

**Dictionnaire des maladies  
éponymiques et des observations  
princeps : Houssay (syndrome de)**

**HOUSSAY, Bernardo Alberto /  
BIASOTTI, A. - La diabetes  
pancréatica de los perros  
hipofisoprivos**

*In : Revista de la Sociedad Argentina de Biología,  
1930, Vol. 6, pp. 251-96*

## LA DIABETES PANCREATICA DE LOS PERROS HIPOFISOPRIVOS

por los doctores

**B. A. HOUSSAY y A. BIASOTTI**

*(Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas  
de Buenos Aires)*

En trabajos precedentes, en los batracios, hemos demostrado la importancia de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y en la producción de la diabetes. El sapo privado de la hipófisis o de su lóbulo glandular presenta una sensibilidad marcada a la acción hipoglucemiante y tóxica de la insulina, que es contrarrestada por la implantación del lóbulo glandular de la hipófisis de sapo o por extracto alcalino del lóbulo anterior de la hipófisis bovina (Houssay y Potiek, 1929). La extirpación del páncreas no produce la diabetes en el sapo hipofisoprivo o sólo aparece un pequeño aumento glucémico sin llegar a la glucosuria; pero si se implanta un lóbulo glandular de la hipófisis aparece una diabetes intensa (Houssay y Biasotti). La cauterización infundíbulo-tuberiana, que no modifica la sensibilidad a la insulina (Houssay y Potiek), sin embargo, impide o atenúa la aparición de la diabetes pancreática, pero también en ese caso la implantación del lóbulo glandular de hipófisis la hace aparecer; la implantación provoca la diabetes

en el sapo hipofisoprivo sin páncreas aún si está decerebrado y por lo tanto sin tuber (Biasotti, 1930; Houssay y Biasotti, 1930 b). Todos estos hechos prueban que la acción de la parte glandular de la hipófisis es necesaria, en el sapo, para la producción de una diabetes pancreática completa; por lo tanto la hipófisis es un factor metabólico importante en la aparición de la diabetes.

Desde el comienzo de 1929 hemos realizado experimentos parecidos en los perros, de los que dimos breves noticias, cada vez más amplias en diversas publicaciones (Houssay, 1929; Houssay y Biasotti, 1930), Su exposición más extensa y completa constituye el tema del presente trabajo.

#### I.—PLAN EXPERIMENTAL Y TÉCNICAS

Se han estudiado a perros privados de la hipófisis y del páncreas (14 animales) (\*), a perros con lesión tuberiana y sin páncreas (5 animales) a perros sin tiroides y sin páncreas (11 animales estudiados por Yriart), a perros sin páncreas.

De los 14 hipofisoprivos sin páncreas e hipófisis, en un solo caso (perro 1) se extirpó primero el páncreas, en los 13 restantes la hipofisectomía precedió a la ablación total del páncreas.

La hipofisectomía se practicó con anestesia por cloralosa (0.10 gr. endovenosa por kgr.), por vía latero - craneana, trepanando el temporal, levantando el cerebro con un separador apropiado, desprendiendo la hipófisis del cerebro por medio de

(\*) Habría que agregar 3 más que murieron en hipoglucemia a los pocos días de la operación.

una pinza larga y delgada que corta el tallo pituitario extrayendo la glándula de la silla turca con una cucharilla.

La cauterización ígnea del tuber se hizo con galvanocauterío desde el tallo pituitario hasta detrás de los tubérculos mamilares.

La pancreatectomía se hizo en un solo tiempo, con anestesia eterea, laparotomía mediana, exteriorización del duodeno; se ligan él o los vasos que llegan al extremo libre de la cola duodenal (*processus uncinatus*) desprendiendo luego los ligamentos peritoneales del páncreas, después se suelta el duodeno, levantando el estómago, se corta el peritoneo que lo une a la cola esplénica del páncreas, se desprende esta de sus ligamentos peritoneales, separándola suavemente, de abajo a arriba, de los vasos esplénicos, ligando uno o dos o tres paquetes vasculares que envía al páncreas. Estirando el duodeno hacia arriba y las dos colas pancreáticas libres, se desprende el páncreas del duodeno, empujando a frotamiento con gasa desde el píloro hacia arriba a lo largo de los vasos pancreático-duodenales, cortando uno o dos canales pancreáticos accesorios, recubriendo paulatinamente con algodón o gasa los vasos a medida que sangran, llegándose así al canal pancreático principal y los vasos próximos a él, que se liberan cuidadosamente con sonda o pinza y luego se ligan en dos paquetes. En ese momento ya se ha hecho la hemostasia o basta taponar pocos minutos. Con esa técnica hay poquísima hemorragia y la operación es rápida, segura y fácil, llevando 20 a 30 minutos. Sutura en tres planos, peritoneal con catgut, muscular con hilo, cutánea con crín, colodio sobre la herida.

Todos los perros se autopsiaron cuidadosamente y en ningún

caso se hallaron restos pancreáticos visibles macroscópicamente, ni por exámenes microscópicos.

Los perros normales sin páncreas presentan con frecuencia infecciones, que van desde la supuración subcutánea hasta la peritonitis. Este hecho clásico ha motivado diversas técnicas para evitarlo (injerto subcutáneo y operación en dos o tres tiempos); pero con el tratamiento por la insulina son innecesarias, porque las heridas cicatrizan fácilmente y sin infección, aunque si se suspende la insulina se nota que se agravan francamente las pocas heridas o puntos abiertos si los hay (\*).

Los perros se mantenían en jaulas de metabolismo, con agua a discreción, 200 a 400 gr. diarios de carne, 50 a 200 gr. (en general 100 gr.) diarios de páncreas fresco bovino. A algunos pocos perros se les dió leche, que en general agravó la diabetes; algunos perros recibieron crema de leche (con 50 a 53 % de grasa) en dosis de 30 a 100 grs. diarios, cedida generosamente por la lechería "La Vascongada". Como Hedon y como Macleod comprobamos el inmenso beneficio que produce la administración oral de páncreas, que mejora el estado general, suprime las diarreas y hace más firmes las materias fecales.

La crema de leche parece haber tenido una acción benéfica acentuada en el perro N.º 1, cuyo peso de 8.6 kgrs. al operarse el 1.º de octubre había bajado a 5.5 kgrs. el 30 de diciembre; agregándole 60 a 70 grs. de crema y luego 100 grs. por día, su peso subió a 6.6 kgrs. el 1.º de marzo; suprimida la crema hasta el día 18, sólo bajó a 6.2 kgrs.

Cuando se dejaron los perros en ayuno se les dió agua *ad libitum*.

---

(\*) Los hipofisoprivos sin páncreas se infectan pocas veces.

Algunos perros pancreatoprivos recibieron insulina (cedida gentilmente por el profesor Sordelli, director del Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene) a la dosis de 10 a 40 unidades diarias. Esta última dosis se empleó pocas veces, porque con ella eran frecuentes los síntomas hipoglucémicos francos o graves, que llegaron a exigir la inyección de glucosa para contrarrestarlos.

Diariamente se pesaban los perros y los alimