarían en la hipófisis humana el lóbulo paranervioso, y son de un alto significado funcional.

c) *Lóbulo peduncular de* IORIS.— Esta formación fué descrita por IORIS en 1907. En el gato aparece como un manguito alrededor del pedúnculo. El autor lo describe como un estrato celular poco espeso, compuesto de células agrupadas en bandas por fino tejido conjuntivo. Las células son de tamaño mediano, de forma cúbica o poliédrica, y de citoplasma claro. Es frecuente encontrar estas células agrupadas en seudo vesículas, conteniendo una sustancia homogénea, que se colorea intensamente con la fucsina ácida.

En el hombre, este lóbulo es menos desarrollado que en los animales, y forma una masa aplanada de concavidad posterior, cubriendo los dos tercios anteriores del pedúnculo. Esta formación no es sino la prolongación lenguiforme del lóbulo anterior, teniendo una estructura netamente vesicular. Sus seudo vesículas están en íntima relación conectivovascular con el infundíbulum y con la meninge.

d) *Lóbulo intermedio.*— En el hombre adulto falta un verdadero lóbulo intermedio, el que está representado por las vesículas del hilio que ya describimos al tratar de la fisura hipofisiaria.

En esta formación glandular, la sustancia amorfa contenida en las seudo vesículas presenta caracteres diferentes de la sustancia amorfa que encontramos en el lóbulo anterior. Se trata de un cuerpo hialino, semejante más bien a un líquido seroso transparente que a una sustancia espesa gelatinosa, como lo es la coloide prehipofisiaria. PENDE llama "sustancia hialina" al líquido secretado por el lóbulo paranervioso y "sustancia coloide" al de la prehipófisis.

Este lóbulo intermedio se encuentra bien desarrollado en el gato y está formado por un revestimiento epitelial pluriestratificado, que por un lado limita la fisura hipofisiaria y por el otro cubre la mitad anterior de la superficie del lóbulo nervioso. Está integrado por varios estratos celulares, dispuestos como rosario, y formado por células redondeadas o poliédricas de límites netos y de cito-

plasma claro o finamente granuloso, que se tiñe de rosa violeta con la hematoxilina-eosina. Su aparato de GOLGI y mitocondrios son semejantes a los de las células basófilas. El núcleo es redondeado, voluminoso y pobre en cromatina.

e) *Lóbulo posterior o nervioso.*— Hasta no hace muchos años se consideraba este lóbulo como una formación de neuroglia y tejido conjuntivo sin ninguna importancia; pero con los últimos estudios citológicos más perfeccionados y los progresos de la Fisiopatología Experimental, ha cobrado la importancia que seguramente tiene. Desde luego, su constitución histológica la forman finísimas fibras, principalmente nerviosas, y numerosos elementos celulares. En medio de estos elementos se encuentran escasos capilares sanguíneos de lumen ancho, que en la región del hilio son más abundantes.

La naturaleza de las fibras es muy discutida; algunos creen que provienen de la neuroglia o de las células ependimarias del infundíbulum; algunas son, sin duda, fibras conjuntivas que acompañan los vasos, pero la mayoría son fibras amielínicas que, según CAJAL, SAVAGNONE, TELLO y PENDE, provienen del grupo de células nerviosas situadas en la región posterior del infundíbulum y el quiasma óptico (núcleo supraóptico); en el adulto forman un robusto fascículo, que se resuelve en un rico plexo en el lóbulo nervioso, terminando algunas fibras en los vasos y tejido conjuntivo perivascular; otras penetran en las células de la capa epitelial paranerviosa y en las vesículas del hilio, y otras terminan en las células aisladas o agrupadas, propias de este lóbulo.

En medio de esta red de fibras nerviosas se encuentran numerosas células neuróglicas, llamadas "gliali" o pituicitos (BUCY), que tienen caracteres parecidos a los de las primitivas células epiteliales del canal ependimario. Su citoplasma es abundante, con prolongaciones cortas y poco ramificadas; su núcleo es vesiculoso. El citoplasma presenta gránulos que se tiñen de negro con el ácido sulfúrico y no dan la reacción del fierro ni del lipoide. LUGARO, MARINESCO, NAGEOTTE, ACHUCHARRO, suponen que estas células tienen propiedades secretorias; IORIS, en la neurohipófisis del gato y del perro ha demostrado células aisladas o en grupos, muy poco visibles en condiciones normales, de contornos difusos y citoplasma claro. Su núcleo es vesiculoso ovalado, con nucléolo casi siempre único. El citoplasma de estas células suele presentar finas granulaciones cromáticas. Estas células se encuentran a veces dispuestas en torno a una sustancia homogénea o granulosa coloreable en rosa con la fucsina ácida.

Debemos señalar en este lóbulo nervioso la presencia de gló-

bulos de una sustancia hialina muy semejante a aquella contenida en las seudo vesículas del hilio.

Fueron descritos por HERRING y provienen de la secreción holocrina de las células del lóbulo paranervioso, que, infiltrándose en el tejido nervioso de la neurohipófisis y del pedúnculo, llegan a la cavidad del tercer ventrículo; para CUSHING, GOETSCH, LEWIS, provendrían del lóbulo intermedio. PENDE cree que por lo menos una parte de esta sustancia hialina puede derivar de las células propias del lóbulo nervioso.

De lo expuesto se deduce que el lóbulo nervioso de la hipófisis es un órgano nervioso-glandular con abundantes elementos secretores, en íntimo contacto con un finísimo plexo de filetes nerviosos de origen cerebral, y cuya secreción se vierte directamente en el pedúnculo y también en la región del hipotálamo. Mencionaremos de paso que LUSCHKA, SAXER, LAUNOIS y CASELLI han observado unos nidos celulares, formados por células de aspecto epitelial y de disposición concéntrica, semejantes al epitelio del cuerpo mucoso de MALPIGHI, y que se encuentran especialmente en la superficie anterior del pedúnculo y en la región del hilio. Para ERDHEIM, que los ha estudiado, serían residuos embrionales del epitelio malpighiano, que reviste la cavidad bucal primitiva.

FISIOLOGIA

Nuestros conocimientos sobre las diversas e importantes funciones de la hipófisis datan de pocos años. Hace treinta años, SCHAEFER, HERRING, se referían a la hipófisis como un órgano sin ninguna importancia fisiológica, y CYON la consideraba como una formación destinada a controlar el aporte sanguíneo al cerebro.

Estos conceptos ciertamente no diferían mucho de los de GALENO, para el cual la pituitaria extraía el mucus del cerebro y lo descargaba a través de la lámina cribosa del etmoides en el nasofárinx.

Fué la observación clínica de algunos síndromes (acromegalia, síndrome adiposo genital) y su relación con una disfunción hipofisiaria hecha por MINKOWSKI y FROEHLICH, en 1901, la que hizo dirigir la atención de los hombres de ciencia hacia esta pequeña glándula de secreción interna engastada en la base del cráneo.

El significado funcional de ella solamente fué descubierto en 1926, cuando SMITH perfeccionó la técnica de la hipofisectomía y demostró que la implantación del tejido pituitario curaba los síntomas de insuficiencia provocados por la extirpación de la glándula.

La función incretora de este órgano fué corroborada más tarde por EWANS y LONG, al comprobar los efectos de los extractos pituitarios en los animales hipofisectomizados y en los normales.

Por último, el genial descubrimiento de ZONDEK, en 1925, de los hormones gónadoestimulantes de la prehipófisis, hizo pasar a primer plano esta glándula, transformada hoy día en foco de investigación científica.

Es difícil considerar la función de la hipófisis tomándola como un todo, como una unidad funcional, debido a los distintos hormones aislados en ambos lóbulos y a los diferentes síntomas observados en lesiones de ellos; pero esto no justifica el mirar como un hecho meramente casual que el lóbulo glandular se encuentre en íntima relación con el neural, y ambos en directa comunicación con el mesencéfalo. Seguramente hay gran ventaja en que ambas porciones glandulares trabajen en conjunto y dependientes una de otra, para así asegurar un mejor equilibrio entre sus variadas funciones. Esto ha sido demostrado en relación con el metabolismo del agua y de la sal en la diabetes insípida por RICHTER, RANSON, FICHER e INGRAM.

La falta de conocimientos relativos a la fisiología hipofisiaria nos obliga a considerar las diversas funciones separadamente en ambos lóbulos, y sólo nos referiremos a aquellas que han sido demostradas y que tienen relación con nuestro trabajo.

Los medios por los cuales podemos estudiar estas diversas funciones son los comunes a todas las glándulas de secreción interna: ablación de la glándula, implantación de tejido hipofisiario, inyecciones de extractos glandulares y la observación clínica de varias enfermedades que normalmente se acompañan de cambios constantes en el tejido hipofisiario.

Los potentes principios activos que se encuentran en la hipófisis implantada pueden ser extraídos y purificados, obteniéndose gran número de ellos con acción específica y bien determinada.

A estos principios se les ha llamado hormones, y, según su acción en los animales de experimentación y en el hombre, podemos distinguir en el lóbulo anterior: hormón del crecimiento, hormones gónadotróficos, hormón tiroestimulante, etc.; y en el lóbulo posterior, el hormón hipertensor y antidiurético y el hormón ocitócico.

A.—*Hormón del crecimiento.*

La influencia de la glándula pituitaria sobre el crecimiento era conocida antes que EVANS y SIMPSON aislaran el principio correspondiente; los casos de gigantismo asociados a hiperactividad de la hipófisis y los de enanismo relacionados con lesiones destructivas de la prehipófisis, ya habían llamado la atención hacia esta acción promotora del crecimiento, que está íntimamente relacionada con un balance nitrogenado positivo producido por este principio. Se ha

visto que en la época del crecimiento comienzan a aparecer y a aumentar las células eosinófilas y que la acromegalia se relaciona generalmente con un adenoma eosinófilo de la prehipófisis. P. E. SMITH, discípulo de EVANS, trabajando con hipófisis de buey, donde hay una separación neta entre las células eosinófilas, que se encuentran en la periferia de la glándula, y las células basófilas, situadas en la región central del órgano, pudo comprobar que la zona cortical de la glándula (zona eosinófila) producía en el renacuajo hipofisectomizado un crecimiento más intenso que cuando se usaban extractos de la zona central.

Estos hechos hacen pensar con cierto fundamento que este principio promotor del crecimiento es producido por las células eosinófilas.

B.—*Hormones gónadotróficos.*

La hipófisis anterior tiene bajo su dependencia el desarrollo y buen funcionamiento de las gónadas, tanto masculinas como femeninas. Después de los trabajos de ASCHEIM y ZONDEK, 1927, ZONDEK, 1930, en relación con el ovario, deben distinguirse dos hormones gónadotróficos distintos: uno que produce el crecimiento, maduración y rotura del folículo de GRAFF y formación de estrógenos; el otro, responsable del crecimiento, mantención del cuerpo lúteo y de su hormón luteinizante o progesterona. A su vez, las gónadas actúan sobre la hipófisis frenando la producción de estos hormones gónadoestimulantes, y en esta forma se mantiene el equilibrio entre estas dos glándulas; así lo atestiguan los trabajos experimentales de KUNDE, DAMOUR, GUSTAVSON y CARLSON, 1930, en la perra; ALLEN, 1928, en la mona; GOLDING y RAMIREZ, 1928; MOORE y PRICE, 1930-32; LEONARD, MEYER y HISAW, en ratas.

Por intermedio de esta función gónadotrófica, la hipófisis es la responsable de la aparición de la pubertad, con su primera maduración folicular, y durante la vida sexual de la mujer regula la menstruación. También son estos hormones los que por intermedio del ovario preparan la mucosa uterina para la nidación del huevo fecundado y mantienen y estimulan el buen funcionamiento del cuerpo amarillo del embarazo; de aquí su gran importancia en los primeros meses de la gestación; sin hipófisis anterior es imposible la nidación del huevo y la prosecución del embarazo en la mayoría de las especies animales. ROWLANDS y SINGER comprobaron que la actividad gónadotrófica de la hipófisis se reduce cuando falta la vitamina E. Según los datos que tenemos, parece que los hormones gónadotróficos comienzan a aparecer en la hipófisis de los mamíferos durante la vida fetal y van aumentando en cantidad hasta el nacimiento. Para ZONDEK, el prolán sería secretado por las células

cromófobas y basófilas; para EWANS y SIMPSON lo sería únicamente por las basófilas. ERDHEIM, KRAUS, BERBLINGER son de la opinión de ZONDEK.

Según PHILLIPP, 1930, el prolán A sería producido por las células acidófilas; de igual opinión son MARGITAY, BERTH y NIKLOS, quienes piensan que el aumento de este hormón antihipofisiario en la orina de los acromegálicos se debe al aumento de las células acidófilas.

Como se ve, no hay una opinión unánime para juzgar el origen del hormón gónadoestimulante de la prehipófisis.

Este mismo hormón gónadoestimulante de la prehipófisis, con idénticos caracteres fisiológicos al prolán A, ha sido encontrado en grandes cantidades en la sangre de la mujer castrada, ya ocho días después de la ooforectomía bilateral y en la menopausia. (FLUHMANN, 1929.)

ZONDEK halló esta misma sustancia en la orina de la mujer con cáncer de los órganos genitales, lo que ha sido confirmado en numerosos casos por BRUEL, OESTREICHER, 1934; HAMBURGEN, 1931. Digámoslo, desde luego, que en la hipófisis del animal castrado, en general, así como en la de la mujer privada de sus ovarios o en la menopausia, se ha descubierto un aumento de las células basófilas y de sus vacuolas, lo que haría pensar que sean éstas las células productoras del hormón. (Células de castración, de SCHLEIDT, 1914.) En otro capítulo nos ocuparemos de esto con más detalles.

Respecto a los hormones gónadoestimulantes encontrados en la sangre y orina de la mujer durante la gestación, y en los tumores de animales y en el hombre, en el curso de tumores de origen corial: corioepiteliomas, mola hidatiforme, teratomas y tumores del testículo, parece que su origen derivaría más bien del tejido corial y no del lóbulo anterior de la hipófisis; este punto es objeto de arduas discusiones. ZONDEK cree que el prolán urinario encontrado en la mujer gestante es de origen hipofisiario, sin negar que la placenta tenga alguna participación en su producción, y explica el hecho, argumentado por PHILLIPP, 1930; FELS, 1930; COLLIP, 1935, de la escasa cantidad de hormón gónadotrófico encontrado en el lóbulo anterior de la hipófisis de la mujer gestante, por la gran rapidez de la entrega de esta sustancia, que hace imposible su almacenamiento, y de aquí que este órgano implantado en un animal hipofisectomizado no produzca las reacciones típicas sobre el ovario dadas por el prolán A y B; sería un caso similar a lo que ocurre en la enfermedad de BASEDOW, en la cual el cuerpo tiroides contiene menos tiroxina y menos yodo que la glándula normal.

Para ZONDEK, el origen de este hormón estaría en las células cromófobas o principales de la hipófisis, que durante la preñez sufren una hipertrofia e hiperplasia evidentes.

Los que opinan que el hormón gónadotrófico de la orina y sangre de la mujer preñada es de origen placentario y no hipofisiario, arguyen, además, que hay diferencias biológicas entre el hormón antehipofisiario y el circulante en la sangre de la embarazada. Según los trabajos de RIECHERT, PENCHARZ, SIMPSON, MEYER y EVANS, 1931, y KRAUL, 1932, el prolán contenido en la sangre y orina de la embarazada en grandes cantidades no tiene acción sobre las gónadas en el animal hipofisectomizado, lo que hace pensar que el prolán actúa como un activador de la hipófisis. O. RIDDLE, 1931, ha demostrado que el prolán no tiene acción sobre el testículo de las aves inmaduras, mientras que el hormón prehipofisiario la tiene. C. EVANS y SIMPSON, 1929, demostraron que el peso del ovario de ratas inmaduras raras veces sobrepasó los 70 miligramos en 96 horas, cuando eran tratadas con prolán; en cambio, bajo la acción del hormón antihipofisiario, se vió que el efecto era mayor al aumentar la dosis, y el ovario alcanzaba dos o tres veces el peso que adquiría cuando era estimulado con la orina de la preñez.

A pesar de que estos argumentos son de peso, no son definitivos para dilucidar el problema, pues el hormón gónadoestimulante de la prehipófisis, una vez entregado a la circulación, puede sufrir transformaciones a nivel del hígado o de los emuntorios, apareciendo en la sangre y orina con propiedades distintas a las que poseía en su fuente de origen.

C.—*Hormón tiroestimulante.*

Las relaciones funcionales entre la hipófisis y tiroides fueron sospechadas desde que ROGOWITSCH describió alteraciones del tamaño y de la estructura del lóbulo anterior de la hipófisis, después de la tiroidectomía.

La influencia de la pituitaria sobre el tiroides fué demostrada más tarde por ADLER, quien logró inhibir la metamorfosis del renacuajo, destruyendo su pituitaria y, así, determinando atrofia del tiroides. SMITH y SMITH, finalmente, curaron la grave atrofia del tiroides producida por la hipofisectomía, por medio de la trasplantación de tejido hipofisiario o por medio de inyecciones de extracto hipofisiario.

Los cambios histológicos de la glándula tiroides, producidos por la inyección de extracto antehipofisiario, dependen de la cantidad inyectada, como lo han demostrado ARON, LOEB y BASSET, y revelan una hiperactividad funcional de la glándula, que también se traduce por un aumento del contenido del hormón tiroideo en el suero de los animales tratados y por una elevación del metabolismo basal.

Después de la tiroidectomía, se ha observado un aumento con-

siderable del hormón tiroestimulante en el lóbulo anterior de la hipófisis y, coincidiendo con esto, un aumento de las células basófilas, lo que haría pensar a ALTSCHULE y COOPER que este hormón sería producido por estas células.

D.— *Hormón córticoestimulante o adrenotrófico.*

La existencia de este factor estimulante de las glándulas suprarrenales fué descubierta por SMITH al observar una marcada atrofia de la corteza suprarrenal después de la hipofisectomía, la cual era mejorada con la implantación del lóbulo anterior de la hipófisis.

Con la inyección de extracto crudo de hipófisis total, EMERY y ATWELL consiguieron una marcada hipertrofia, tanto de la zona fasciculada como de la reticulada, y ANSELMINO, HOFFMANN y HEROLD, casi simultáneamente con COLLIP y HOUSSAY y colaboradores, obtuvieron un extracto purificado de la hipófisis anterior, con propiedades córticoestimulantes.

Respecto al origen de este principio en la antehipófisis, parece que sean las células basófilas las productoras de él, ya que en el adenoma basófilo de la pituitaria se observa una hiperplasia de la corteza suprarrenal.

Es probable también que exista en la antehipófisis un principio estimulante de la médula suprarrenal, pues ANSELMINO, HEROLD y HOFFMANN han aislado del lóbulo anterior una fracción especial, que, inyectada en la laucha y rata, produce dentro de dos horas cambios en la médula suprarrenal: pérdida de los gránulos feocrómicos, vacuolización y alteración en la forma de las células de la médula. Sin embargo, los cambios medulares son menos importantes que los sufridos por la corteza suprarrenal y se producen mucho más tardíamente.

E.— *Hormón paratirotrófico o estimulante de las glándulas paratiroides.*

SMITH consiguió en el renacuajo, extirpando la hipófisis, una atrofia del cuerpo epitelial, homólogo a las paratiroides de los mamíferos, y CHARLES, en el sapo hipofisectomizado, encontró una reducción del calcio sérico en un 37%. HOUSSAY y SANMARTINO, trabajando en perros, consiguieron una atrofia de las paratiroides en la tercera parte de ellos, después de la ablación de la hipófisis.

Estos trabajos experimentales hablan a favor de la existencia de un principio estimulante de las paratiroides en la antehipófisis, lo que ha venido a confirmarse con la preparación de un extracto

purificado de la antehipófisis que, inyectado en los animales, produce un aumento de volumen y cambios histológicos en las paratiroides, seguidos de un aumento del calcio sanguíneo.

F.— *Hormón pancreatotrófico.*

Ha sido supuesta su existencia desde que KOSTER observó en el perro hipofisectomizado una atrofia del páncreas y de que ANSELMINO y HOFFMANN extrajeran de la antehipófisis una fracción que, inyectada en los animales, producía una hiperplasia y aumento de los islotes de LANGERHANS. Sin embargo, estos trabajos no han sido confirmados por experimentos de otros investigadores.

G.— *Hormón lactogénico.*

STRICKER y GRUETER, 1929, fueron los primeros que produjeron secreción láctea en conejos con la inyección de extracto de hipófisis anterior. Sus resultados fueron confirmados y ampliados por CORNER, 1930; EVANS y SIMPSON, 1929; NELSON y PFIFFNER, 1931, y, especialmente, RIDDLE y sus colaboradores, 1932-1933-1934. Este último, junto con DYKSHORN, 1932-1933, aislaron el factor lactogénico y lo diferenciaron de los factores del crecimiento, gónadotrófico y tirotrófico, y lo llamaron "Prolactina". GARDNER y TURNER, 1933, purificaron este hormón y lo llamaron "Galactina". Es un principio que no ha sido encontrado en ninguna otra glándula.

Un problema muy interesante en la fisiología de la lactancia es el que se refiere al mecanismo por el cual durante el embarazo se mantiene frenada la producción de este hormón, el que es liberado después del parto. Un gran número de hechos experimentales demuestran que el hormón placentario, la estrona, es el responsable de mantener frenada la prehipófisis durante el embarazo, y su disminución brusca después del alumbramiento libera la prolactina en el lóbulo anterior de la hipófisis. Las perturbaciones en la subida de la leche en el puerperio pueden ser debidas a un exceso de estrona circulante o a una insuficiente producción de prolactina. Un hecho curioso es que este hormón, además de su acción específica sobre la producción de leche, tiene otras acciones agregadas sobre el organismo: acción antagónica sobre las gónadas; favorece el instinto maternal; produce una acción calorigénica independiente a la del tiroides; presenta una acción estimulante del crecimiento, semejante a la del hormón del crecimiento; produce hiperglicemia y glicosuria en las aves y conejos, por su acción sobre los almacenamientos de glicógeno en el hígado y en otros órganos.

H.— *Hormón hiperglicemiante.*

Descubierto por HOUSSAY y BIASOTTI, quienes demostraron su acción antagónica a la insulina. En el animal hipofisectomizado se han encontrado una baja de nivel del azúcar sanguíneo y una marcada sensibilidad a la insulina. Por el contrario, la inyección de este principio en el animal produce marcada glicosuria y aumento de los cuerpos quetógenos. El mecanismo por el cual obra este principio no ha sido bien aclarado. LUCKE y HAENDEL sostienen que este hormón antiinsulínico actúa sobre el centro metabólico del cerebro medio y se puede demostrar en el líquido céfalorraquídeo. Los trabajos de KOCH y LEHNDORFF así parecen confirmarlo al obtener hiperglicemia con la inyección del líquido céfalorraquídeo de un acromegálico.

CIPE y MARKS creen que este hormón hace más sensibles los almacenamientos de glucosa a la movilización que produce la adrenalina. RUSSEL describe este hormón como un factor glicostático que previene las pérdidas de H. de C. durante el ayuno. Como se ve, la manera de actuar de este principio diabetógeno, perturbando el metabolismo de los H. de C., es múltiple, pero su resultado es el mismo: impide el aprovechamiento de los H. de C. por los tejidos; además, controla la transformación de las proteínas en glucosa, que con gran seguridad se efectúa en el hígado (LONG y LUKENS).

I.— *Hormón bromato.*

ZONDEK y BIER demostraron que el lóbulo anterior de la hipófisis encerraba la mayor proporción de bromo en el organismo (60%) y que las paredes del ventrículo medio eran mucho más ricas en este elemento que el resto del cerebro; experimentando en animales sometidos a profunda narcosis con el somnífeno, comprobaron una transferencia del bromo de la hipófisis a las paredes ventriculares, y supusieron que este fenómeno se debía al pasaje de un hormón especial (hormón bromato) desde la hipófisis al tercer ventrículo, donde MAUTHNER ha localizado el centro regulador del sueño. En el adenoma cromófobo se observan hipersomnia y letargo, lo que hace suponer que el hormón bromato se produce en estos elementos celulares.

J.—*Intermedina.*

GIERSBERG, ZONDEK y KROHN, COLLIN y DRONET y otros, observaron que la inyección de extracto de la parte intermedia de la hipófisis o del lóbulo posterior producía cambios en la pigmentación de los peces.

Este mismo fenómeno ha sido estudiado en detalle por HOGBEN y WINTON en la rana normal y en la hipofisectomizada. Debido a que la mayor concentración de este hormón se encuentra en la parte intermedia de la glándula, VAN DYKE lo llamó "intermedina". Se piensa que es producido por las células basófilas de esta porción de la glándula, debido a que ha sido encontrado en altas concentraciones en el adenoma basófilo. EHRHARDT y ZONDEK y KROHN han observado un aumento de la intermedina en la hipófisis de la mujer en gestación. El estímulo productor de la secreción de este hormón es la luz; numerosos experimentos han puesto en evidencia que el estímulo luminoso actúa sobre la parte intermedia por vía del nervio óptico (JORES, HOGBEN y SLOME). Recientes trabajos de SCHARRER han demostrado en el nervio óptico la presencia de un manojo especial de fibras provenientes del hipotálamo.

K.— *Hormón quetogénico o estimulante del metabolismo de las grasas.*

Fué descrito por BURN y LING, 1930, quienes vieron que administrando a ratas un extracto pituitario aumentaba enormemente la excreción urinaria de cuerpos acetónicos. Este principio fué aislado por ANSELMINO y HOFFMANN, y lo llamaron "oroficina"; inyectado en la rata, produce un aumento de la concentración de cuerpos acetónicos en la sangre.

El estímulo normal que determina la producción de este hormón en el lóbulo anterior de la hipófisis es la ingestión de grasas.

L.— *Acción sobre el metabolismo de los prótidos.*

La acción del lóbulo anterior de la hipófisis sobre el metabolismo proteico se hace a través del hormón del crecimiento.

Los trabajos de BRAIER demuestran en forma sistemática una disminución del catabolismo proteico después de la hipofisectomía, y, por el contrario, con la inyección de extracto antihipofisiario se produce un aumento franco de la eliminación nitrogenada.

La clínica demuestra la frecuencia con que se observa una disminución de la acción dinámicoespecífica de las albúminas en los casos de hipopituitarismo.

LOBULO POSTERIOR

La inyección del extracto crudo de lóbulo posterior es tóxica para el animal, en el que se observan trastornos circulatorios, anuria, debilidad muscular, y con dosis mayores produce hipotermia, convulsiones y, finalmente, la muerte. Numerosos investigadores

han trabajado en la obtención de los diversos principios de la neurohipófisis, y en 1928 KAMM y sus colaboradores aislaron dos hormones diferentes: una fracción con propiedades contráctiles sobre la musculatura lisa y especialmente el útero, que la llamaron Ocitocina o Pitocina, y otra fracción con propiedades hipertensoras, por acción sobre los vasos sanguíneos, y que la llamaron Vasopresina o Pitresina.

La inhibición de la diuresis ha sido atribuída a una sustancia distinta, pero, según los trabajos de KAMM y colaboradores, no es un hormón distinto, sino más bien un derivado del factor hipertensor.

Estos hormones no solamente se encuentran en el lóbulo posterior, sino que también existen en el tallo pituitario y en las paredes del tercer ventrículo. TRENDELEMBURG y SATO han visto un aumento de ellos en el túber cinéreum después de la hipofisectomía. Parece que la principal vía de excreción de estos hormones es la vía sanguínea, pero cada día cobra mayor importancia la vía linfática y directa a través del pedúnculo y hacia los centros del diencéfalo. Ultimamente se ha comprobado la acción neuroquímica de la secreción hipofisiaria, especialmente del lóbulo posterior, sobre las fibras nerviosas que ligan la hipófisis al cerebro o sobre los centros del diencéfalo a través del pedúnculo.

La secreción de las células de la capa epitelial paranerviosa y la de las células gliales o pitocitos bañan directamente el plexo nervioso de la neurohipófisis, formado por fibrillas que descienden de la región del túber cinéreum. PENDE supone que por el estímulo directo de estas fibrillas la secreción de la neurohipófisis desempeña importantes acciones troforreguladoras en el organismo. Esta opinión está confirmada por el hallazgo de la secreción hialina de la neurohipófisis en el líquido céfalorraquídeo, en el pedúnculo y en la cavidad del tercer ventrículo.

COCKRILL ha encontrado la Ocitocina en la orina de la mujer durante el trabajo de parto, lo que es digno de consideración y de mayores estudios. La actividad de la Ocitocina depende de varios factores: del animal, de la fase del período menstrual o del estro, si el útero es grávido o no, el período del embarazo, del trabajo de parto y de los días del puerperio. El hormón vasopresor ha sido encontrado en la sangre de eclámpticas en altas concentraciones, por ANSELMINO y HOFFMANN, lo que tiene gran importancia, dada la similitud de las lesiones producidas por este hormón y las encontradas en la eclampsia y el sorprendente paralelismo de las alteraciones químicas de la sangre de las eclámpticas y las de los animales inyectados con este hormón (HOFBAUER).

La influencia de esta porción de la hipófisis sobre el metabolismo del agua y de la sal fué observada por primera vez por

SCHAEFER, quien notó un aumento de la diuresis en el animal anestesiado con la inyección de extracto posthipofisiario. La extirpación de la neurohipófisis en el animal produce una poliuria con glicosuria o sin ella, la que es de difícil explicación. COETSCH, CUSHING y JACOBSON creen que se debe a un traumatismo del pedúnculo que produciría una excitación secretoria de la parte intermedia, la que tendría acción diurética y glicogenolítica. Otros creen que el estímulo sobre el pedúnculo podría traer poliuria y glicosuria por irritación de los centros vecinos hipotalámicos que regulan el metabolismo del agua y de los H. de C., y, por fin, hay quienes creen que el hormón antidiurético encontrado en la neurohipófisis está bloqueado en su pasaje hacia dichos centros por lesión del pedúnculo o de la neurohipófisis. Respecto al mecanismo por el cual este hormón inhibe la producción de orina, no hay acuerdo entre los diversos investigadores; STARLING y VERNEY creen que se debe a un efecto directo sobre el tejido renal; MOLITOR y PICK creen que este hormón actúa sobre el centro del cerebro medio que regula el metabolismo del agua, y, por último, hay otros que opinan en el sentido de una acción periférica sobre los tejidos, perturbadora del intercambio acuoso y salino entre las células y la sangre.

La fuente productora de estos hormones es el tejido neuroglandular de la posthipófisis, incluyendo el pedúnculo y el túber cinéreum.

El lóbulo posterior, como sabemos, se compone de fibras nerviosas, neuroglia y pituicitos; gran número de investigadores atribuyen a estas células propiedades glandulares, y serían la fuente productora de los hormones posthipofisiarios. Además, no podemos negarle propiedades secretoras al tejido nervioso propiamente tal, ya que conocemos sin lugar a dudas la producción de ciertos hormones, como simpatina y acetilcolina, por este tejido.

Fuera de estas funciones bien determinadas de la posthipófisis, se han encontrado muchas otras que revelan su importancia reguladora del metabolismo en general. La inyección del extracto posthipofisiario produce hiperglicemia por acción directa sobre la glicogenolisis hepática, acción opuesta a la insulina; aumenta el contenido de ácidos grasos en el hígado y disminuye su concentración en la sangre; inyectado en el ventrículo lateral, produce una fuerte hipotermia; parece que en dosis fisiológicas regula el centro termogenético.

C A P I T U L O I I

Cambios citológicos de la hipófisis en diversos estados fisiológicos y patológicos.

El estudio de los cambios estructurales sufridos por la hipófisis en diversos estados fisiológicos y patológicos sirve para dilucidar el problema de las diversas funciones de este órgano, tratando de relacionar tal o cual cambio en la proporción celular con tal o cual estado fisiológico o patológico y estudiando directamente la actividad secretora por un análisis de las alteraciones morfológicas dentro de las células mismas.

Desde luego, llama la atención la estrecha relación de los diversos fenómenos de la vida sexual con la imagen histológica encontrada en la hipófisis; se diría que esta glándula es el espejo donde se reflejan los diferentes fenómenos acaecidos en la esfera sexual; también sorprenden las relaciones que con ellas guardan las diversas etapas del crecimiento ponderal del organismo.

Según el prolijo estudio hecho por el Dr. EUGENIO LIRA sobre las variantes morfológicas de la hipófisis durante el crecimiento, se desprende que durante la vida intrauterina el lóbulo anterior de esta glándula está constituído casi completamente por células cromófobas; al tercer mes de la vida intrauterina comienzan a aparecer las células eosinófilas en la parte central de la glándula. Estas células van en aumento constante hasta la pubertad y desde los siete años sobrepasan a las cromófobas.

Solamente en el primer mes de la vida extrauterina hacen su aparición las células basófilas, las que continúan en aumento lento hasta la pubertad, pero siempre en menor número que las cromófobas y las acidófilas.

Estos hallazgos del Dr. Lira están en desacuerdo con los trabajos europeos, que hacen aparecer las células acidófilas en el recién nacido y las basófilas al final del primer año.

Desde luego hacemos notar que *las células acidófilas aparecen y aumentan rápidamente en épocas en que el crecimiento ponderal del cuerpo y de los diversos órganos es mayor,* lo que nos induce a pensar en cierta relación de causa a efecto entre estos dos hechos.

DIFERENCIAS ESTRUCTURALES SEGUN EL SEXO

MC. QUEEN-WILLIAMS, 1934, describe diferencias en el número y relaciones tintoriales de las células en la rata según el sexo: en el macho hay una mayor proporción de acidófilas y basófilas, así como también una marcada diferenciación celular por medio de los colorantes.

WOLFE y ELLINSON, 1934, encuentran que en el ratón macho hay 53,5% acidófilas, término medio, y en la hembra, 32,6%. En el macho, las basófilas están en una proporción de 6,2%, y mucho más intensamente granuladas. En la hembra estas mismas células forman el 4,9%. Las cromófobas están en menor proporción en el macho que en la hembra. Estudios semejantes han sido hechos por PFEIFFER, 1936; KIRKMAN, 1937; SEVERINGHAUS, etc.

VARIACIONES ASOCIADAS AL CICLO ESTRAL

Numerosos trabajos experimentales demuestran que la hipófisis sufre cambios cíclicos, según la fase del ciclo estral, en diferentes especies animales. RASMUSSEN, 1921, encontró en la hipófisis de la marmota un aumento de las basófilas en el momento en que el animal sale de su sueño invernal y comienza el celo. CHARIPPER y HATERIUS, 1930-32, encuentran un aumento de las basófilas en el lóbulo anterior de la hipófisis de rata en estado de estro y de las acidófilas en el diestro. WOLFE ha hecho numerosos estudios en varias especies, especialmente en la perra, y ha visto que en el período de reposo las basófilas son escasas, pero aumentan en número, tamaño y granulaciones durante el proestro, y después disminuyen grandemente en tamaño y en granulaciones durante el estro, y al final de él se ven como pequeñas y escasas células retraídas.

Las acidófilas, de igual manera, parecen agrupadas con gránulos intensamente teñidos a comienzos del estro, y al final de la fase luteínica también muestran una pérdida marcada de los gránulos.

Estos trabajos experimentales demuestran una correlación estrecha entre el lóbulo anterior de la hipófisis y el estado funcional de las gónadas, y explican la reducción de la potencia gónadoestimulante de la hipófisis durante el estro, pues en este período, como hemos visto, existe una intensa desgranulación de las células basófilas, que citológicamente reflejan una gran actividad secretoria.

De los estudios hechos por WOLFE, 1934, en animales que no presentan ovulación espontánea, como la gata, la coneja y el hurón, se deduce que en las células del lóbulo anterior de la hipófisis

se producen activos fenómenos de granulación y desgranulación, de acuerdo con los cambios que el coito inaugura en el aparato reproductor. Es razonable pensar que los gránulos de secreción, que tan rápidamente se movilizan después de la ovulación, sean la fuente de los hormones gónadoestimulantes de la prehipófisis.

Además hay sorprendentes correlaciones entre los hallazgos citológicos de la prehipófisis y la potencia hormonal de esta glándula, como ha sido demostrado por la implantación de ella. De acuerdo con HILL, 1934, la hipófisis de la coneja adulta en estado de estro contiene alrededor de doce unidades ovulativas, y en este momento las células del lóbulo anterior muestran un máximo de granulaciones. 30 minutos después del coito, la potencia cae a diez unidades, y en 24 horas, a una y media unidades, y en este tiempo una intensa desgranulación se observa en las células del lóbulo anterior. La vuelta gradual de la potencia gónadoestimulante dentro de 10 días a dos semanas se acompaña de una intensa regranulación de las células hipofisiarias, fenómeno citológico que indica estado de reposo celular.

SEVERINGHAUS, 1937, ha emitido la hipótesis que las células basófilas son las productoras del hormón folículoestimulante y las acidófilas, del hormón luteinizante. Tal manera de pensar no se puede tomar como algo definitivo, pues hay experiencias que lo afirman y otras que lo niegan.

ALTERACIONES HIPOFISIARIAS DESPUES DE LA CASTRACION

Desde que SCHLEIDT, 1914, describió las células de castración anilladas en la antehipófisis del animal castrado, hasta hoy día, se han multiplicado los trabajos sobre este tema, y todos concuerdan en que la extirpación de las gónadas determina en la antehipófisis cambios especialmente intensos en las células basófilas. Se produce un aumento en el número de estas células, las que aparecen repletas de gránulos de secreción, y en muchas de ellas se forman vacuolas, que contienen una sustancia parecida al coloide. Estas vacuolas se fusionan y terminan por rechazar el núcleo y el aparato de Golgi hacia la periferia, tomando la forma de un anillo.

Estas hipófisis así transformadas demuestran, por implantación, una alta potencia gónadoestimulante, lo que haría suponer que las células basófilas son las productoras de estos hormones. LEONARD, 1937, demostró que la hipófisis de la rata castrada aumentaba enormemente su potencia en hormón folículoestimulante, y muy poco en hormón lúteoestimulante. PFEIFFER, 1936-37, piensa que la hipófisis del macho castrado no libera hormón lúteo-

estimulante. Estas observaciones y otras hacen pensar que las basófilas son las células productoras del hormón folículoestimulante.

BIGGART, 1934-35, encontró en la hipófisis de un hombre y tres mujeres, que habían sido castrados de dos a seis años antes de su muerte, las mismas modificaciones descritas en los animales, referentes a una hipertrofia e hiperplasia de las basófilas, con aumento de su vacuolización, sin llegar nunca a dar las imágenes de la célula anillada típica que se encuentra en los animales.

El aumento de los gránulos de secreción en las basófilas, citológicamente, representa un estado de almacenamiento de sus productos de secreción, y por lo tanto un estado de reposo, lo que está de acuerdo con el aumento de la potencia de esta glándula cuando es implantada.

Las células acidófilas también sufren cambios con la castración, pero son muy poco importantes; a veces parece que disminuyen en número y tienden a volver al estado cromófobo.

CAMBIOS CITOLOGICOS DEL LOBULO ANTERIOR DE LA HIPOFISIS, OBSERVADOS CON LAS INYECCIONES DE HORMONES.

Son tan numerosos los trabajos que se refieren a este tema, que no podríamos abarcarlos todos, y solamente vamos a resumir las principales conclusiones que se derivan de ellos.

Los hormones usados en estos experimentos han sido hormones ováricos, testiculares, extractos fetales y placentarios y orina de animales preñados y castrados.

Con extractos fetales BERBLINGER, 1914, obtuvo cambios celulares semejantes a los de la preñez, lo que fué confirmado más tarde por KOYANO, 1923; LEHMANN, 1928, y WOLFE, 1933. Los mismos cambios citológicos fueron observados por BANIECKI, 1928, con extractos placentarios.

Las inyecciones de estrógenos previenen los cambios producidos por la castración, y, según MEYER, LEONARD, HISAW y MARTIN, 1930, bajan la potencia gónadoestimulante de la hipófisis y producen cambios celulares semejantes a los encontrados en la preñez.

Los estudios citológicos indican que la pérdida de la potencia de la hipófisis es debida a una amplia desgranulación de las células secretoras, las que estarían en activa secreción, como lo demuestra la gran hipertrofia del aparato de Golgi.

WOLFE y CHADWICK, 1936, con dosis graduadas de estrógeno, concluyen que tanto las basófilas como las acidófilas son afectadas: pequeñas dosis producen desgranulación de las basófilas, y una dosis mayor llega a desgranular las acidófilas.

La interpretación más general y aceptada de estos hechos es que los estrógenos inhiben la actividad secretoria de las células del lóbulo anterior de la hipófisis; pero si examinamos el problema desde el punto de vista de la citología, no podemos aceptar esta interpretación tan fácilmente. En efecto, por actividad secretoria de una glándula entendemos la producción y eliminación de sus productos de secreción.

Ahora bien, si las células glandulares almacenan sus productos de secreción y aparecen fuertemente cargadas de gránulos de secreción, quiere decir que están en reposo; pero, en cambio, si las células aparecen eliminando estos productos de secreción y se muestran en desgranulación, quiere decir que están entregando sus productos de secreción, o sea, que están en activo proceso secretorio; lo primero se observa después de la castración, y lo segundo, con la inyección de estrógeno, que hace desaparecer los almacenamientos de gránulos de secreción aun por debajo de lo normal... Pese a estos argumentos dignos de tomarse en cuenta, hay hechos fisiológicos que hablan lo contrario, como ser los experimentos de parabiosis en la rata, en los cuales una rata castrada es colocada en parabiosis con una hipofisectomizada y se observa en esta última la acción exagerada del hormón gónadoestimulante de la hipófisis del primer animal.

La correlación de los estudios histológicos con los fisiológicos hace pensar que las células basófilas son las productoras del hormón folículoestimulante, y que las acidófilas lo son del lúteoestimulante.

Los mismos efectos sobre la hipófisis se han observado en el macho con la inyección de andrógenos, los que son capaces de actuar directamente sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, alterando su estructura, su potencia y su actividad.

ALTERACIONES DEL LOBULO ANTERIOR DE LA HIPOFISIS PRODUCIDAS POR LA TIROIDECTOMIA

En 1916, TRAUTMANN describió una degeneración vacuolar en las acidófilas de la hipófisis de la cabra tiroidectomizada, y desde entonces se han multiplicado los estudios sobre este punto. En 1930, BRYANT describió grandes células basófilas vacuoladas en la coneja y una reducción de las acidófilas. Los resultados de un gran número de investigaciones (HOHLWEG y JUNKMANN, 1933; SMELSER y CLARK, 1934; MARINE, ROSEN y SPARK, 1935; ZECKWER, 1934-37) han aclarado estos hechos, y se pueden tomar como definitivos los siguientes cambios en la prehipófisis después de la tiroidectomía: gran desgranulación de las acidófilas, las que vuelven al estado cro-

mófobo y disminuyen mucho de número; aumento de las basófilas. las que presentan vacuolas semejantes a las de las células de castración.

En el hipertiroidismo y con la inyección de hormón tiroideo se producen en la hipófisis un mayor número de granulaciones en las acidófilas y un aumento de sus afinidades colorantes, así como una hipertrofia del aparato de Golgi. Las basófilas sufren una hipertrofia y vacuolización parecidas a las observadas en la castración.

ALTERACIONES DEL LOBULO ANTERIOR ASOCIADAS A CIERTAS CONDICIONES CLINICAS

Fué el estudio de ciertos adenomas de la hipófisis lo que hizo pensar por primera vez en la producción específica de ciertos hormones por determinadas células. En 1887, MINKOWSKI declaraba que la hipófisis era la responsable del síndrome acromegálico descrito un año antes por MARIE. A BENDA, 1900-1901, se debe el conocimiento de que los síntomas de la acromegalia y del gigantismo concomitante sean producidos por un tumor formado por las células acidófilas de la antehipófisis. SMITH y DOWELL, 1930, han encontrado en una raza enana de lauchas ausencia completa de células acidófilas.

El tumor más frecuente es el adenoma cromófobo, que casi siempre produce síntomas de hipopituitarismo, como los observados con la ablación de la glándula. Las células cromófobas aparecen inactivas, sin gránulos y de aspecto embrionario, con un aparato de Golgi pequeño y escasos mitocondrios, lo que hace suponer que estas células no producen en esta enfermedad ningún hormón activo, y los síntomas de insuficiencia glandular son debidos a la compresión de las partes vecinas.

En 1932 CUSHING describió un síndrome con adiposidad dolorosa, especialmente localizado en la cara, cuello y tronco, distrofia sexual, alteraciones de la distribución del pelo, hipertensión arterial y piel seca de color pardo, en el cual encontró un adenoma basófilo. Como uno de los síntomas más constantes de este síndrome es la hipertensión, CUSHING relacionó este síntoma con el hiperbasofilismo, especialmente con la invasión del lóbulo nervioso por estas células. Esta misma alteración la encontró en la eclampsia. Posteriores estudios de BERBLINGER, 1935; SPARK, 1935, y RASMUSSEN, 1936, no han podido confirmar los hallazgos de CUSHING.

En algunas enfermedades del riñón, como glomérulonefritis y esclerosis maligna, etc., se ha encontrado un aumento de las ba-

sófilas. En el corioepitelioma y en la mola hay una reducción en los gránulos de las acidófilas y aparecen grandes células de origen cromófobo.

Hemos pasado revista a los principales estados fisiológicos y patológicos capaces de producir alteraciones en la prehipófisis, pero intencionadamente no hemos nombrado el estado en el que con mayor realce se producen notables cambios de la hipófisis; nos referimos al embarazo, y si lo hemos postergado y hecho materia de un capítulo aparte, es porque constituye el objeto de nuestro trabajo.

C A P I T U L O I I I

HIPOFISIS Y EMBARAZO

RELACIONES DE LA HIPOFISIS CON EL EMBARAZO. SU IMPORTANCIA CLINICA

Gran número de trabajos experimentales han puesto en evidencia la importancia que esta glándula tiene en la conservación de la especie. PENCHARZ y LONG, en la rata, han encontrado que la hipofisectomía impide la nidación del huevo, y si se la practica entre el séptimo y décimo día de la fecundación, se produce una reabsorción de los fetos. Practicada la ablación de esta glándula entre el undécimo y vigésimo día de la preñez, ésta se prolonga y termina con la muerte de la madre o de los fetos.

Según ASCHNER, HOUSSAY, 1935; VOTQUENNE, 1936, la hipofisectomía en la perra produce el aborto; igual fenómeno ha sido observado en la coneja por SMITH y WHITE; FIROR, 1932, y en gatas por MC-PHAIL. La ablación de la hipófisis en la laucha, en la segunda mitad de la preñez, no influye en el crecimiento de los embriones ni en el curso de ella, pero las crías nacen muertas, y a veces suele observarse una prolongación de la preñez.

En el hombre, el síndrome de FROELICH determina hipoplasia y atrofia de los órganos genitales, y, por lo tanto, incapacidad para la concepción y el embarazo; igual cosa se observa en el adenoma cromófobo subclínico, que determina en la mujer un hipogonadismo secundario que la hace incapaz de concebir. En la enfermedad de SIMMOND, en que hay una atrofia del lóbulo anterior, se produce, junto con la caquexia general, una atrofia genital y esterilidad.

El aborto de los primeros meses es producido con frecuencia por un hipogonadismo de origen pituitario, que hace que el cuerpo lúteo no funcione en debidas condiciones, lo que interfiere en la placentación; de aquí que la formación de la placenta dependa de un correcto funcionamiento del lóbulo anterior de la hipófisis. Es muy frecuente encontrar en clínica estigmas de una alteración hipofisiaria en enfermas con abortos repetidos de los primeros meses.

Las relaciones de la hipófisis con diversos síndromes tóxicos de la preñez han sido estudiadas por varios investigadores. ANSEL-

MINO y HOFFMANN han encontrado que en la hiperémesis gravidarum se elimina una mayor cantidad de gónadotrofinas, y los fenómenos de insuficiencia córticosuprarrenal observados en este cuadro estarían bajo la dependencia del lóbulo anterior de la hipófisis.

HOFBAUER, 1918, fué el primero en proclamar una base endocrina para la toxemia gravídica. KUSTNER descubrió en la sangre de las eclámpticas una sustancia que produce la expansión de los melanóforos en el sapo. CUSHING describió una fuerte infiltración de células basófilas, hacia la parte intermedia del lóbulo posterior, en la hipófisis de las eclámpticas y relacionó esta alteración con los síntomas de hipertensión y oliguria presentados por estas enfermas. Esta hipótesis no ha sido confirmada en posteriores experimentos. NOSOTROS, 1939, en un estudio histológico de algunas glándulas endocrinas en la eclampsia, encontramos signos evidentes de hiperactividad secretoria en el lóbulo anterior de la hipófisis.

RUSSEL, EVANS y CROOKE, 1934, relacionan el adenoma basófilo de la antehipófisis con la elevación de la presión sanguínea.

ANSELMINO y HOFFMANN afirman que durante la toxemia gravídica se produce un aumento de la producción de los hormones del lóbulo posterior de la hipófisis, especialmente la Vasopresina.

JONES ha confirmado las opiniones de los anteriores investigadores, demostrando en la sangre y orina de una paciente con síntomas de eclampsismo una sustancia idéntica a la Vasopresina y hormón antidiurético de la posthipófisis. HOFBAUER declara que hay una sorprendente semejanza entre el quimismo sanguíneo de la eclámptica y del hiperpituitarismo posterior experimental, y dice que el efecto antidiurético del hormón posthipofisiario y el menor aporte de oxígeno y de sangre al riñón, como consecuencia del espasmo vascular, determinan una disminución de la eliminación de la orina y llegan a producir cambios degenerativos en el parénquima renal.

LANGROK, FISHBERG, BORZEIMER y RAPPAPORT, estudiando un grupo de enfermas con toxemia del embarazo, encontraron en ellas un gran número de estigmas que revelaban una alteración de la hipófisis.

El ptialismo, otro síntoma muy frecuentemente encontrado en los primeros meses del embarazo, puede relacionarse con una disfunción hipofisiaria, ya que ASHER, inyectando pituitrina directamente en el ventrículo cerebral, produjo en el animal un aumento considerable en la salivación.

El embarazo es un estado en el cual dominan los fenómenos anabólicos sobre los catabólicos, debido a que el organismo tiene que economizar energías para subvenir a las necesidades del desarro-

llo del nuevo ser; es un estado en que hay una intensa proliferación de tejidos: el útero de 40 a 50 gramos de peso llega a pesar 1.000 gramos; el huevo, en quince días, adquiere un volumen y un peso 125.000 veces mayor; se forma y desarrolla la placenta, que adquiere al final de la preñez un peso de más o menos quinientos gramos.

Algunas mujeres jóvenes experimentan un súbito aumento en su talla con el primer embarazo. ¡Cuántas veces asistimos sorprendidos a la transformación de la pelvis de una recién casada joven, cuyas dimensiones nos parecían en los primeros exámenes insuficientes para permitir el pasaje del fruto de la concepción a término! También es frecuente observar una acentuación de los rasgos faciales, un verdadero acromegalismo larvado.

Todos estos hechos nos demuestran una sobreproducción del hormón del crecimiento en el estado gravídico.

En el embarazo son frecuentes también los trastornos del metabolismo hidrocarbonado, debido a las demandas excesivas de este elemento por el feto en pleno desarrollo, y sabemos la importancia que en la regulación de este metabolismo tiene la prehipófisis, con sus hormones pancreatotrópicos e hiperglicemiantes. Muchas de las glicosurias banales que encontramos en el embarazo pueden tener su explicación en una sobreproducción de este hormón durante la preñez (MARAÑON).

El metabolismo del agua y de la sal también se ve alterado durante este estado; hay una mayor hidrofilia de los tejidos, y son frecuentes los edemas en la segunda mitad del embarazo, sin mediar ninguna alteración renal ni cardíaca. También la polidipsia es un síntoma frecuente de observar en las embarazadas. Hemos visto cómo influye el hormón posthipofisiario antidiurético sobre el centro regulador del metabolismo del agua y de la sal en el túber cinéreum o sobre los tejidos mismos, aumentando su hidrofilia.

La influencia del hormón ocitócico en el trabajo del parto, para despertar y mantener las contracciones uterinas, debe ser de primordial importancia. COKRILL, MILLER y KURZROK han descrito en la orina de la mujer en trabajo de parto una sustancia muy semejante a la pituitrina. Se sabe por diversos trabajos experimentales que para que este hormón actúe sobre el útero se necesita la sensibilización de él por los estrógenos.

El papel del lóbulo anterior en el parto ha sido objeto de particular atención en los últimos tiempos, y varios experimentos prueban esta influencia. PENCHARZ y LONG, SELYE, COLLIP y THOMSON, han demostrado que la extirpación del lóbulo anterior de la hipófisis en la rata, después de la mitad de la preñez, hace que ésta se prolongue, y la madre muera, pues es incapaz de parir. HAIN ha notado que la inyección de extracto de orina de la preñez

hace que la gestación se prolongue, y, por el contrario, altas dosis de Antuitrina S, administradas al final del embarazo, producen el aborto.

Es muy frecuente, casi constante, el aumento de la glándula tiroides durante el estado gravídico (E. KEYMER), tanto que antiguamente se sospechaba el embarazo por el aumento del grosor del cuello. Esta hipertrofia e hiperplasia son secundarias al mayor estímulo recibido por el aumento del hormón tiroestimulante de la antehipófisis. A este hipertiroidismo larvado se deben algunos trastornos del ritmo cardíaco: palpitaciones y nervosismos tan frecuentes en la mujer gestante.

Otro síntoma común de observar en los primeros meses de la gestación es la somnolencia, que probablemente está relacionado con el aumento del hormón bromato de ZONDEK, que actuaría sobre el centro del sueño situado en el tercer ventrículo. También son de observación relativamente corriente ciertas adiposidades gravídicas que recuerdan el síndrome adiposo genital de FROELICH, con predominio del aumento de la grasa en la pared anterior del abdomen.

La hipófisis, por medio de sus hormones ante y posthipofisiarios y por su acción sobre los centros metabólicos del diencéfalo, no sólo estimula y protege el desarrollo del nuevo ser durante su vida intrauterina, sino que sigue velando por su conservación después del nacimiento por medio de su hormón lactogénico o prolactina, que asegura la producción de leche durante el período de la lactancia.

Por su acción sobre las paratiroides, influye sobre el metabolismo del calcio, que está aumentado en la mujer grávida debido a los requerimientos del sistema óseo en formación del feto.

MODIFICACIONES HISTOLOGICAS DE LA HIPOFISIS DURANTE LA PREÑEZ

De todo lo expuesto se desprende que la hipófisis es la glándula de secreción interna que alcanza una mayor importancia biológica durante el embarazo, y debe sufrir, por lo tanto, en su parénquima, modificaciones histológicas notables que traduzcan su mayor actividad secretoria.

En 1898, COMPTE observó por primera vez, en seis mujeres muertas al final del embarazo, una hipertrofia de la hipófisis, y desde entonces hasta hoy día todos los investigadores que se han dedicado al estudio de esta glándula confirman este hecho y han estudiado las alteraciones histológicas correspondientes.

LAUNOIS, MULON, THAON y CIULLA admiten que esta hipertrofia compromete únicamente el lóbulo anterior, y es debida a una hiperplasia de todos sus elementos celulares, con fuerte aumento de los productos de secreción: gránulos, lipoides y coloide, el que se acumula en las vesículas del hilio.

A ERDHEIM y STUMME, 1908, debemos el estudio sistemático más importante, basado en el examen de 150 hipófisis durante la preñez. Estos investigadores llegan a la conclusión que la gran hipertrofia de la hipófisis observada durante el embarazo se debe a una enorme formación en el lóbulo anterior de un elemento celular nuevo, que ellos llamaron "células de la preñez", que provendrían de los elementos cromófobos más pequeños que contiene el lóbulo anterior. La transformación se debe a una hipertrofia e hiperplasia de estos elementos, ligada a alteraciones estructurales en el citoplasma: aparecen finas vacuolas, que van aumentando, y al fusionarse llenan por completo el citoplasma celular y rechazan el núcleo; en el protoplasma de estas células es posible observar también finas granulaciones. El núcleo se hace vesiculoso y se agranda, apareciendo distintamente su cromatina. Estas células así transformadas, a medida que avanza la preñez, se acumulan apretadamente en fascículos y alvéolos, que forman en algunas zonas verdaderos nódulos adenomatosos, como lo hemos observado en muchas de nuestras preparaciones.

Según ERDHEIM y STUMME, el aumento de peso de la hipófisis, lo mismo que la hipertrofia e hiperplasia de las células de la preñez, se constituyen en el tercero y cuarto mes del embarazo, y a los 6 meses el número de estas células sobrepasa a las eosinófilas en las primíparas, y en las multíparas a la sexta semana; y tanto aumentan, que forman el 80% de todos los elementos celulares.

Las eosinófilas y basófilas, que para estos autores no toman parte en la transformación gravídica, son comprimidas y rechazadas por las otras.

Estos cambios tan característicos sirven para hacer el diagnóstico de la preñez con diferencia de uno a dos meses, lo que tendría importancia en Medicina Legal.

Pasada la gravidez, todo regresa a su estado primitivo y las células de la preñez vuelven a ser cromófobas, pero algunas quedan hasta el climaterio. Con cada nuevo embarazo, se repite este mismo ciclo.

Para WOLFE, RASMUSSEN; SEVERINGHAUS, 1933; NELSON; STEIN, 1934, las células de la preñez no son una entidad aparte, sino una acidófila en activo grado de desgranulación, que, por eliminación de sus gránulos de secreción, aparece como cromófoba; sería una célula en activo estado de secreción, como lo demuestra su aparato de Golgi hipertrofiado. En este momento es fácil con-

fundir una basófila en alto grado de desgranulación con una de estas células acidófilas en activa secreción, como se observa en el cuy y en la rata, debido a que los mitocondrios aparecen aumentados en el citoplasma celular, y sus gránulos basófilos, disminuídos por haber sido eliminados.

También las basófilas muestran grandes cambios, especialmente en la segunda mitad del embarazo, en que se presentan como grandes células granulosas, con un aumento de los mitocondrios, y a medida que la preñez avanza evidencian signos activos de desgranulación.

PENDE ha hecho estudios prolijos en la hipófisis de gatas preñadas, que lo han convencido de la realidad de estas células de la preñez como una entidad nueva, que ocuparía casi por completo el lóbulo anterior. Este autor describe estas células en la siguiente forma: son células gruesas, poligonales o redondeadas, a veces de límites indecisos. El citoplasma es claro a veces y otras finamente granuloso, se tiñe débilmente con la hematoxilinaeosina en un color gris violáceo débil, y con el colorante de May-Grunwald se tiñe en color azul pálido. El núcleo es grueso y central. redondeado, con escasa cromatina y nucléolo central, que contiene, tal vez, gránulos eosinófilos finísimos que pasan al protoplasma.

Solamente en la parte posterior y periférica la glándula muestra su aspecto normal y sus tres clases de células, predominando las acidófilas.

En el lóbulo posterior de la hipófisis de la gata preñada, PENDE junto con IORIS han demostrado una gran hipertrofia de las células de la capa epitelial paranerviosa que reviste tanto el lóbulo nervioso propiamente tal como el pedúnculo, en la que han observado la aparición de gran número de vesículas, que contienen una sustancia homogénea teñida en azul con el May-Grunwald. Es por esto que dichos autores afirman una hipertrofia e hiperplasia total de la glándula, que interesa tanto al lóbulo anterior, parte intermedia, lóbulo posterior y pedúnculo.

KIRKMAN, 1937, ha hecho un estudio importantísimo de la hipófisis de cuy, que incluye un prolijo análisis de la glándula durante la preñez, desde el punto de vista citológico y del recuento celular.

De todo lo expuesto se desprende que la célula de la preñez no es un tipo distinto, sino más bien un aspecto de una forma de transición de cromófoba a cromófila, y de ésta nuevamente a cromófoba, lo que normalmente ocurre en el ciclo secretorio de la célula, fenómeno que durante el embarazo está mucho más acentuado.

NUESTRAS INVESTIGACIONES.
RECOLECCION DEL MATERIAL Y TECNICA EMPLEADA

En la introducción nos referimos a las condiciones en que fué recogido el material de glándulas endocrinas; la hipófisis es la que presenta las mayores dificultades técnicas, dada su situación en la base del cráneo. Después de abierta la bóveda craneana, levantábamos ambos lóbulos frontales del cerebro y seccionábamos la tienda de la hipófisis, para así desprender esta glándula de su lecho en la silla turca.

Todas las glándulas así obtenidas las seccionábamos sagitalmente, en su plano medio, con una navaja, y ambas mitades las fijábamos inmediatamente en los siguientes líquidos: Líquido de Bouin, Líquido de Zenquer, Líquido de Maximow, Líquido de Orth y Líquido de Fleming. Los trozos, incluídos en xilol-parafina y cortados en láminas de cinco a diez micrones de espesor, fueron coloreados con los siguientes métodos: Hematoxilina, Delafiel-eosina, Hamalaun-eosina, Van Gieson, Mallory, Hematoxilina Férrica de Heidenhain, Mann, Azan, Safranina verde-luz. En esta tarea fuimos secundados eficazmente por el señor Benjamín Hewitt, preparador del Instituto de Biología de la Facultad, a quien damos nuestros agradecimientos.

En la recolección del material de estudio hemos examinado no menos de 700 cortes. Como punto de comparación para apreciar los cambios citológicos encontrados en nuestras preparaciones de embarazadas, hemos examinado cortes de hipófisis de un ajusticiado, pertenecientes a la colección de nuestro recordado maestro, el profesor JUAN NOE, quien nos los facilitó en el comienzo de nuestro trabajo.

Como lo expresamos en la introducción, estas investigaciones han sido completadas con el estudio de doce hipófisis de gatas, cuatro normales y ocho preñadas, las que fueron sacrificadas por nosotros en el Laboratorio de la Clínica Obstétrica Universitaria, para obtener el material de estudio.

Creo de utilidad dar un resumen de las observaciones clínicas de las enfermas a quienes pertenecen las hipófisis aquí examinadas, pues así se podrá formar un juicio sobre la idoneidad del material.

Caso A: M.Y.A.

Edad: 30 años. Nacionalidad: Chilena. Sin antecedentes mórbidos. Multípara de siete partos de término.

Ingresa a la Maternidad de San Vicente con un embarazo de nueve meses y trabajo de parto, niño muerto, en presentación de tronco. Se practica embriotomía raquídea. Después de la interven-

ción se comprueba un desgarro del cuello, propagado al segmento inferior. Gran hemorragia, la enferma fallece de anemia aguda a las 6.30 horas y la hipófisis es extraída y fijada a las 11.30 horas, o sea, cinco horas después de la muerte.

Autopsia: Anemia general. Hemoperitoneo de uno y medio litro, rotura del útero gravídico.

Causa de la muerte: Anemia aguda.

Profesor: Croizet.

Caso B: R.A.C.

Edad: 38 años. Nacionalidad: Chilena. Sin antecedentes mórbidos de interés. Multípara de dieciséis partos de término y tres abortos.

Ingresa a la Maternidad de San Borja, con embarazo de nueve meses, en trabajo de parto, y niño muerto en presentación de vértice. Parto normal, espontáneo. Hemorragia del alumbramiento, inercia uterina. Anemia aguda; pese a una transfusión sanguínea, la enferma fallece a las 14.45 horas, y la hipófisis fué extraída y fijada a las 17.30 horas, dos horas 45 minutos después de la muerte.

Autopsia: Anemia generalizada. Subinvolución uterina.

Causa de la muerte: Anemia aguda.

Caso C: A.P.

Edad: 26 años. Nacionalidad: Chilena. Sin antecedentes mórbidos de importancia. Multípara de un parto de término.

Ingresa embarazada de nueve meses, en trabajo de parto, a la Maternidad de San Borja. Parto normal espontáneo, con niño vivo. Retención total de placenta por adherencias anormales. Extracción manual de la placenta y revisión incompleta de la cavidad debido a las adherencias anormales de la placenta. Gran metrorragia. La enferma fallece a las cuatro horas, y la hipófisis fué extraída y fijada a las 7.30 horas, o sea, 3.30 horas después del fallecimiento.

Autopsia: No se le practicó.

Caso D: L.S.

No se pueden obtener antecedentes, pues la enferma ingresa inconsciente a la Maternidad del Salvador, con un embarazo de ocho meses y niño muerto con procidencia del miembro inferior derecho. Gran metrorragia. Anemia aguda. La enferma fallece a los pocos minutos de ingresada al servicio, a las 15.25 horas. La hipófisis fué extraída y fijada a las 17.30 horas, o sea, 2.05 horas después de la muerte.

Autopsia: Anemia general. Placenta previa marginal con un desgarro en su borde inferior. Niño muerto dentro del útero, en presentación de nalgas, procidencia miembro inferior derecho. Circular del cordón. Anemia intensa de todos los órganos.

Causa de la muerte: Anemia aguda.

Caso E: B.M.S.

Edad: 25 años. Nacionalidad: Chilena. Antecedentes mórbidos: Tifus abdominal y sarampión en la infancia. Multípara de un parto de término y uno prematuro de ocho meses; dos abortos.

Ingresa a la Maternidad de San Vicente con embarazo de cinco meses, con dilatación de un centímetro y gran metrorragia por placenta previa.

Intervención: Dilatación artificial a cuatro centímetros. Versión mixta de Braxston Hicks, lo que no detiene la hemorragia, por lo que se practica la extracción del feto y la placenta. La hemorragia continúa, pese al taponamiento intrauterino, y la enferma fallece a las 4.45 horas. La hipófisis fué extraída y fijada a las 10 horas, o sea, 5.15 horas después de la muerte.

Autopsia: Anemia general. Desgarro del cuello uterino post partum. Esplenitis hiperplástica; degeneración granular pigmentaria del miocardio, ligero edema de las extremidades inferiores.

Causa de la muerte: Anemia aguda.

Profesor Croizet.

Caso F: C.F.U.

Edad: 24 años. Española. Sin antecedentes mórbidos. Primigesta.

Ingresa a la Maternidad de San Vicente embarazada de nueve meses, en trabajo de parto. Niño vivo, presentación de vértice. El parto se produce en condiciones normales. Retención de placenta y metrorragia intensa. Se hace una extracción manual de la placenta y taponamiento intrauterino. Continúa la hemorragia. Se le practica transfusión sanguínea, pero la enferma fallece a las 23 horas. La hipófisis fué extraída y fijada a las 24 horas, o sea, una hora después de la muerte.

Autopsia: Anemia general. Utero post partum sin involución, con taponamiento de su cavidad. Ligera infiltración grasosa del pericardio. Esplenitis hiperplástica con ligera fibrosis.

Causa de la muerte: Anemia aguda.

Profesor Croizet.

Caso G: B.B.B.

Edad: 30 años. Chilena. Sin antecedentes mórbidos de interés. Multípara de cuatro partos de término y tres abortos.

Ingresa a la Maternidad de San Vicente con embarazo de siete y medio meses, en trabajo de parto, niño muerto en presentación cefálica, membranas rotas. Se practica una versión interna y se comprueba después una rotura del útero. Laparotomía media infraumbilical, hemoperitoneo, histerectomía subtotal. La enferma fallece en anemia aguda a las 14.45 horas. La hipófisis fué extraída y fijada a las 17.15 horas, o sea, 3.30 horas después de la muerte.

Autopsia: Anemia general. Hemoperitoneo de 300 cc., infiltración grasosa del hígado. Histerectomía subtotal.

Causa de la muerte: Anemia aguda.

Profesor Croizet.

Caso H: J.S.

Edad: 20 años. Nacionalidad: Chilena. Sin antecedentes de importancia. Primigesta.

Ingresa a la Maternidad de San Borja, mejorada de un parto de término en período de alumbramiento, con retención total de placenta, gran metrorragia y anemia aguda. Se practica la extracción manual de la placenta, pero la enferma fallece en anemia aguda a las 15 horas. La hipófisis se extrajo a las 17 horas, o sea, dos horas después de la muerte.

Autopsia: Anemia intensa de todos los órganos. Subinvolución uterina.

Causa de la muerte: Anemia aguda.

Caso I: E.M.A.

Edad: 24 años. Nacionalidad: Chilena. Sin antecedentes mórbidos de interés. Multípara de un parto de término y uno prematuro de siete meses. Siete abortos provocados.

Ingresa a la Maternidad de San Vicente con un embarazo de seis y medio meses y metrorragia de regular intensidad. Feto muerto. Se rompen las membranas artificialmente, y como continúa la hemorragia, se practica una versión mixta de Braxton Hicks. Parto espontáneo una hora más tarde. Como continúa la hemorragia, se revisa el cuello, donde hay un desgarro, que se sutura. En el curso de esta intervención la enferma fallece en anemia aguda a las siete horas. La hipófisis fué extraída y fijada tres horas después, o sea, a las 10 horas.

Autopsia: Anemia general. Utero post partum con desgarro del cuello suturado. Hidrohemotórax izquierdo de 400 gramos. Atelectasia parcial del pulmón izquierdo. (No hay reacción inflamatoria.)

Congestión e hiperplasia esplénica.

Profesor Croizet.

Caso J: O.U.M.

Edad: 23 años. Nacionalidad: Chilena. Antecedentes mórbidos: Neumonía a los 20 años. Primigesta.

Ingresa a la Maternidad de San Vicente embarazada de nueve meses, con las membranas rotas, en trabajo de parto, y sin dilatación del cuello. Niño vivo, presentación de vértice en el primer plano. Pelvis generalmente estrecha. Vicio de primer grado. Temperatura: 38,5 grados. El trabajo de parto continúa y es necesario aplicar fórceps, pues no baja la presentación. Al terminar esta intervención se produce un choc violento y una hemorragia de más o menos 500 cc. La enferma fallece dos horas después, a las 22.50 horas, y la hipófisis fué extraída y fijada a la 1 hora, o sea, dos horas 10 minutos después de la muerte.

Autopsia: Anemia general, útero post partum, con involución incompleta, degeneración granular del miocardio. Ligera hipertrofia del corazón, 320 gramos. Ligera infiltración grasosa del hígado. Bazo hiperplásico y edema del parénquima renal.

Causa de la muerte: ¿Choc postoperatorio? ¿Anemia aguda?

Profesor Croizet.

Caso K: E.R.

Edad: 28 años. Nacionalidad: Chilena. Sin antecedentes de importancia. Multípara de cuatro partos de término, dos abortos.

Ingresa a la Maternidad de San Vicente; embarazo de 8 meses, con metrorragia y niño muerto en presentación de tronco y con procidencia del cordón. Intervención: Versión interna. Al extraer el feto se produce una intensa hemorragia por desprendimiento parcial de la placenta y desgarro del cuello, que se sutura. La enferma fallece de anemia aguda a las 11.15 horas. La hipófisis fué extraída y fijada a las 15 horas, o sea, 3.45 horas después de la muerte.

Autopsia: Anemia general de todos los parénquimas. Subinvolución uterina, desgarro lateral del cuello, degeneración grasosa del miocardio. Dilatación aneurismática de la porción ascendente de la aorta.

Causa de la muerte: Anemia aguda.

Profesor Croizet.

Casos L. y M.

Corresponden a embarazadas de nueve meses, muertas de anemia aguda en el momento del parto y cuyas glándulas hipofisiarias fueron extraídas y fijadas, una de ellas 3 horas después de la muerte y la otra a las 5.10 horas de producido el fallecimiento.

El material de glándulas hipofisiarias proveniente de las gatas fué extraído por nosotros y fijado inmediatamente después de ser sacrificados los animales; los detalles de las autopsias de los úteros son los siguientes:

Gatas preñadas:

La (a) presentaba tres embriones: dos de 10 cm. de largo y uno de 13 cm.

La (b) presentaba cinco embriones de 6 cm.

La (c) presentaba tres embriones: dos de 15 cm. y uno de 18 cm.

La (d) presentaba cinco embriones de 4 cm.

La (e) presentaba cuatro embriones de 13,5 cm.

La (f) presentaba cinco embriones de 11 cm.

La (g) presentaba cinco embriones de 12,5 cm.

La (h) presentaba un embrión de 11,5 cm.

Para que el lector pueda formarse una idea objetiva de las modificaciones encontradas por nosotros en la hipófisis de la embarazada, hemos hecho estudios comparativos con la hipófisis de un hombre normal. Frente a esta pág. hemos colocado con igual aumento las fotografías de la hipófisis del hombre normal, en comparación con las de las hipófisis de cinco embarazadas. Puede apreciarse no sólo la hipertrofia del lóbulo glandular o anterior, sino también el enorme aumento del lóbulo nervioso o posterior.

Las microfotografías fueron tomadas por el Sr. José Hartmann, en un microscopio Zeiss con lentes Koristka, y se usaron los siguientes aumentos. Objetivo N.° 9, fluor. semiacromático.

Objetivo N.° 8, apocromático.

Objetivo N.° 16, apocromático.

Objetivo N.° 1,5, apocromático.

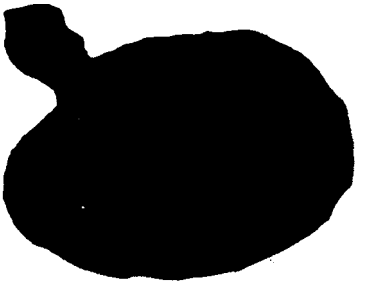
Ocular N.° 4.

LOBULO ANTERIOR

Al hacer el estudio histológico de esta porción de la glándula, llama la atención de inmediato la distinta forma en que aparecen agrupados los elementos celulares; en la hipófisis del hombre nor-

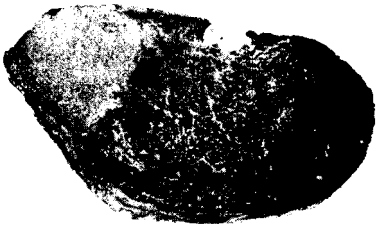
FOTOGRAFIAS
TOMADAS CON IGUAL AUMENTO

1



2

3



4

5

6

1.—Hipófisis de ajusticiado.

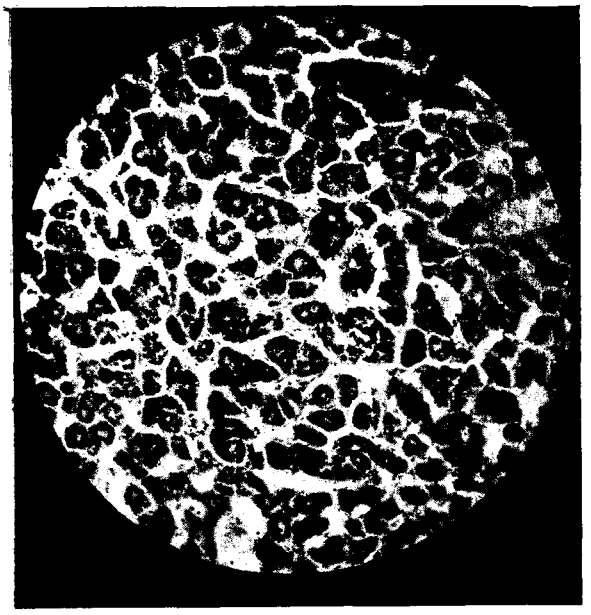
2.—Hipófisis caso J.
Embarazo de 9 meses.

3.—Hipófisis caso G.
Embarazo de 7½ meses.

4.—Hipófisis caso B.
Embarazo de 9 meses.

5.—Hipófisis caso H.
Embarazo de 9 meses.

6.—Hipófisis caso F.
Embarazo de 9 meses.

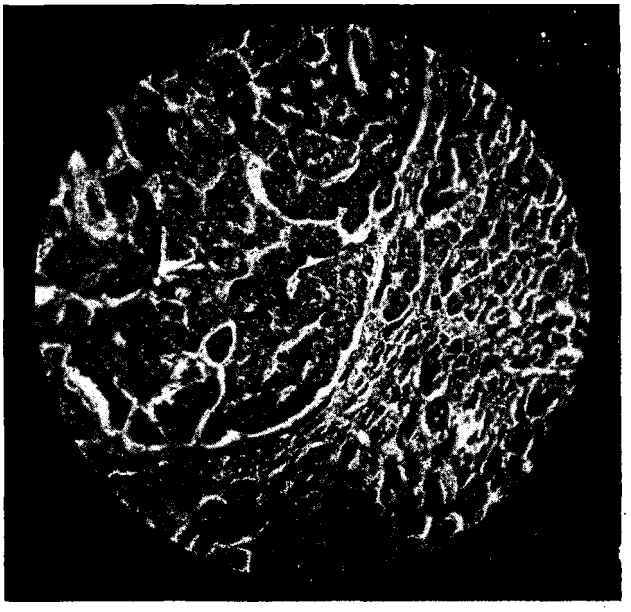


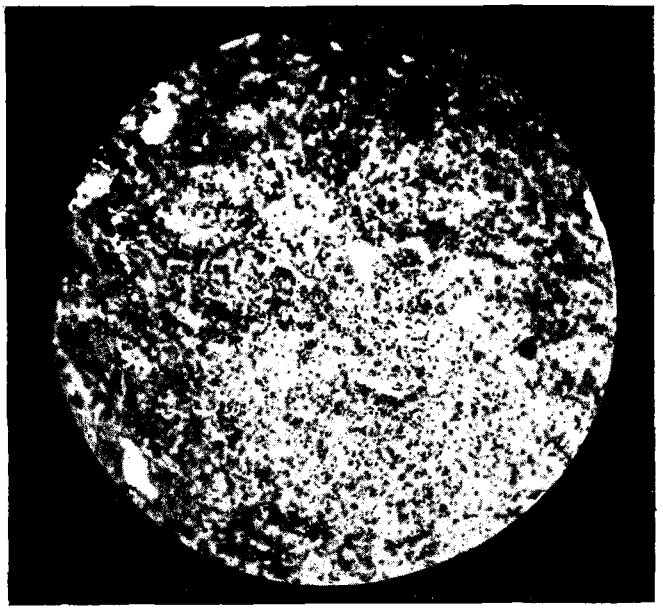
MICROFOT. N.° 1.

Hipófisis de ajusticiado.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 8 K.
Aspecto general del lób. anterior. Se ven los elementos celulares agrupados en acinis bien individualizados, separados por anchos espacios capilares.

MICROFOT. N.° 2.

Hipófisis caso G. Emb. 7 y medio meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Aspecto general del lóbulo anterior. Se ve en la mitad izq. del campo un nódulo formado por células cromófobas que rechazan el tejido epitelial vecino, el que aparece comprimido.



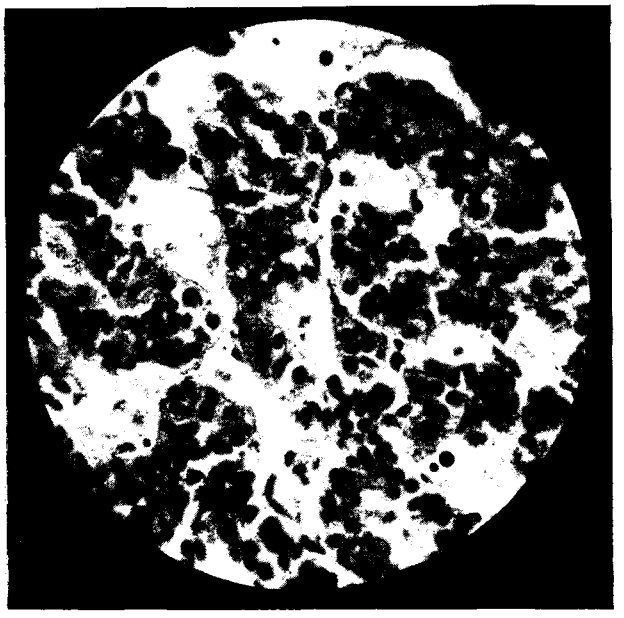


MICROFOT. N.º 3.

Hipófisis caso F. Emb. de 9 meses.
Coloración: Safranina verde luz.
Oc. 4. Obj. 16 K.
Aspecto general del lóbulo anterior. Se ve gran número de cromófobas apretadas unas junto a otras, dando este aspecto homogéneo; hay escasos capilares.

MICROFOT. N.º 4.

Hipófisis de ajusticiado.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Aumento mayor de un punto de la microfot. N.º 1. Se ven los acinis y cordones celulares separados por dilatados y numerosos capilares sanguíneos.



mal, microfotografía N.º 1, éstos se reúnen en cordones o acinis bien individualizados, separados unos de otros por anchos espacios capilares. En cambio, en la hipófisis del caso G, que corresponde a un embarazo de siete y medio meses, el aspecto general de este lóbulo es muy diverso, como puede verse en la microfotografía N.º 2, en la que se ve un verdadero nódulo de células cromófobas, que comprime el tejido vecino. Las células que componen este nódulo aparecen agrupadas en cordones macizos y no en acinis, como vimos en la hipófisis del hombre normal.

En la microfotografía N.º 3, que pertenece al caso F, embarazo de nueve meses, es mayor aún el contraste con la microfotografía N.º 1; las células, en su mayoría cromófobas, se encuentran apretadas unas al lado de otras y forman una masa homogénea. Se ven escasos capilares sanguíneos, lo que es debido, a nuestro juicio, a un verdadero aplastamiento de ellos por la gran hipertrofia e hiperplasia de las células principales. Esto se ve muy bien si comparamos la microfotografía N.º 4 (que es un aumento mayor de un punto de la preparación de hipófisis normal) con la microfotografía N.º 5 (aumento mayor de una zona de la preparación N.º 3), que corresponde a una mujer en el noveno mes de la gestación. En la primera se ven los cordones y acinis celulares separados por anchos capilares, y en la segunda dichos vasos forman espacios lineales entre los acinis celulares, que están en íntimo contacto unos con otros.

El aspecto general del citoplasma celular es también enteramente distinto en las preparaciones pertenecientes a embarazadas y en las del hombre normal; en las últimas, como se ve en la microfotografía N.º 6, los cordones celulares están formados por elementos de citoplasma uniformemente teñido, de contornos precisos y de forma ovoidea o poliédrica, más o menos regular; son células que se tiñen con los colorantes básicos y ácidos; se ven una o dos células cromófobas más pequeñas.

En las preparaciones correspondientes a embarazadas, como se ve en la microfotografía N.º 7, que pertenece al caso M, embarazo de nueve meses, observamos células de diversos tamaños; unas más pequeñas, intensamente teñidas, son acidófilas; otras algo mayores, más descoloridas, y, por fin, otras, las más numerosas, de citoplasma muy abundante y que no toman los colorantes, son las células principales o de embarazo.

Estas diferencias de tinción del citoplasma, que revelan un mayor o menor contenido de granulaciones, pueden apreciarse mejor con un mayor aumento y comparando las preparaciones del hombre normal con las de embarazadas. En la microfotografía N.º 8, que pertenece a un hombre normal, se ven las tres clases de células; las basófilas están en mayor número y aparecen de contornos nítidos

de forma ovoide o poliédrica, con citoplasma fuertemente teñido, pero en forma uniforme, y en el que se pueden ver algunas vacuolas pequeñas. El núcleo es de regular tamaño y vesiculoso. Las células eosinófilas son algo más pequeñas, de citoplasma homogéneo y finamente granuloso, y toman con menos intensidad los colorantes; su núcleo es más reducido que el de las basófilas y se presenta más intensamente teñido. Las células cromófobas se encuentran en número muy escaso, y son pequeñas y con núcleo picnótico.

En la microfotografía N.º 9, que pertenece al caso A., embarazo de nueve meses, y que está tomada con igual aumento a la anterior, se pueden ver las diferencias. Las células eosinófilas aparecen enormemente aumentadas (compárese su volumen con el de las acidófilas de la microfotografía N.º 8), de citoplasma intensamente teñido y que contiene finas granulaciones y vacuolas más o menos grandes. En una de las acidófilas que están en el centro del campo se ve una gran vacuola excéntrica. En la microfotografía N.º 10, perteneciente al mismo caso, se ve un acini formado por células eosinófilas en distinto estado de secreción. Una de estas células contiene dos grandes vacuolas centrales, que están fusionándose, y rechazan el núcleo hacia la periferia. El núcleo de estas células aparece aumentado de volumen y vesiculoso, con su cromatina bien visible. Al lado de estas células hay otras también acidófilas, pero que contienen escasas granulaciones.

Las células cromófobas en la periferia de la preparación aparecen con su citoplasma claro y con vacuolas que se fusionan unas con otras.

Sus núcleos son grandes y vesiculosos.

FENOMENOS DE GRANULACION Y DESGRANULACION CELULAR

En las acidófilas.

Llama profundamente la atención al hacer el estudio de las células del lóbulo anterior en las embarazadas el encontrar al lado de células intensamente teñidas con abundantes gránulos acidófilos, otras de citoplasma más claro y con menor número de estos gránulos, y, por fin, otras casi enteramente vacías de ellos y que aparecen como células cromófobas. Las células acidófilas comienzan cargándose de finos gránulos acidófilos, como se ve en la microfotografía N.º 11, que van aumentando y hacen que la célula se tiña cada vez más intensamente con los colorantes ácidos. En esta preparación se ven células con citoplasma más claro y con gránulos más escasos, y otras con citoplasma intensamente teñido y con nú-

cleos también fuertemente cromatínicos; éstas son células en el máximo de replesión.

En muchas, como se ve en la microfotografía N.° 12 (caso M, embarazo 9 meses), entre las finas granulaciones acidófilas aparecen otras más intensamente teñidas y de mayor volumen, que se pueden interpretar como mitocondrios. Más adelante aparecen en el citoplasma celular, y entre estas finas granulaciones, pequeñas vacuolas, que van en aumento. En la microfotografía N.° 13, perteneciente al mismo caso, se ve una gran eosinófila, con pequeñas vacuolas en su periferia, fusionadas en varios puntos; el núcleo que presenta esta célula es muy grande. Las vacuolas se ven muy bien en la microfotografía N.° 10, y son la imagen negativa de gotas de lipoides, que, con la inclusión en xilol-parafina, se han disuelto y han dejado su hueco.

En el caso F, perteneciente a una mujer embarazada de 9 meses, y fijada la preparación en FLEMING, se ven en el citoplasma celular pequeñas gotitas de coloide, microfotografía N.° 14; este producto de secreción se va condensando en un extremo de la célula, donde aparece como un conglomerado incluído en una vacuola del citoplasma, microfotografía N.° 15; a medida que avanza el proceso de secreción, vemos cómo este conglomerado macizo se desintegra para ser expulsado de él, microfotografía N.° 16. En un principio pensamos que estos cuerpos granulosos, agrupados o esparcidos en fragmentos dentro del citoplasma de las células, fueran productos de precipitación del colorante, pero examinando cuidadosamente todos los puntos de la preparación, nos convencimos de que eran productos de secreción celular incluídos en un espacio vacuolar y con los caracteres del coloide hipofisiario. Una vez disgregado este producto de secreción, es expulsado fuera de la célula, la que aparece en este momento vacía y de aspecto claro, tal como una cromófoba; éste sería el último estado de secreción y refleja un intenso grado de actividad celular. Esta completa desgranulación de las acidófilas se ve muy claramente en la microfotografía N.° 17, perteneciente a un embarazo de 9 meses. Después que las células eosinófilas han cumplido este ciclo de granulación y desgranulación, comienza otro nuevo, y así indefinidamente.

En las basófilas.

También este tipo celular sufre un ciclo de actividad secretora semejante al de las acidófilas. Aparecen finas granulaciones basófilas en el citoplasma, tal como se ve en la microfotografía N.° 18, granulaciones que van en aumento y llenan por completo el protoplasma de la célula, haciendo que tome intensamente los colorantes básicos, como se ve en la microfotografía N.° 18; luego

comienzan a aparecer finas vacuolas en la periferia de la célula, dándoles a algunas de éstas un aspecto festoneado. Estas vacuolas se abren a los espacios intercelulares; véase la microfotografía N.º 19, perteneciente al caso B (embarazo de 9 meses).

El núcleo vesiculoso, en los primeros estados del ciclo, se va haciendo picnótico, y en el momento en que la célula presenta un mayor número y tamaño de vacuolas, nos encontramos con un núcleo rechazado hacia la periferia celular; es intensamente cromatínico, como se ve en la microfotografía N.º 20, correspondiente al caso C (embarazo de 9 meses). En el centro del campo se ve una gran célula basófila, con dos vacuolas en un extremo de su citoplasma y núcleo picnótico rechazado hacia la periferia. En esta preparación se ven algunas cromófobas con gránulos basófilos escasos (células al comienzo del ciclo de granulación).

En la microfotografía N.º 21, correspondiente al caso M (embarazo de 9 meses), se ven gran número de células basófilas con citoplasma fuertemente cargado de granulaciones, que se tiñen intensamente, y que presentan vacuolas que contienen una gota de coloide; esta inclusión de una sustancia semejante al coloide hipofisiario, dentro de estas vacuolas, es un hecho casi constante que hemos observado en este tipo celular. Esta inclusión de coloide dentro de la vacuola del citoplasma se puede ver muy bien en la microfotografía N.º 22, correspondiente al caso F (embarazo 9 meses). La inclusión de coloide se encuentra dentro de una gran vacuola, que rechaza al núcleo hacia uno de los extremos de la célula.

En gran número de preparaciones observadas, hemos podido comprobar en la vecindad del núcleo una imagen de aspecto más claro que el citoplasma y de constitución fibrilar que corresponde a lo que numerosos autores, entre otros SEVERINGHAUS, han descrito como imagen negativa del aparato de Golgi. Esto se ve muy claramente en la microfotografía N.º 18, correspondiente al caso A (embarazo 9 meses). Sobre el núcleo, que es ovalado y vesiculoso, se ve una imagen clara sobrepuesta a él, como un casquete, y constituída de finísimos filamentos, que se pueden apreciar al mover el micrométrico. La presencia de este aparato de Golgi, que es más bien un sistema que dirige el metabolismo celular, indica un alto grado de actividad secretoria.

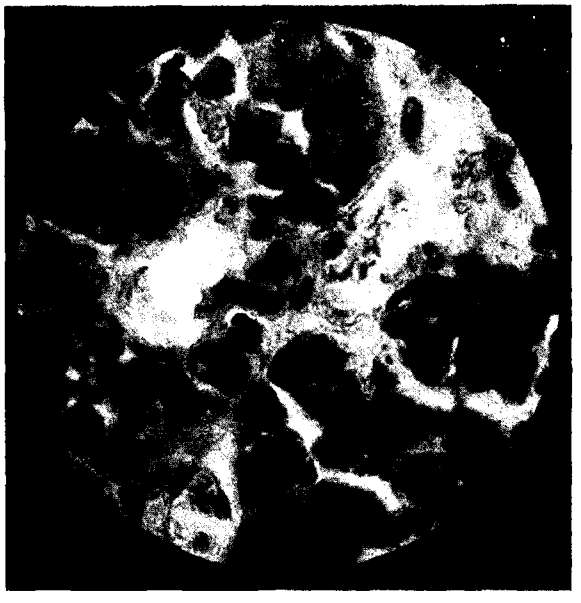
Hemos dicho que es frecuente encontrar dentro de las vacuolas de estas células basófilas gotas de secreción con los caracteres del coloide hipofisiario. En preparaciones de uno de nuestros casos, correspondientes a un embarazo de nueve meses, con métodos especiales de fijación, fué posible visualizar las gotas de secreción dentro de las células, tanto basófilas como cromófobas; en la microfotografía N.º 23 se ven en el centro del campo varias células basófilas, con un gran núcleo vesiculoso, y que muestran gotitas de co-

MICROFOT. N.° 5.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Coloración: Safranina verde luz.
Oc. 4. Obj. 8 K.
Aumento mayor de un punto de la prep. N.° 3. Se ven las células principales apretadas unas junto a otras, comprimiendo los vasos capilares, que aparecen aplastados y de aspecto lineal.

MICROFOT. N.° 6.

Hipófisis de ajusticiado.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 1. Obj. 16 K.
Células principalmente basófilas de citoplasma más homogéneamente teñido y de contornos netos. Se ven algunas acidófilas más pequeñas y de citoplasma homogéneo y menos teñido.



MICROFOT. N.º 7.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Coloración: Azan.
Oc. 1. Obj. 16 K.
Se ven células de distinto tamaño y diferente aspecto del citoplasma. Unas más pequeñas, intensamente teñidas, son células acidófilas; otras más grandes, de citoplasma claro, son células cromófobas de embarazo. Se ve una de éstas con núcleo intensamente cromatínico y de contornos muy netos.

MICROFOT. N.º 8.

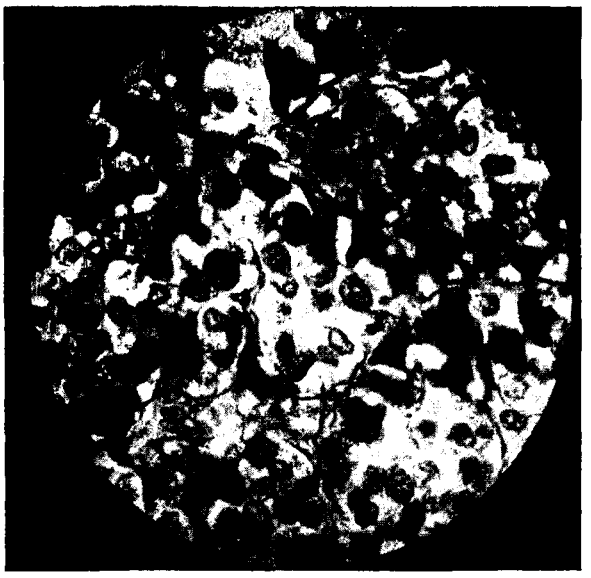
Hipófisis de ajusticiado.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Se ven los tres tipos de células. Las más abundantes son las basófilas, que están intensamente teñidas. Las acidófilas se ven más pequeñas y de citoplasma más claro. Hay muy pocas células cromófobas.

MICROFOT. N.º 9.

Hipófisis caso A. Emb. 9 meses.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 16 K.
Grandes células acidófilas de citoplasma granuloso y con vacuolas. Núcleo vesiculoso. Gran número de células cromófobas, núcleos de distintos tamaños y aspectos. Esta es una zona de intensa granulación y desgranulación de las acidófilas.

MICROFOT. N.º 10.

Hipófisis caso A. Emb. 9 meses.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 16 K.
Acini formado por células acidófilas en distintos grados de granulación y desgranulación. Se ve una de estas células muy voluminosa, con núcleo rechazado hacia un extremo. En el centro del citoplasma se ven dos vacuolas fusionándose, y en el extremo distal, tres vacuolas pequeñas.

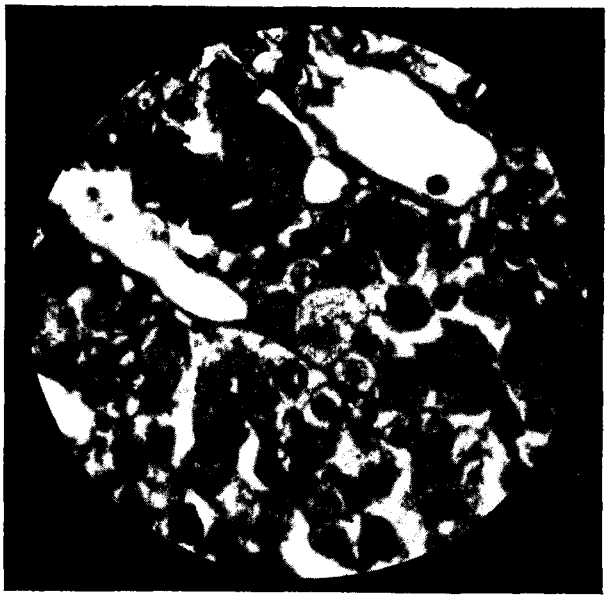


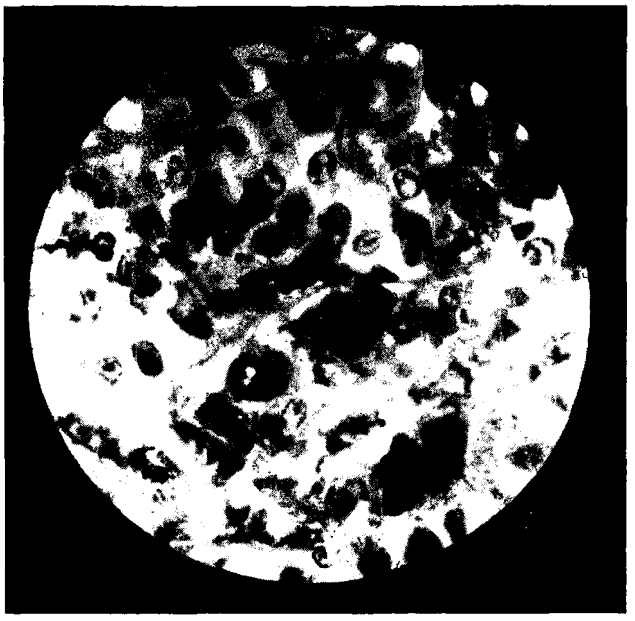
MICROFOT. N.º 11.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Fleming.
Oc. 4. Obj. 8 K.
Células acidófilas en distintos grados de granulación y desgranulación del citoplasma.

MICROFOT. N.º 12.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Coloración: Heidenhain.
Oc. 4. Obj. 8 K.
En algunas de las células en desgranulación se ven, moviendo el micrométrico, sobre las granulaciones acidófilas, otros gránulos más voluminosos y más intensamente teñidos, que interpretamos como mitocondrios.



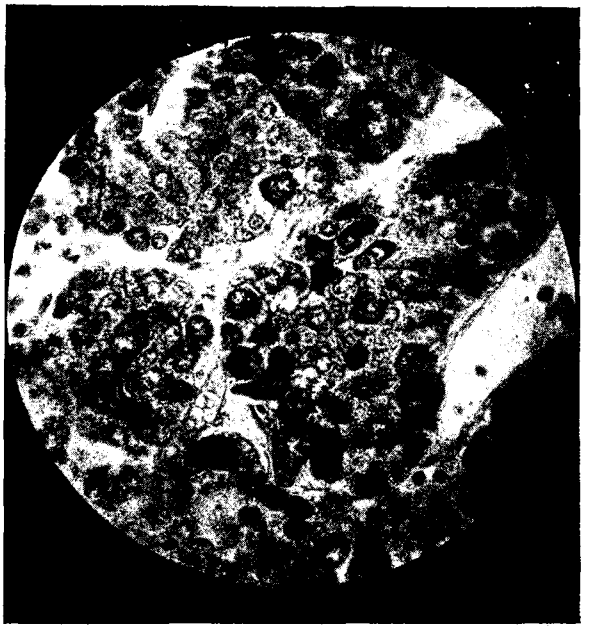


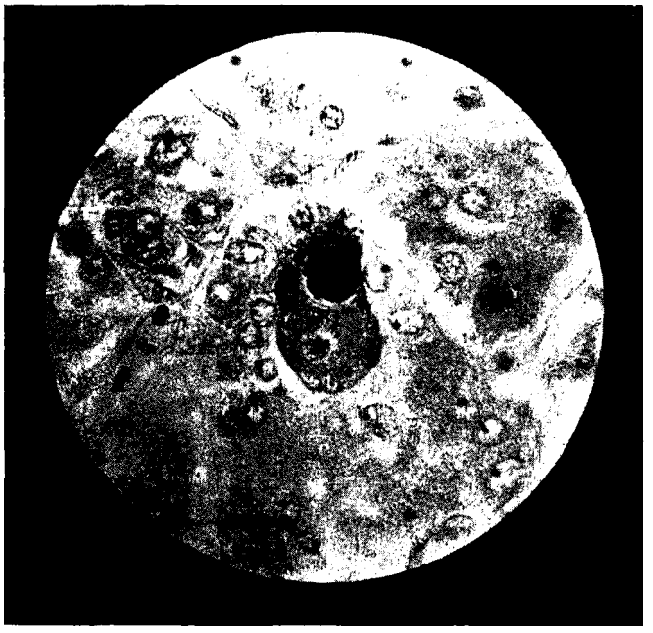
MICROFOT. N.º 13.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Mann.
Oc. 4. Obj. 9 f.
En el centro del campo aparece una gran célula eosinófila con núcleo gigante y citoplasma intensamente vacuolado, especialmente en su periferia.

MICROFOT. N.º 14.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Fleming.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Aparecen finas gotitas de substancia coloide en el citoplasma de las acidófilas.



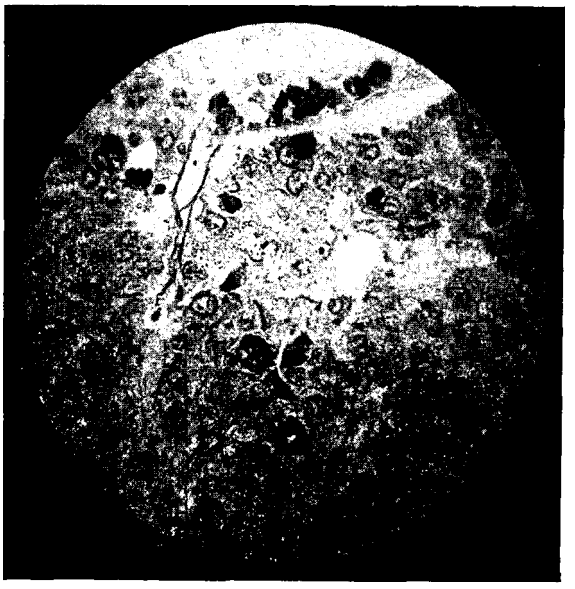


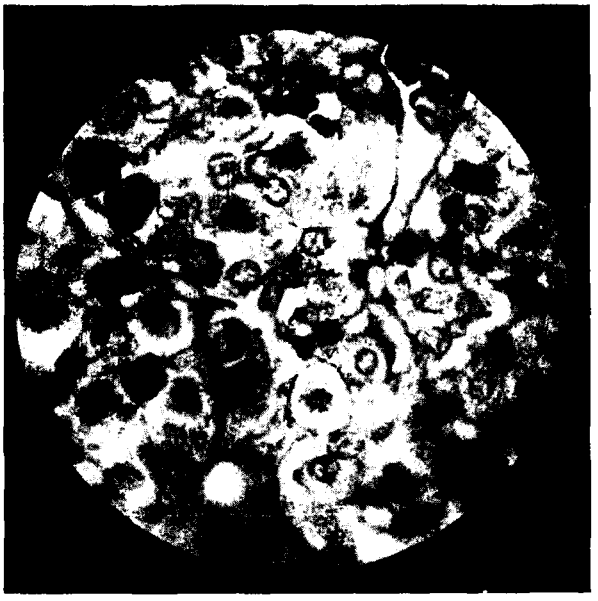
MICROFOT. N.º 15.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Mann.
Oc. 4. Obj. 16.
Gran célula eosinófila con una inclusión de substancia coloide en una gran vacuola de su citoplasma.

MICROFOT. N.º 16.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Mann.
Oc. 4. Obj. 8.
Células eosinófilas con substancia coloide en período de desintegración.





MICROFOT. N.º 17.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Coloración: Azan.
Oc. 4. Obj. 9.
En la mitad izq. de la prep. se ven varias células eosinófilas en período de franca desgranulación. En el extremo superior, y adosadas a un capilar, se ven células basófilas en el período terminal de su desgranulación; sólo aparecen escasas granulaciones basófilas en medio del citoplasma claro, que no toma los colorantes y que forma un espacio triangular.

MICROFOT. N.º 18.

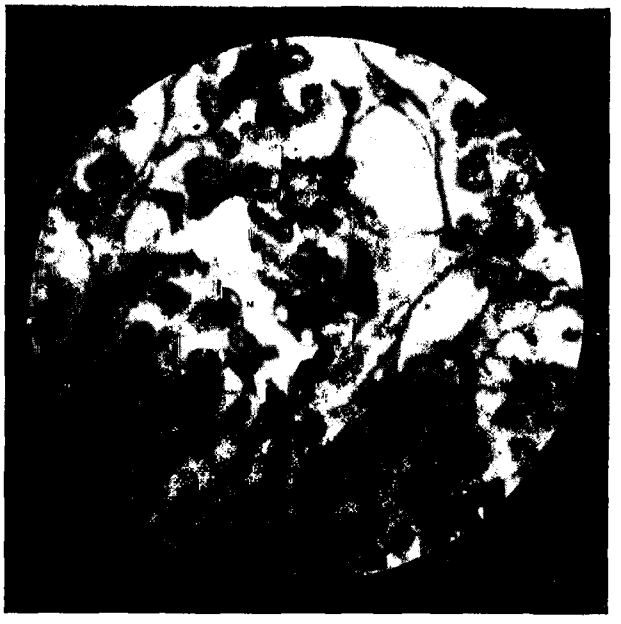
Hipófisis caso A. Emb. 9 meses.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Varias células basófilas con finos gránulos de secreción en su citoplasma. En una de estas células se ve la imagen negativa del aparato de Golgi pegado al núcleo.

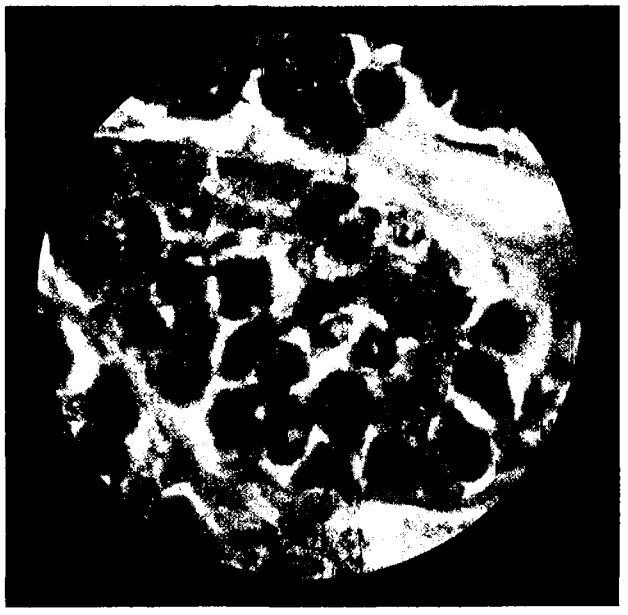
MICROFOT. N.º 19.

Hipófisis caso B. Emb. 9 meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 1,5.
Aparecen dos células basófilas separadas por un espacio vacuolar. En la periferia de la célula superior se ven finas vacuolas que le dan un aspecto festoneado.

MICROFOT. N.º 20.

Hipófisis caso C. Emb. 9 meses.
Fijador: Zenker.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 1,5.
En el centro del campo microscópico se ve una célula basófila con dos vacuolas en uno de sus extremos. El núcleo picnótico aparece rechazado hacia el borde superior de la célula.



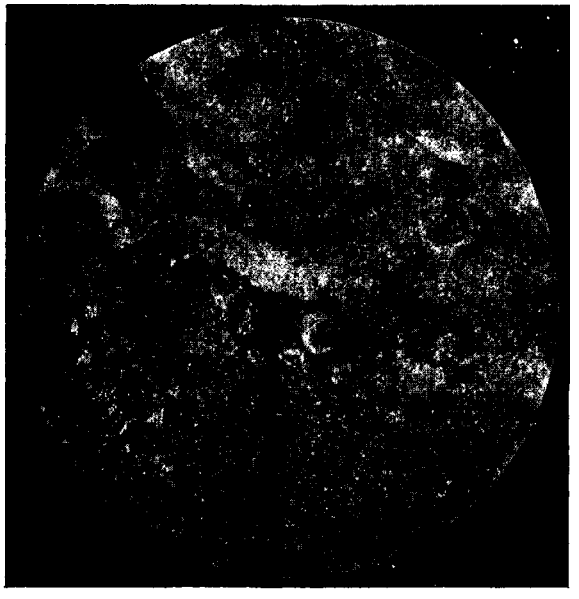


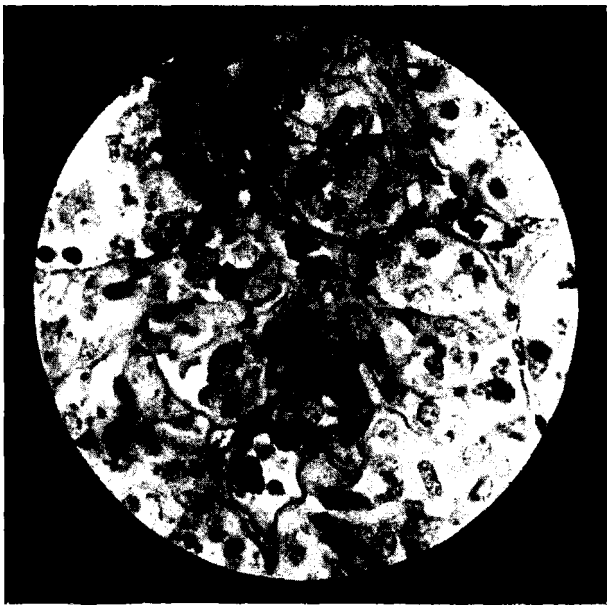
MICROFOT. N.º 21.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Coloración: Mann.
Oc. 4. Obj. 1,5.
Gran número de células basófilas fuertemente cargadas de gránulos basófilos. La mayoría presenta en un extremo de su citoplasma una vacuola conteniendo un cuerpo esférico, que es una gota de coloide. El núcleo se ve intensamente teñido y rechazado al lado opuesto de la vacuola.

MICROFOT. N.º 22.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Célula basófila gigante, que presenta una enorme vacuola, dentro de la cual se ve substancia coloide. El núcleo es vesiculoso y se encuentra rechazado a un extremo de la célula. A la izquierda de esta célula se ve otra acidófila cargada de coloide en vías de desintegración, teñido intensamente en rojo por el colorante.



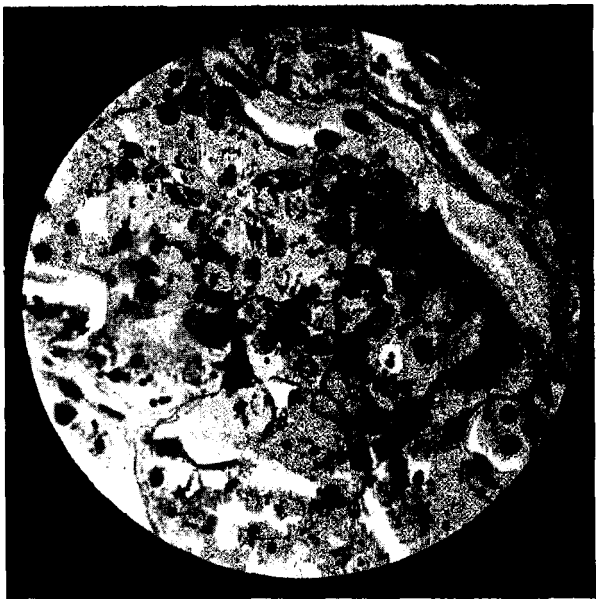


MICROFOT. N.º 23.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Fleming.
Oc. 4. Obj. 9 f.
En la parte central se ven varias células basófilas con gotitas de substancia coloide en su citoplasma. Los núcleos de estas células son grandes y vesiculosos. En las células de citoplasma claro cromófobo se pueden apreciar mejor estas gotas de secreción.

MICROFOT. N.º 24.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Fleming.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Otro punto de la prep. anterior, en que se ven más claramente estas gotas de substancia coloide, las que aparecen dentro de un espacio vacuolar en el citoplasma.
A la derecha, en la parte inferior, se ve muy bien una cél. basófila alargada, con varias gotas de coloide en su citoplasma.

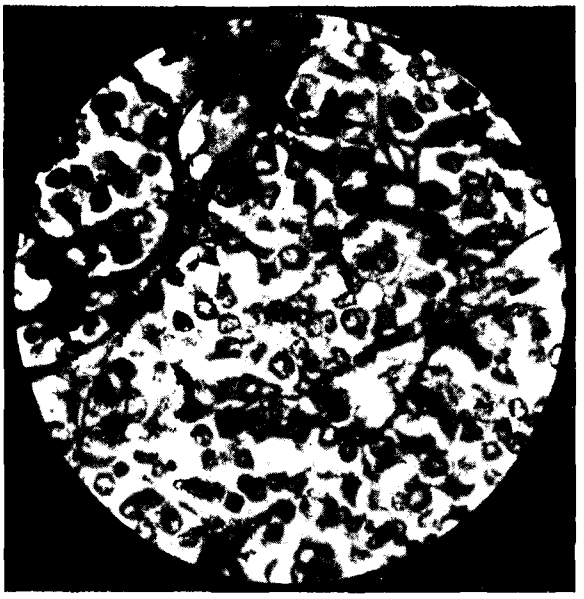


MICROFOT. N.º 25.

Hipófisis caso A. Emb. 9 meses.
Fijador: Zenker.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
En el centro de la prep. se ve una basófila en intensa desgranulación. Este punto revela un alto grado de actividad; fenómenos de desgranulación en las basófilas.

MICROFOT. N.º 26.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Coloración: Mallory.
Oc. 4. Obj. 9 f.
En muchas de las cromófobas es posible distinguir gránulos bien netos, que al parecer corresponden a mitocondrios.

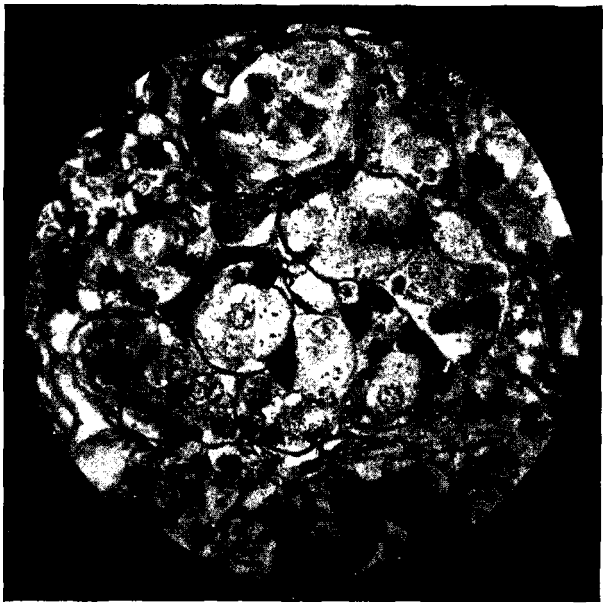


MICROFOT. N.º 27.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Coloración: Heidenhain.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Se nota el aspecto altamente vacuolado de las cromófobas.

MICROFOT. N.º 28.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Fleming.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Varias células cromófobas gigantes en cuyo citoplasma se ven gránulos de secreción coloide en diversos grados de formación. El núcleo es pequeño y vesiculoso.



loide en su citoplasma. Una de estas células muestra seis gotitas de secreción. En la microfotografía N.º 24 se ve también en la parte inferior, y a la derecha del campo, una basófila alargada, con seis gotas de coloide intracelular y con núcleo picnótico.

Este sería el estado del máximo de almacenamiento celular, y desde este momento comienza la eliminación de los productos de secreción y la célula va perdiendo sus granulaciones por un proceso de secreción merocrina. Estos fenómenos de desgranulación se ven muy bien en la microfotografía N.º 17, donde en la parte superior y en la vecindad de un capilar sanguíneo observamos una célula cromófoba con su citoplasma lleno de granulaciones basófilas en vías de desaparición.

La microfotografía N.º 25, correspondiente al caso A (embarazo de 9 meses), muestra muy claramente estos procesos de granulación y desgranulación: en el centro del campo se ve cómo una célula basófila pierde sus gránulos de secreción.

Esta activa granulación y desgranulación, junto con la hipertrofia del aparato de Golgi y la vacuolización del citoplasma, nos revela una intensa actividad secretora de este tipo celular.

Células cromófobas o células del embarazo.

Son los elementos más numerosos y dominantes en todas las preparaciones de embarazadas, especialmente en la primera mitad de la preñez. Del análisis prolijo de cada caso en particular (recuento celular) se desprende que en el noveno mes se produce un predominio de las acidófilas sobre las cromófobas, las que ocupan el segundo lugar en número. Este predominio de los elementos acidófilos sobre los cromófobos, en el último mes de la gestación, es un hecho no mencionado en la literatura que hemos podido revisar.

Las cromófobas no son elementos inactivos en reposo, como se creía al principio, sino que, por el contrario, son células en activa secreción, como lo demuestran los mitocondrios que se observan en el citoplasma. En la microfotografía N.º 26, perteneciente al caso M (embarazo de 9 meses), se ve en el centro del campo una gran cromófoba con núcleo apenas visible y que presenta mitocondrios en su citoplasma, los que son claramente perceptibles moviendo el micrométrico.

Además, la hipertrofia de estas células durante el embarazo se debe a la formación en su citoplasma de gran número de vacuolas, que al crecer se unen unas con otras, dando a la preparación ese aspecto desordenado que hemos visto en la microfotografía N.º 3, y que con aumento mayor aparece en la microfotografía N.º 27.

Como ya lo dijimos, estas vacuolas representan los moldes ne-

gativos de gotas de lipoides, que son los precursores de los hormones fabricados por estas células.

Por último, con métodos especiales de fijación, hemos podido revelar en estas células gotitas de secreción con los caracteres del coloide, como se ve claramente en la microfotografía N.° 28, donde aparecen cuatro células cromófobas de forma redondeada, con abundantísimo citoplasma, lleno de gotas de secreción, en diversos estados de formación. Estos mismos productos de secreción los vemos en las cromófobas de las microfotografías Nos. 23 y 24. En muchos acinis se ve cómo estas gotitas de secreción caen en el lumen de ellos, para formar el coloide intraacinoso.

En otras partes hemos sorprendido este mismo producto de secreción dentro de los vasos capilares; ver microfotografía N.° 29, perteneciente el caso F (embarazo 9 meses).

La presencia de vacuolas, de gotas de secreción y de mitocondrios nos indica que estos elementos celulares se encuentran en gran actividad secretora. Algunos investigadores, como SEVERINGHAUS, WOLFE, RASMUSSEN, KIRKMAN, etc., han encontrado en estas células un aparato de Golgi hipertrofiado, lo que indicaría activa secreción. Nosotros no hemos podido visualizar este órgano metabólico en estas células por no haber usado los métodos de tinción adecuados para ello.

Del análisis detallado de nuestras observaciones se desprende que el lóbulo anterior de la hipófisis durante el embarazo se encuentra en intensa actividad secretora, como lo demuestran los fenómenos muy pronunciados de granulación y desgranulación de las células eosinófilas y basófilas; la aparición de mitocondrios y vacuolas en su citoplasma; la hipertrofia del aparato de Golgi en las basófilas y la aparición de gotas de secreción de coloide en el citoplasma de las basófilas y principales.

LOBULO INTERMEDIO

Según nuestras observaciones, el lóbulo intermedio, que en el hombre está representado por las vesículas del hilio, también toma parte en esta hiperfunción hipofisiaria. Si comparamos esta región de la hipófisis del hombre normal con la de la hipófisis de mujeres grávidas, salta a primera vista el mayor número y actividad de las vesículas con sustancia coloide en estas últimas. La microfotografía N.° 30, perteneciente a un hombre normal, muestra el límite neto entre el lóbulo glandular a la derecha y el nervioso a la izquierda. En la parte superior se ve una gran vesícula de paredes aplanadas y con sustancia coloide homogénea; fuera de

ésta no hay otra vesícula en toda la preparación. La microfotografía N.º 31, perteneciente al caso F (embarazo de 9 meses), muestra un gran número de vesículas de diversos tamaños y en distinto estado de secreción: las hay muy grandes, de paredes aplanadas y llenas de coloide homogéneo, pero con un estado de vacuolización mucho más intenso que el observado en la microfotografía N.º 27; las hay pequeñas, de paredes altas y con coloide muy vacuolizado. Esta diferencia en la constitución de la pared vesicular se aprecia mejor observando ambas preparaciones con un mayor aumento; la microfotografía N.º 32 pertenece al hombre normal, y la microfotografía N.º 33, a una mujer en el noveno mes del embarazo. Debemos hacer notar que ambas microfotografías fueron tomadas con idéntico aumento, y es sorprendente la diferencia entre las dos: la pared de la vesícula hipofisiaria de la embarazada está formada por células cilíndricas muy altas, con citoplasma claro lleno de granulaciones de secreción y un núcleo basal; son células en activo estado secretorio. Su porción distal se encuentra en relación directa con las vacuolas de la substancia coloide, la cual aparece intensamente festoneada. En el caso G, perteneciente a una embarazada de siete y medio meses, encontramos una de estas vesículas en estado final de evacuación: paredes flexuosas formadas por células muy aplanadas y que han vaciado ya todos sus productos de secreción. El coloide es escaso y toma difícilmente los colorantes. En su extremidad superior esta vesícula parece vaciarse directamente en el lóbulo nervioso, microfotografía N.º 34.

En la microfotografía N.º 35, perteneciente a una embarazada de nueve meses, se ve una irrupción del coloide hacia el lóbulo glandular y nervioso.

En la zona de transición entre esta parte intermedia y el lóbulo nervioso, vemos gran número de células alargadas, intensamente cargadas con gránulos teñidos en color café con los métodos corrientes de tinción; son las células melanóforas fabricantes del hormón que produce la expansión de los melanóforos de la piel. Para algunos investigadores, éstas serían células basófilas que tendrían a su cargo la producción del hormón demostrado por EHRARDT en la hipófisis humana, que regularía la pigmentación cutánea. Sabemos que durante el embarazo se observa una mayor tendencia a la pigmentación de ciertas regiones de la piel (línea blanca, aréola mamaria, cloasma de la embarazada), lo que estaría muy probablemente en relación con una hiperfunción de esta región hipofisiaria. Es probable que la hipófisis también influya sobre la pigmentación cutánea por intermedio de sus hormones estimulantes de las glándulas suprarrenales, las cuales, según nuestros trabajos (1931), demuestran signos de hipertrofia e hiperplasia.

En la microfotografía N.º 36, perteneciente a una embarazada

de siete y medio meses, se ven estas células sobrecargadas del pigmento café, que en gran número se dispone en sentido longitudinal.

Podemos declarar que nuestras investigaciones sobre el lóbulo intermedio de la hipófisis de algunas embarazadas nos han convencido de la participación que esta región tiene en los cambios morfológicos generales observados durante la preñez. Los signos de hiperactividad que hemos observado en esta región son: aumento del número de vesículas, hipervacuolización del coloide, cambios en la morfología de las células de la pared vesicular, que de planas se hacen cilíndricas y caliciformes, con finas granulaciones de secreción en su citoplasma; el derrame de coloide fuera del espacio vesicular y el aumento de las células pigmentarias.

LOBULO NERVIOSO

La mayoría de los investigadores que se han ocupado de las relaciones de la hipófisis con el embarazo, no han descrito modificaciones de importancia en el lóbulo posterior. PENDE y IORIS, como ya lo dijimos, en el estudio de hipófisis de gatas preñadas han descrito una hiperplasia de los elementos epiteliales que revisten el lóbulo paranervioso propiamente tal.

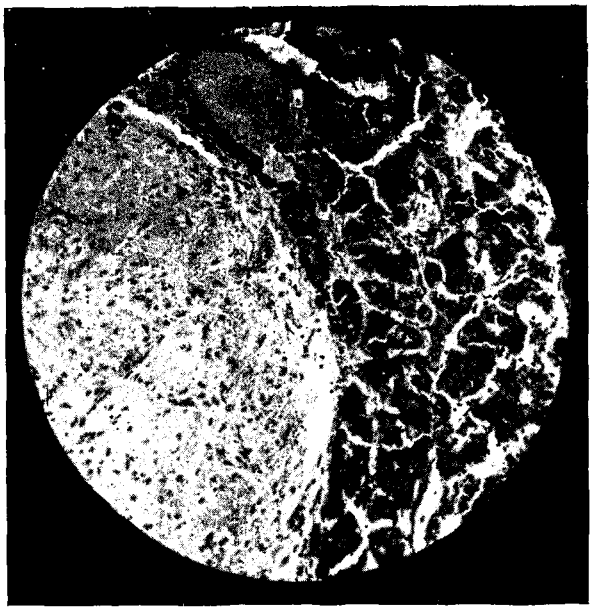
Nuestros estudios sistemáticos de más de 700 cortes nos han convencido de que el lóbulo nervioso en general está también hipertrofiado durante la preñez, y como en este fenómeno no participan elementos extraños, debemos admitir que es a expensas del tejido nervioso propiamente dicho que se produce este aumento de volumen (véanse las fotografías que aparecen frente a la pág. 48). En primer lugar, nos ha llamado la atención el aspecto general, muy distinto de este lóbulo nervioso fuera del embarazo y en este estado; la microfotografía N.° 37 muestra una parte del lóbulo posterior de la hipófisis de un hombre normal; se ve la estructura más o menos homogénea dada por las numerosas fibras nerviosas y células neuróglicas y escasos vasos capilares sanguíneos. En la microfotografía N.° 38, perteneciente al caso G (embarazo de 7 y medio meses), vemos un aspecto enteramente diferente: aparece una zona de tejido nervioso más laxo, que forma como un nódulo, que rechaza al tejido vecino; en este nódulo no aparecen vasos. Esto mismo lo observamos con más claridad en la microfotografía N.° 39, perteneciente al caso D (embarazo de 8 meses), que demuestra dos grandes nódulos: uno superior, visible sólo en parte, dentro del campo microscópico, y otro inferior, que aparece en su totalidad; ambos están separados por un haz de tejido nervioso, que aparece como comprimido entre estas dos formaciones nodulares. Es de notar la ausencia de vasos sanguíneos.

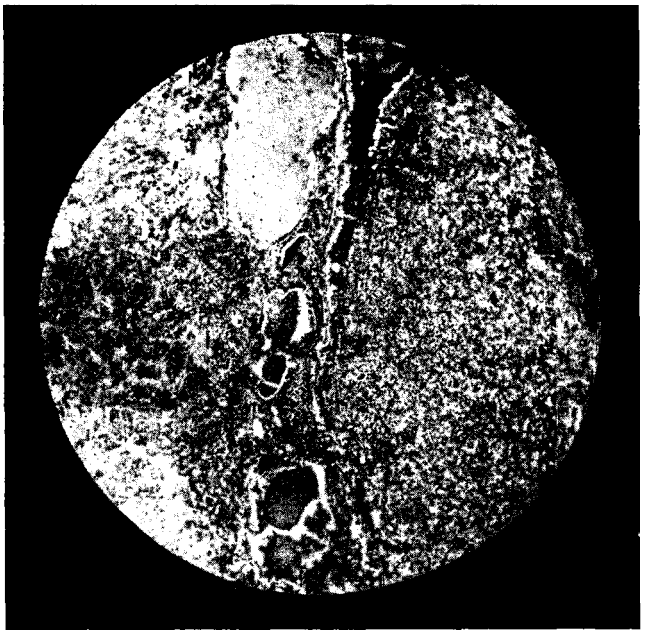
MICROFOT. N.º 29.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Zenker.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Se ve un capilar finísimo formado por dos células endoteliales de núcleo semilunar y vesiculoso, que contiene en su interior una substancia amorfa con los caracteres del coloide hipofisiario.

MICROFOT. N.º 30.

Hipófisis de un ajusticiado.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
En la mitad derecha aparece el lóbulo epitelial y en la mitad izquierda el lóbulo nervioso. La unión de estos dos lóbulos se hace según una línea neta. En el extremo superior de esta unión se ve una vesícula con coloide.



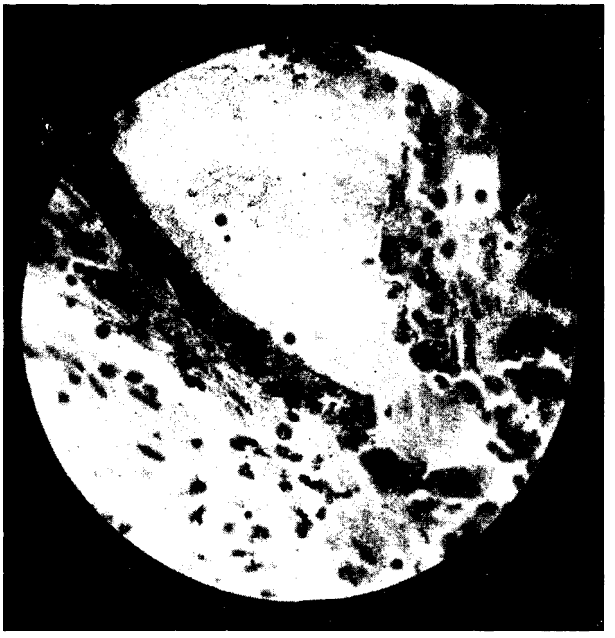


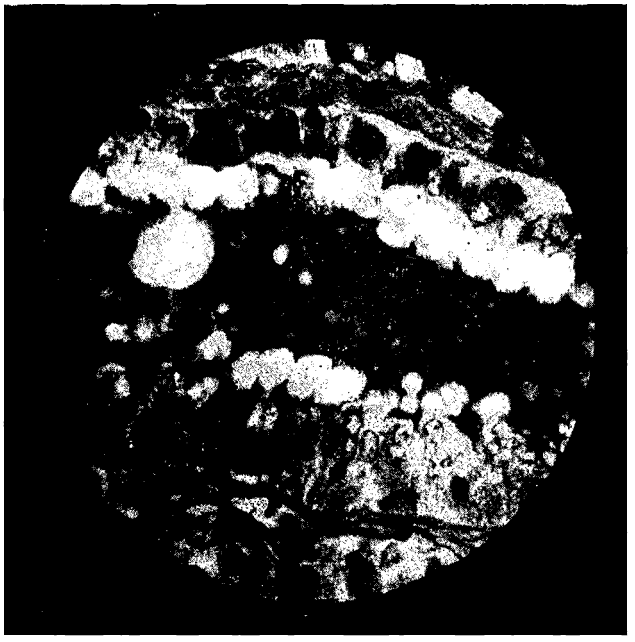
MICROFOT. N.º 31.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Coloración: Sufranina verde luz.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Zona de contacto entre el lóbulo nervioso a la izq. y el lóbulo glandular a la derecha. Gran número de vesículas en diversos estados de secreción coloidea.

MICROFOT. N.º 32.

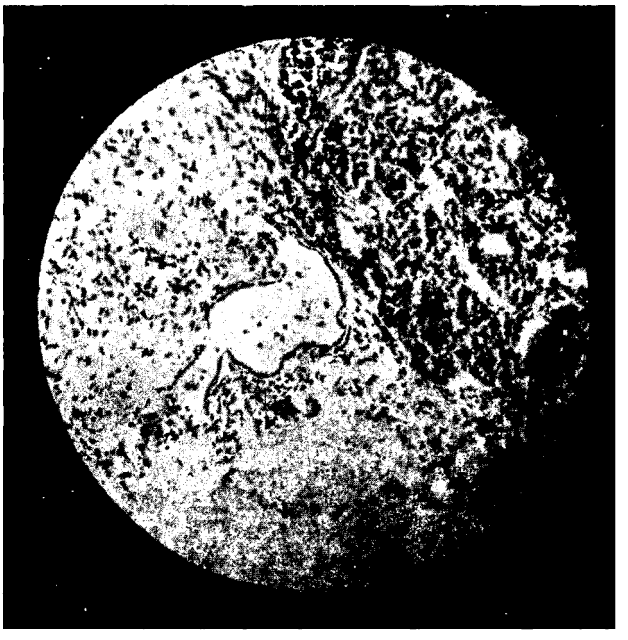
Hipófisis de un ajusticiado.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Mayor aumento de la vesícula observada en la microfot. N.º 30. Vesícula en estado de reposo: pared formada por epitelio plano o cúbico, coloide no vacuolado.





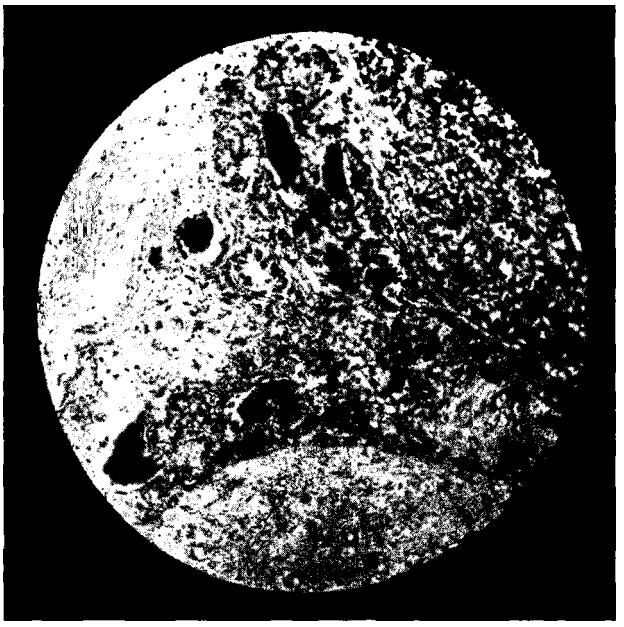
MICROFOT. N.° 33.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Oc. 4. Obj. 9.
Un punto de la microfot. N.° 31, para mostrar la pared de una de las vesículas constituída por células altas caliciformes. Coloide intensamente vacuolado.



MICROFOT. N.° 34.

Hipófisis caso G. Emb. 7½ meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Vesícula en estado de reposo.

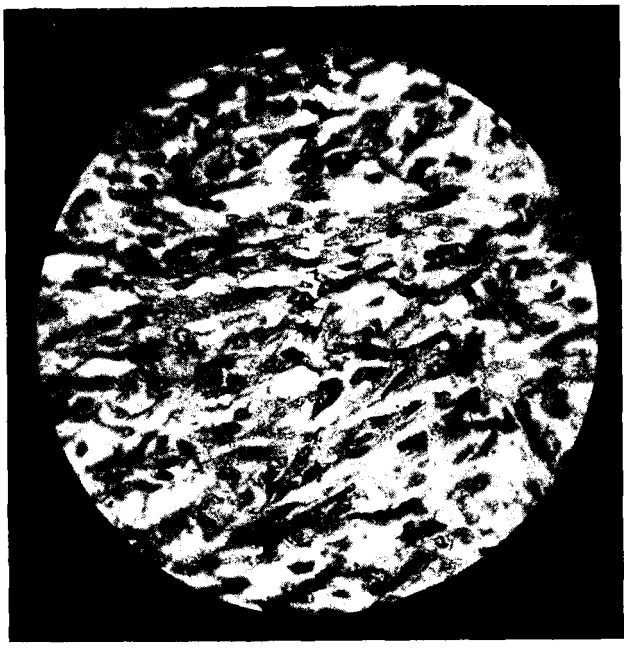


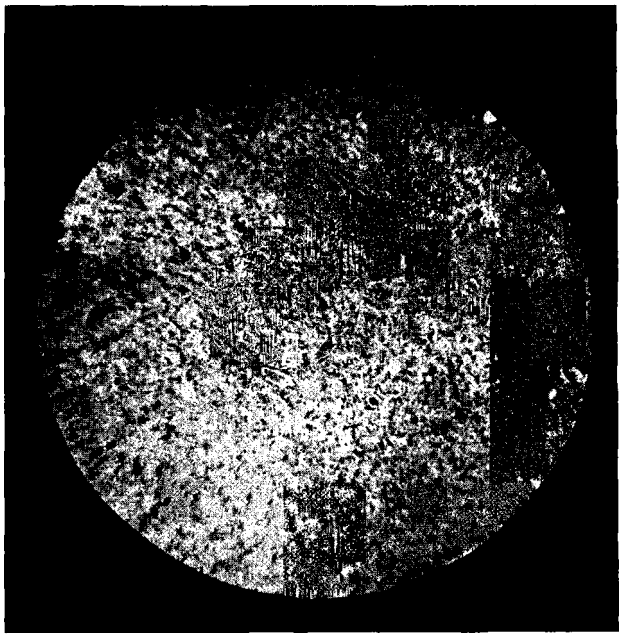
MICROFOT. N.º 35.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Fleming.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Gran número de vesículas con substancia coloide que en varios puntos se ha derramado hacia el lóbulo nervioso y epitelial.

MICROFOT. N.º 36.

Hipófisis caso G. Emb. 7½ meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Zona intermedia: células fusiformes cargadas de pigmento café. Su núcleo es alargado.



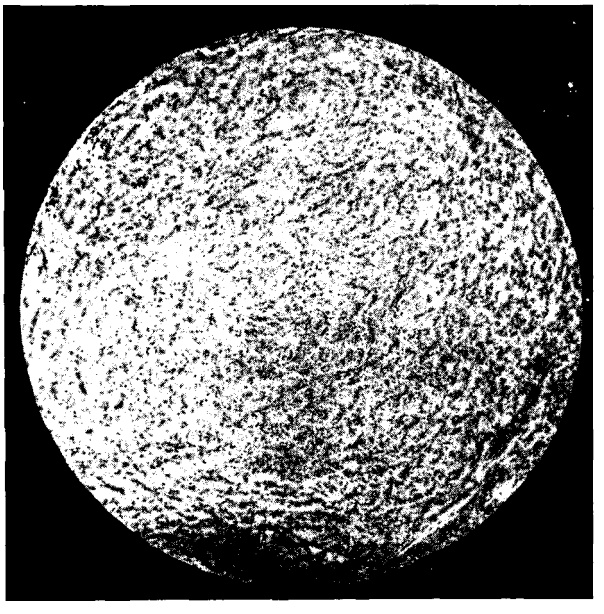


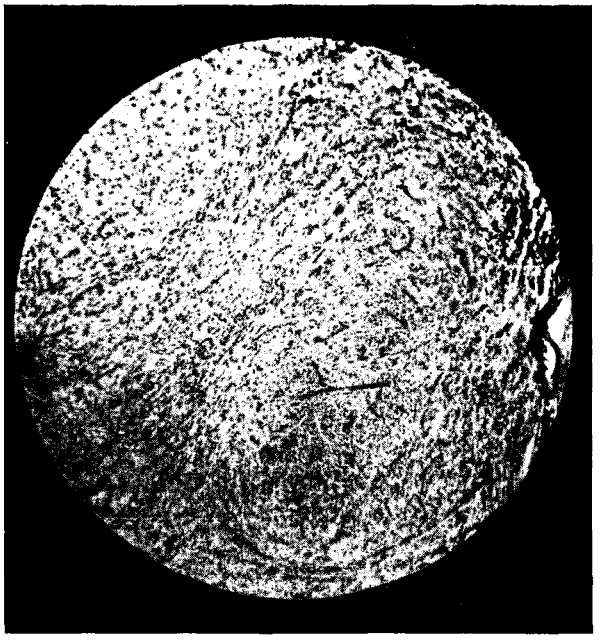
MICROFOT. N.º 37.

Hipófisis de ajusticiado.
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Aspecto general del lóbulo nervioso, que aparece de una estructura homogénea. Se ven varios vasos capilares sanguíneos.

MICROFOT. N.º 38.

Hipófisis caso G. Emb. 7½ meses.
Fijador: Bouin.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Aspecto general del lóbulo nervioso, que muestra una especie de nódulo de tejido nervioso más laxo que rechaza el tejido circundante. No se ven vasos capilares.



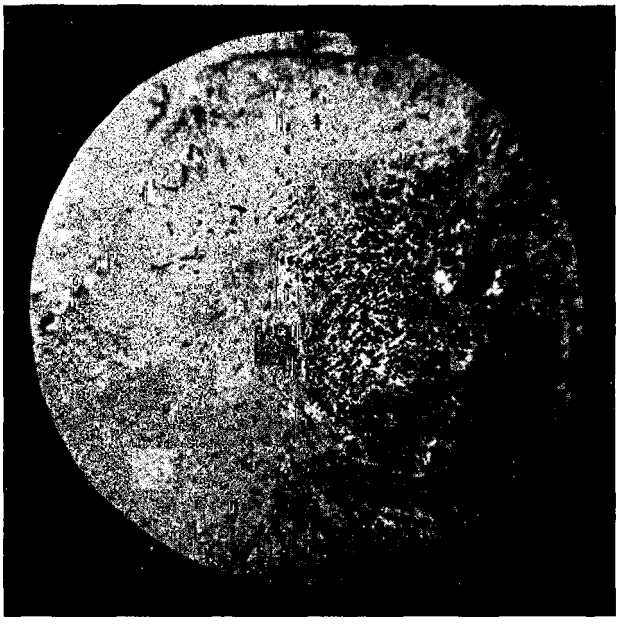


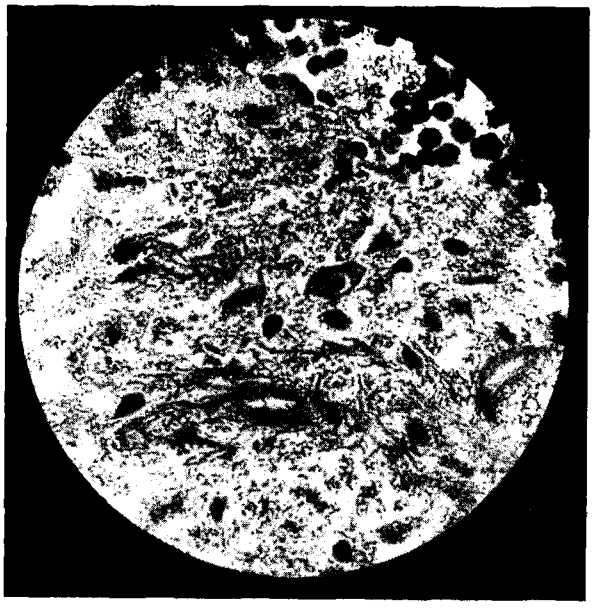
MICROFOT. N.º 39.

Hipófisis caso D. Emb. 8 meses.
Fijador: Zenker.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Se ven dos de estos nódulos hiperplásicos separados por una banda de tejido nervioso más denso, como comprimido por estas dos formaciones. No se aprecian vasos.

MICROFOT. N.º 40.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Coloración: Mann.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Se observa un nódulo formado por células pequeñas basófilas que penetra desde el lóbulo epitelial hacia el nervioso.



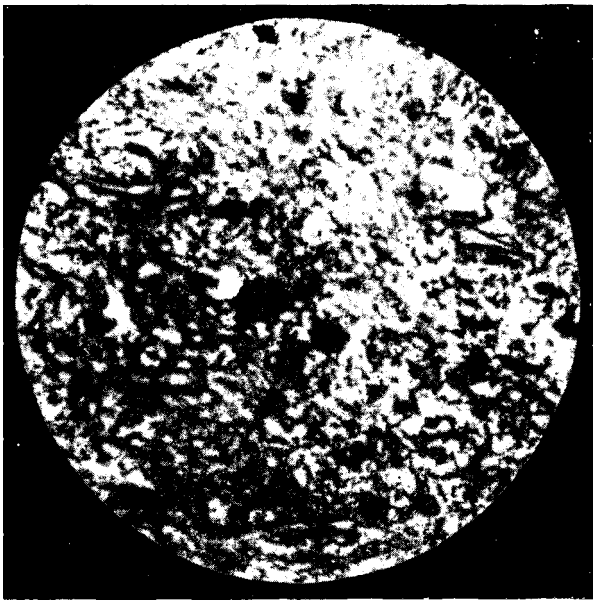


MICROFOT. N.º 41.

Hipófisis caso M. Emb. 9 meses.
Coloración: Azan.
Oc. 4. Obj. 9 f.
En medio del tejido nervioso se observa esta célula de forma ovalada, de citoplasma finamente granuloso, que se tiñe en rosa pálido. El núcleo es pequeño y presenta un nucléolo bien visible. Este núcleo se encuentra en medio de un espacio claro.

MICROFOT. N.º 42.

Hipófisis caso F. Emb. 9 meses.
Fijador: Fleming.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Se ven dos cuerpos de Herring en medio del tejido nervioso.



Otro hecho que nos ha llamado la atención es la frecuencia con que observamos la penetración de elementos cromófilos, especialmente basófilos, desde el lóbulo intermedio hacia la neurohipófisis; quizás este hecho tenga relación con el aumento de la función pigmento-formatriz descrita por SWINGLE, ALLEN, ATWELL, SMITH, en el reino animal, y EHRARDT, en el hombre, y que guarda estrecha relación con la vida sexual. Quizá también, como lo asegura PENDE, tenga relación con el aumento del hormón ocitócico al final de la preñez, hormón que para este autor sería secretado por las células de la parte intermedia. La microfotografía N.º 40 nos demuestra claramente esta invasión de células epiteliales en el lóbulo nervioso. Este brote epitelial está formado por células pequeñas de núcleo picnótico y de citoplasma basófilo. (Esta microfotografía pertenece a una embarazada de 9 meses.) A estas invasiones basófilas del lóbulo nervioso, CUSHING culpa de la hipertensión en el síndrome descrito por él y en la eclampsia.

En el curso de nuestras observaciones hemos podido descubrir células con abundante citoplasma, con finas granulaciones acidófilas y núcleo vesiculoso en medio del tejido nervioso de este lóbulo. ¿Corresponden a las descritas por BUCY como pituicitos y a las que se les han atribuído propiedades secretorias? ¿O son las mismas que IORIS describió en el lóbulo nervioso del perro y del gato? Sus características más bien concuerdan con estas últimas. En la microfotografía N.º 41, correspondiente al caso M (embarazo de 9 meses), se ve una de estas células: el núcleo presenta un nucléolo bien visible, y el citoplasma, finísimas granulaciones, con tendencia acidófila.

Los cuerpos granulosos de Herring, microfotografía N.º 42 (embarazo de 9 meses), se encuentran regularmente esparcidos por todo el lóbulo nervioso, y hemos hecho el recuento de ellos tomando en cuenta que son un exponente de actividad secretoria de la parte intermedia, según lo piensan CUSHING, GOETSCH y LEWIS. Del recuento practicado en los diversos casos, podemos concluir que del quinto al octavo mes del embarazo, estos cuerpos van en aumento, para disminuir en el último mes.

También es muy frecuente observar en todos los casos abundantes células fusiformes con pigmento café, y cuyo número no guarda relación con la edad del embarazo. Tenemos la impresión de que estas células están aumentadas durante la preñez.

Del estudio de nuestro material de hipófisis de mujeres embarazadas, se desprende que tanto el lóbulo anterior, en sus tres clases de células, como el lóbulo intermedio y posterior, sufren una hiperplasia e hipertrofia que, según los datos citológicos anotados, significa aumento de la función secretoria de los elementos celulares, lo que estaría en desacuerdo con los que sostienen que la hipófi-

sis durante el embarazo se encuentra frenada y, en consecuencia, en hipofunción (BROUHA y COLLIN, 1935).

Para averiguar si hay o no alguna relación entre la proporción de tal o cual tipo celular de la antehipófisis y la edad de la preñez, hemos hecho un recuento de las distintas células en cada una de las preparaciones, pudiendo comprobar que desde el quinto al octavo mes hay un predominio numérico franco de las células cromófobas sobre las acidófilas y basófilas, y en el noveno mes hemos notado un aumento importante de las acidófilas, que llegan a igualar a las cromófobas, y, en algunos casos, a sobrepasarlas, como en los casos A y B, correspondientes a embarazos de nueve meses. En estas células, y en este mes del embarazo, es en las que se observan los mayores signos de granulación y desgranulación.

Las células basófilas parecen no sufrir modificaciones en su número, pero sí en su actividad, porque en todos los casos muestran signos intensos de granulación y desgranulación que no hemos observado en la hipófisis fuera de la preñez.

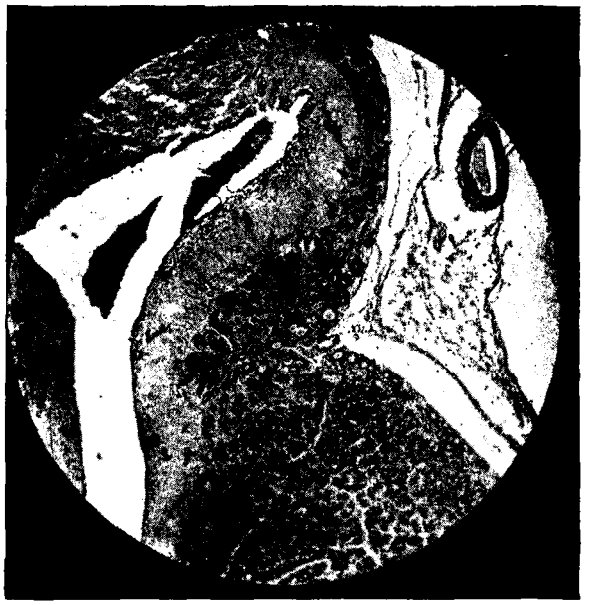
HIPOFISIS DE LA GATA

La hipófisis de este mamífero es diferente en su morfología a la hipófisis humana; desde luego, el lóbulo nervioso presenta una cavidad revestida de células ependimarias, que se comunica a través del pedúnculo con la cavidad del tercer ventrículo.

En la cara anterior del pedúnculo hay una formación epitelial, continuación del epitelio paranervioso, que se extiende hasta el infundíbulum, y que rodea el tallo pituitario como un manguito, y se llama lóbulo de IORIS. En el tejido epitelial paranervioso es frecuente observar seudo vesículas con sustancia hialina; estas formaciones se extienden al lóbulo de IORIS.

PENDE, en la gata, encuentra un aumento muy notorio de estas seudo vesículas, tanto en el epitelio paranervioso como en el lóbulo de IORIS, y un aumento de la sustancia amorfa, que para este autor es distinta a la coloide del lóbulo anterior de la hipófisis. En la microfotografía N.º 43, perteneciente a la gata (g) preñada, pueden verse en un corte sagital y ánteroposterior las siguientes formaciones: en la parte inferior del campo microscópico se aprecia el lóbulo anterior, que se continúa hacia arriba con el lóbulo epitelial de IORIS sobre el pedúnculo. A la izquierda vemos la cavidad del lóbulo posterior, que se extiende a través del pedúnculo hacia la base del cerebro. En el lóbulo de IORIS se ven gran número de las seudo vesículas, descritas por PENDE, como una modificación típica producida por la preñez.

En el lóbulo epitelial de la gata fuera de la preñez dominan

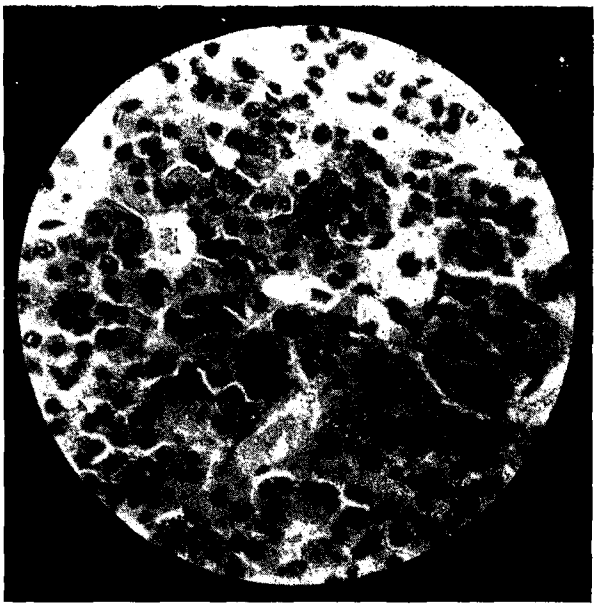


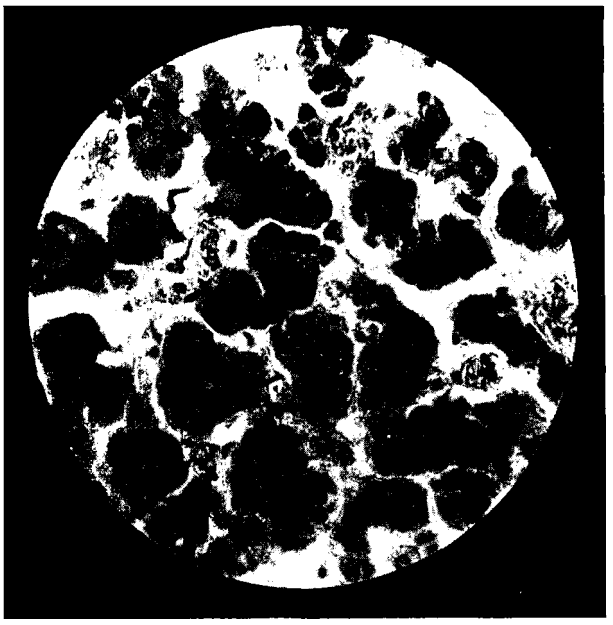
MICROFOT. N.º 43.

Hipófisis de gata preñada (g).
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Aparecen parte del lóbulo glandular, el lóbulo de Ioris lleno de seudo vesículas, el pedúnculo, la cavidad del lóbulo nervioso revestida de epitelio ependimario que se continúa hacia arriba por el espesor del pedúnculo.
Se alcanza a ver una pequeña porción del lóbulo nervioso en el extremo izquierdo de la preparación.

MICROFOT. N.º 44.

Hipófisis de gata normal (c).
Fijador: Sousa.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Cordones epiteliales formados en su mayoría por células eosinófilas. En este punto no se ven basófilas, pero sí algunas cromófobas. El citoplasma de estas células se tiñe en forma homogénea.



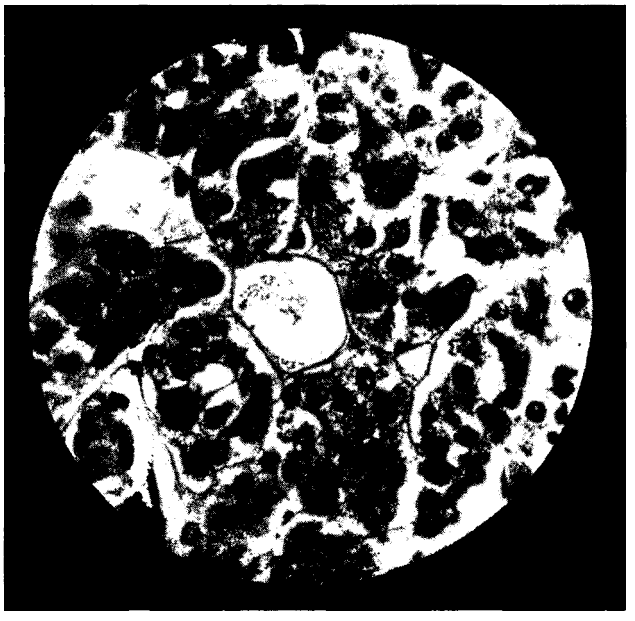


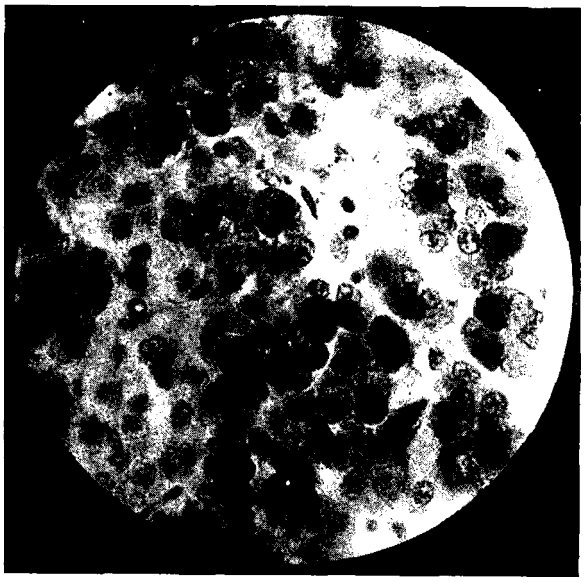
MICROFOT. N.º 45.

Hipófisis de gata preñada (g).
Fijador: Maximow.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Diferencias tanto en volumen como en intensidad de coloración de los distintos elementos celulares. Las acidófilas aparecen hipertrofiadas. Se ven algunas basófilas intensamente teñidas y de mayor volumen que las anteriores.

MICROFOT. N.º 46.

Hipófisis de gata preñada (a).
Fijador: Alcohol.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Ciclo de granulación y desgranulación de las células acidófilas.



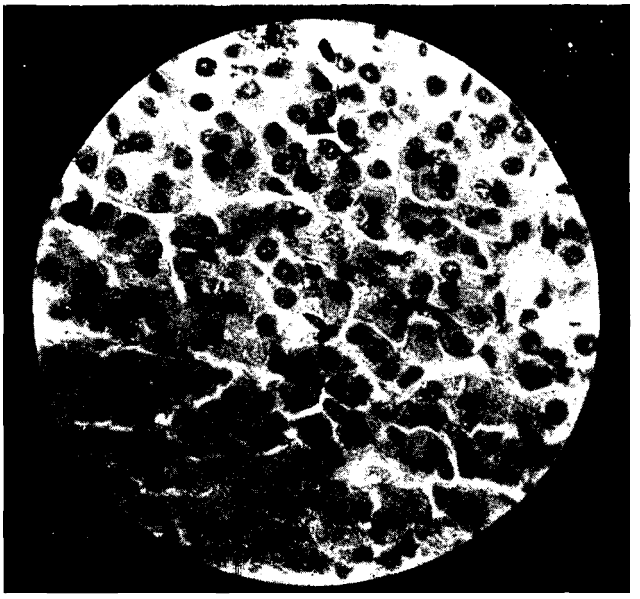


MICROFOT. N.º 47.

Hipófisis de gata preñada (d).
Fijador: Fleming.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Células eosinófilas muy hipertrofiadas y cargadas de gránulos, al lado de otras cromófobas de núcleo vesiculoso y citoplasma vacío.

MICROFOT. N.º 48.

Hipófisis de gata normal (c).
Fijador: Sousa.
Coloración: Hematoxilina-eosina.
Oc. 4. Obj. 9 f.
Células principalmente acidófilas de tinción regular y citoplasma teñido homogéneamente. No se ven signos de desgranulación.



las células eosinófilas sobre las basófilas y las cromófobas; los cordones epiteliales se ven constituídos por elementos de aspecto homogéneo, teñidos más o menos con una intensidad uniforme por el colorante. (Véase microfotografía N.º 44, perteneciente a la gata no preñada (c).)

Comparando con igual aumento esta preparación con una de gata preñada, microfotografía N.º 45 (gata (g) preñada), saltan a la vista las diferencias: desde luego, las células eosinófilas aparecen más voluminosas y más intensamente teñidas; hay mayor número de basófilas fuertemente teñidas con los colorantes básicos y también algunas cromófobas. Esta mayor variedad celular y su diversa afinidad por los colorantes le dan a la preparación un aspecto irregular. Si examinamos con mayor aumento los elementos celulares del lóbulo anterior de las gatas preñadas, podremos ver imágenes iguales a las descritas en la mujer grávida: intensa granulación y desgranulación de las acidófilas, como se observa en la microfotografía N.º 46, perteneciente a la gata (a) preñada. Rodeando un capilar, se ven células acidófilas con su citoplasma intensamente teñido; otras con escasas granulaciones, y, por fin, otras vacías de sus productos de secreción. Esto se observa más claramente en la microfotografía N.º 47, perteneciente a la gata preñada (d), donde al lado de acidófilas intensamente granuladas, se ven cromófobas abundantes. Compárense con la microfotografía N.º 48, perteneciente a una gata normal, donde las células aparecen con su citoplasma finamente granuloso y en estado estático; no se ven imágenes de desgranulación.

En el lóbulo nervioso nos ha llamado la atención no encontrar células con pigmento café, que son abundantes en la mujer grávida; lo mismo, los cuerpos granulosos de HERRING son muy escasos.

El estudio microscópico de la hipófisis de gata preñada nos ha convencido de los grandes cambios citológicos que se producen tal como en la especie humana. Estas modificaciones afectan especialmente al lóbulo anterior, en el cual se encuentra un aumento extraordinario de las células acidófilas, mayor que en la mujer, con intensos signos de granulación y desgranulación.

Las basófilas casi están ausentes en la hipófisis de gatas preñadas y no muestran signos de actividad. Las cromófobas siguen en importancia a las acidófilas y manifiestan evidentes signos de actividad, aunque más atenuados que en la mujer.

El estudio cuidadoso de la hipófisis de la mujer grávida, efectuado durante años, nos ha convencido plenamente de que esta glándula reacciona durante el embarazo con fenómenos citológicos que

revelan una intensa hiperactividad celular, que debe estar en relación directa con las mayores exigencias que el estado gravídico demanda al organismo femenino. Estas mayores necesidades se relacionan especialmente con la formación y crecimiento del nuevo ser, que requiere necesidades cada vez mayores del hormón estimulante del crecimiento y de los hormones metabólicos. Según estudios de EVANS, MARGITAY, RECHT y MIKLOS; MARINE, ROSE y SPAK, estos hormones provendrían de las células acidófilas, y es curioso que sean estos elementos celulares los más afectados por la gestación.

El hecho de encontrar en grandes cantidades los hormones posthipofisiarios y del lóbulo intermedio en los tejidos del túber cinéreum, nos hace meditar en la importancia de esta glándula de secreción interna como centro regulador del sistema neurovegetativo y de las demás glándulas incretoras, y, por su intermedio, sobre toda la economía.

Si pensamos en los profundos cambios que sufre el organismo materno al albergar y desarrollar al nuevo ser en gestación, tenemos que admitir la importancia preponderante de esta glándula de secreción interna en los nuevos equilibrios que determina el estado gravídico, y muchos de los síntomas observados en la mujer embarazada, y aun algunas verdaderas gestosis, tendrían su explicación en las alteraciones morfológicas y funcionales de esta glándula.

R E S U M E N

El autor hace un estudio histológico prolijo de la hipófisis de 13 mujeres muertas de anemia aguda en el parto a los cinco, seis y medio, siete y medio, ocho y nueve meses de embarazo; y de la hipófisis de ocho gatas sacrificadas en diversas épocas de la preñez.

El trabajo lo divide el autor en tres capítulos: el primero se refiere a la embriología, anatomía, histología y fisiología normales de la glándula. En el segundo capítulo se exponen los cambios citológicos sufridos por la hipófisis en diversas condiciones fisiológicas, como el crecimiento, el sexo, las diversas fases del ciclo estral, etc. . ., y en diversos estados patológicos. El tercer capítulo está dedicado al estudio de las relaciones de la hipófisis con el embarazo y se hace resaltar la importancia de la integridad anatómica y funcional de la glándula para que la concepción sea posible y el embarazo siga su curso normal.

Se describen además las modificaciones histológicas encontradas en la hipófisis durante la preñez por los diversos investigadores y que ellos refieren casi exclusivamente al lóbulo anterior.

A continuación, el autor da cuenta de sus propias investigaciones histológicas hechas en material humano y en gatas preñadas y que lo llevan a la conclusión de que la hipófisis durante la preñez se encuentra en intensa actividad secretora, demostrada en el lóbulo anterior por la gran hipertrofia e hiperplasia de las células cromófobas, el aumento de las acidófilas, signos de marcada granulación y desgranulación de las eosinófilas y basófilas, intensa vacuolización del citoplasma, aparición de gránulos de secreción y de mitocondrios, etc. El lóbulo posterior muestra verdaderos nódulos hiperplásicos de substancia nerviosa, responsables de la gran hipertrofia que experimenta este lóbulo durante la preñez.

Todas estas modificaciones histológicas han sido fotografiadas y aparecen ilustrando el texto en cuarenta y ocho microfotografías.

SUMMARY

The author makes a minute histological study of the hypophysis of 13 women who died of acute anemia in the delivery at 5, 6,5, 7,5, 8 and 9 months of pregnancy, and of the hypophysis of 8 cats killed at different stages of pregnancy.

The author divides his work into 3 chapters.

The first refers to the normal embriology, anatomy, histology, and physiology of the gland.

The second chapter deals with the cytological changes that the hypophysis undergoes under diverse physiological conditions as growth, sex, and different phases of the estral cycle, etc..., and in different pathological states.

The third chapter is dedicated to the study of relations between the hypophysis and pregnancy, stressing the importance of the anatomical and functional integrity of the gland to make conception possible and to guarantee a normal course of pregnancy.

Besides, a description is given of the histological modifications that are found in the hypophysis during pregnancy by the different research workers which they attribute to the anterior lobe almost exclusively.

In continuation the author informs on his own histological research in human material and pregnant cats. It has brought him to the conclusion that during pregnancy the hypophysis is in intense secretory activity which is evident in the anterior lobe because of the great hypertrophy and hyperplasia of cromophobe cells, the increase of acidophilous cells, signs of marked granulation and disgranulation of the eosinophilous and basophilous cells, intense vacuolation of the cytoplasm, appearance of secretion and mitochondria. The posterior lobe shows real hyperplasic nodes of nerve tissue that are responsible for the great hypertrophy that this lobe experiences during pregnancy.

All these histological modifications have been photographed and the text is illustrated by 48 microphotos.

RÉSUMÉ

L'auteur fait une étude étendue de l'hypophyse de treize femmes mortes d'anémie aigue pendant l'accouchement survenu après cinq, six et demi, sept et demi, huit et neuf mois de grossesse; et de l'hypophyse de huit chattes sacrifiées dans les diverses époques de la gestation.

L'auteur a divisé le travail en trois chapitres: le premier traite de l'embryologie, l'anatomie, l'histologie et la physiologie normales de la glande.

Dans la deuxième partie on expose les changements cytologiques soufferts par l'hypophyse dans diverses conditions physiologiques, comme la croissance, le sexe, les phases diverses du cycle oestral et divers états pathologiques.

Le troisième chapitre est dédié à l'étude des relations entre

l'hypophyse et la grossesse et l'on y fait remarquer l'importance de l'integrité anatomique et fonctionnelle de la glande pour que la conception soit possible et que la grossesse suive son cours normal.

On y décrit en outre, les modifications histologiques constatées dans l'hypophyse pendant la grossesse par nombre d'investigateurs et que ceux-ci attribuent exclusivement au lobe antérieur.

A la suite l'auteur rend comte de ses propres investigations histologiques sur les humains et les chattes pleines et qui lui font concluer que l'hypophyse se trouve pendant la gestation dans une grand activité sécrétoire, fait démontré par la grande hyperthrophie et hyperplasie des cellules cromophobes, l'augmentation des acidophiles, les signes de granulation et dégranulation prononcées des eosinophiles et des basophiles, l'intense vacuolisation du cytoplasma, l'apparition de granules de sécrétion et de mitomes, etc.

Le lobule postérieur montre de vrais nodules hyperplasiques de substance nerveuse responsables de la grande hypertrophie qu'expérimente ce lobule pendant la grossesse.

Toutes ces modifications ont été photographiées et paraissent dans le texte en quarante huit illustrations microphotographiques.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor macht eine gründliche Untersuchung der Hypophyse von 13 Frauen, die an akuter Anämie während der Geburt im 5, 6,5, 7,5 und 8,5 Monat der Schwangerschaft starben, und der Hypophyse von 8 Katzen, die in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft getötet wurden.

Der Autor teilt die Arbeit in 3 Kapitel. Das erste bezieht sich auf die normale Embriologie, Anatomie, Histologie und Physiologie der Drüse.

Im zweiten Kapitel werden die histologischen Veränderungen dargelegt, die die Hypophyse unter verschiedenen physiologischen Bedingungen wie Wachstum, Geschlecht und in den verschiedenen Phasen des östralen Zyklus durchmacht.

Das dritte Kapitel ist dem Studium der Beziehungen zwischen Hypophyse und Schwangerschaft gewidmet, wobei die Bedeutung der atomischen und funktionellen Integrität der Drüse unterstrichen wird, damit Empfängnis ermöglicht wird, und die Schwangerschaft ihren normalen Verlauf vernimmt.

Ausserdem werden die histologischen Veränderungen beschrieben, die während der Schwangerschaft von verschiedenen Forschern gefunden und fast ausschliesslich dem Vorderlappen zugeschrieben werden.

Weiterhin erstattet der Autor Bericht über seine eigenen his-

tologischen Forschungsarbeiten an Menschenmaterial und schwangeren Katzen. Sie haben ihn zu der Überzeugung gebracht, dass sich die Hypophyse während der Schwangerschaft in intensiver Sekretionstätigkeit befindet, wie sie sich im Vorderlappen durch die grosse Hypertrophie und Hyperplasie der farbigen Zellen zeigt, wie auch in der Vermehrung der Acidophilen, Zeichen von ausgesprochener Granulierung und Entgranulierung der Eosimophilen und Basophilen, intensiver Vakuolisation des Citoplasma, der Erscheinung von Sekretion und mitochondrien Körnern, usw.

Der Hinterlappen zeigt richtige hyperplastische Knoten nervlicher Substanz, die für die grosse Hypertrophy, die dieser Lappen während der Schwangerschaft zeigt, verantwortlich sind.

Alle diese histologischen Veränderungen sind fotografisch aufgenommen worden und illustrieren den Text in Form von 48 Mikrofotos.

B I B L I O G R A F I A

ACEVEDO, E. *Contribución al estudio del problema histológico de la eliminación de la coloide tiroidea.* Tesis. 1930.

ALLENDES M., RAÚL. *Posibilidades de diagnóstico de la diabetes hipofisiaria.* Tesis de licenciatura. Santiago. 1935.

ANSELMINO y HOFFMANN. Klin. Wochn., 12:1435, 1933.

ANSELMINO y HOFFMANN. *La substancia pancreatotropa de la hipófisis anterior.* Obtención y propiedades. Klin. Wochn., 1933-12-1435.

ARON, MAX. *Inyección del extracto prehipofisiario al feto del cuy in útero.* Acción sobre los islotes endocrinos del páncreas. C. R. Soc. Biol., 1933-113-1071.

ARON, MAX. *Sobre la impermeabilidad de la placenta a la substancia prehipofisiaria activa sobre la glándula tiroides.* C. R. Soc. Biol., 1930-103-N.° 3-151.

ARON, MAX. *Particularidades histológicas de la reacción de la tiroides a los extractos del lóbulo anterior de la hipófisis.* C. R. Soc. Biol., 1924-7102. p. 682.

ARON, MAX y MAC KLEIN. *Sobre la presencia en la orina humana de una substancia dotada de la misma acción sobre la tiroides que el extracto prehipofisiario; y sobre la interpretación de la reacción diagnóstica del embarazo.* C. R. Soc. Biol. t. 103., 1930-N.° 9-702.

ASCHNER, B. *Physiologie der Hypophyse.* Band 11. Lieferung 2.

BRANCA. *Histología.*

BRAIER, BERNARDO. *Metabolismo nitrogenado de los perros hipofisoprivos.* Actas Congr. Intern. Biol. Montevideo (7-12 de oct., 1930).

BRAIER, BERNARDO. *Metabolismo nitrogenado en la acción dinámicoespecífica de los perros hipofisoprivos.* Rev. Soc. Argent. Biol. 1931-33-254.

BRAIER, BERNARDO. *Mínimo proteico en la insuficiencia hipofisiaria.* Rev. Soc. Argent. Biol. 1931-7-340.

A. BRINDEAU. *La pratique de l'art des accouchements.* 1927.

CARAZZI e LEVI. *Técnica microscópica.* III-Ed. Milano.

CELESTINO DA COSTA. *Le rôle de l'histologie dans la connaissance de sécrétions internes.* Revue Française d'endocrinologie. Tom. I. N.° 5. 1923.

M. COLLAN. *Relación de la parte tuberal de la hipófisis con el infundíbulum en los mamíferos.* C. R. Soc. Biol. 1926.

M. COLLAN. *Les gaines perivasculaires de la neurohypophysis.* C. R. Soc. Biol. 1927. p. 229.

CORNER, G. W. 1930. *The hormonal control of lactation. I. Non effect of the corpus luteum. II. Positive action of extracts of the hypophysis.* Am. J. Physiol. 95, 43.

CRUZ-COKE. *La Corteza Suprarrenal. Santiago. Chile.* 1942.

CARL, HENRY DAVIS. *Gynecology and Obstetrics.* Vol. I.

DODERLEIN, A. *Tratado de Obstetricia.* 1923.

WILLIAM J. DIECKMANN and HERBERT L. MICHEL. *Vascular renal effects of posterior pituitary extracts in pregnant women.* Am. Jour. of Obst. and Gyn. Vol. 33. N.º 1, 1937.

A. W. ELMER y L. PTASZCK. *Acción de la ocitocina sobre el peristaltismo intestinal y antagonismo entre la vasopresina y la ocitocina.* C. R. Soc. Biol. T. CIV-1930. N.º 19-548.

ERDHEIM y STUMME. Cit. por KEHRER en *Biología y patología de la mujer.* VI t. 2.ª parte. HALBAN SEITZ.

EVANS, H. M. and SIMPSON, M. E. 1929. *Comparison of anterior hypophysial implants from normal and gonadectomized animals with reference to their capacity to stimulate immature ovary.* Amer. J. Physiol.-89, 371.

FALTA, W. *Tratado de las enfermedades de las glándulas de secreción interna.* 1930.

J. FONTES. *Nuevas investigaciones sobre las propiedades ocitócicas de la sangre de la mujer en trabajo de parto.* C. R. Soc. Biol. T. 103-1930. N.º 5. p. 349.

FIROR. 1933. *Hypophysectomy in pregnant rabbits.* Am. J. Physiol., 104:204.

FLUHMANN. J. A. M. A., 93:672, 1929.

FRUINSHOLZ et J. RICHON. *Spasmes vasculaires et grossesse.* Gyn. et Obs. I. 37, N.º 2. II-1938.

GLEY. *Quatre leçons sur les sécrétions internes.* Paris.

HILL, R. T. 1934. *Variation in the activity of the rabbit hypophysis during the reproductive cycle.* J. Physiol:83, 1929.

HOFBAUER, J. 1918. *Recent advances in study of etiology and treatment of Eclampsia Gravidarum.* Am. J. Obs. and Gyn. 26, 311.

HOUSSAY; BIASOTTI; MAZZOCCO y SAMMARTINO. C. R. Soc. Biol., 114:737. 1933.

HOUSSAY y SAMMARTINO. C. R. Soc. Biol. 114-729, 1933.

HOUSSAY y BIASOTTI. *Endocr.,* 15:511, 1931.

HOUSSAY, B. A. *Funciones del lóbulo anterior de la hipófisis.* 5.º Congr. Nac. de Medicina. Rosario. 3 de sept. 1934.

HOUSSAY y L. GINTI. *Las funciones de la hipófisis y de la región infundíbulotuberiana en el sapo.* C. R. Soc. Biol. 1929-24-935.

HOUSSAY, B. A. 1935. *Action de l'hypophysectomie sur la grossesse et la sécrétion lactée chez la chienne.* C. R. Soc. Biol., 120:496.

E. KEYMER F. *Estudio sobre las glándulas suprarrenales en el embarazo.* Tesis de licenciatura. 1931. Santiago.

E. KEYMER F. *Glándula tiroides y embarazo.* Bol. Clín. Obs. Univ. 1933-1934.

E. KEYMER F. *Factores endocrinos en la etiopatogenia de la intoxicación gravídica.* Bol. Clín. Obs. Univ. 1938-1939.

KIRKMAN, H. 1937. *A cytological study of the anterior hypophysis of the guinea pig and a statistical analysis of its cell types.* Am. J. Anat. 61. 233.

RAPHAELL KURZROK. Ph. D. M. D. *The Endocrines in Obstetrics and Gynecology.* Baltimore. 1937.

A. LAFFONT et F. DURIEUX. *Encyclopedie Médico-Chirurgicale.* 1934.

LAMBILLON, JOSEPH. *Contribution experimentale et clinique à l'étude de la physiologie posthypophysaire de la grossesse et de ses rapports avec la gestose éclamptogène.* Rev. Belge des Sciences Méd. 1938.

LANGERON, M. *Précis de Microscopie.*

LEONARD, S. L. 1937. *Changes in relative amounts of follicle stimulating and luteinizing hormones in hypophysis of female rat under varying experimental conditions.* Endocrinology, 21. 330.

LEVI, G. *Tratado de Histología.* 1941.

LIPSCHÜTZ, A. *Sinergias endocrinas y glucemia.* Rev. Méd. de Chile. LXII. N.° 4. 1934.

LIPSCHÜTZ, A. *Noción del complejo sexual endocrino.* Rev. Inst. Bact. Chile. Vol. III. N.° 1.

LIPSCHÜTZ, A. *Cambios experimentales en la acción gonadotrópica de la prehipófisis.* V Congr. Nac. de Med. Rosario. III.

LIPSCHÜTZ, A. *Déséquilibre experimentel entre ovaire et prehypophyse chez la femelle du cobaye.* C. R. Soc. Biol. CXXIII. p. 545. Año 1936.

LIRA, EUGENIO. *Estudio sobre las variantes morfológicas de la hipófisis durante el crecimiento.* Tesis de licenciatura. 1928. Chile.

MARAÑÓN, G. *La doctrina de las secreciones internas.* Endocrinología.

MARAÑÓN, G. *Estudios de fisiología sexual.* 1931.

MÖNCKEBERG, CARLOS. Patología de la gestación. 1915.

MUÑOZ. *Acción del extracto del lóbulo anterior de la hipófisis sobre la grasa sanguínea.* Rev. Soc. Argentina. Biol. 1932, 88.

NITZESCU et P. RAMNEANTU. *Mecanismo de la hiperglicemia hipofisiaria.* C. R. Soc. Biol. 1927. p. 1107.

PÉREZ, M. LUIS. *Tratado de Obstetricia.* Quinta edición.

PENDE, N. *Endocrinologia. Quarta Edizione.* Capit. IV., pág. 594.

PI SUÑER, A. *El doble mecanismo de las correlaciones interfuncionales.* Soc. Biol. 1915.

PI SUÑER, A., Dr. J. M. BELLID, Dr. P. NUBIOLA. *La Doctrina de las Secreciones Internas.* 1917. Ponencia en el II Congré de Medges de Llengua Catalana.

RASMUSSEN, A. T. 1921. *The hypophysis cerebri of the woodchuck (Marta Monax) with special reference to hibernation and inanition.* Endocrinology. 5, 33.

RASMUSSEN, A. T. *The relation of the basophylic cells of the pressure.* Endocrinology, 20. 673.

RIDDLE, O. 1931. *Studies on the physiology of reproduction in birds.* A. J. Physiol, 97. 581.

RIDDLE, O., BATES, R. W., and DYKSHORN, S. W. 1933. *The preparation, identification and assay of prolactin a hormone of the anterior pituitary.* Am. J. Physiol. 105, 191.

ROMEIS, B. *Guía formulario de técnica histológica.*

RONDONI, P. *Compendio de Bioquímica.*

HANS SELYE. 1947. *Textbook of Endocrinology.*

SEVERINGHAUS. 1937. *Cellular changes in the anterior hypophysis with special reference to its secretory activities.* Physiol. Rev., 17, 566.

STARLING. *Fisiología Humana.*

STEIN, S. I. 1934. *Experimental studies on the hypophysis cerebri. III. The effect of several pregnancy in the albino rat.* Endocrinology, 18, 721.

L. TESTUT. *Anatomía Humana.*

C. VAN SMITH, M. D. F. A. D. S. and O. WATKINS. *Further Quantitative determinations of Prolan and Estrin in Pregnancy.* Surgery, Gynecology and Obstetrics. Vol. 61. July. 1935. *b. Evidence for late Pregnancy toxemia and Eclampsia.* August. 1935. Vol. 6, 75.

VIGNES. *Physiologie Obstetricale.*

WOLFE, J. M., and CHADWICK, C. S. 1936. *Quantitative studies on the structural changes induced in the hypophysis by injections of destrin.* Endocrynology. 20, 503.

WOLFE, J. M. 1934. *Reaction of the anterior pituitaries of immature female rats to injections of pregnancy urine extracts.* A. J. Physiol., 110, 159.

B. ZONDEK. *Los hormones del ovario y del lóbulo anterior de la hipófisis.* 1933.

I N D I C E

Págs.

PROLOGO 5

INTRODUCCION 7

CAPITULO I.

Embriología 9
Anatomía 9
Histología 12
Fisiología 18

CAPITULO II.

Cambios citológicos de la hipófisis en diversos estados fisiológicos y patológicos 29

CAPITULO III.

Hipófisis y embarazo. Relaciones de la hipófisis con el embarazo. Su importancia clínica 37
Modificaciones histológicas de la hipófisis durante la preñez 40
Nuestras investigaciones. Recolección del material y técnica empleada 43
Lóbulo anterior 48
Lóbulo intermedio 54
Lóbulo nervioso 56
Hipófisis de la gata 58

RESUMEN 61

BIBLIOGRAFIA 65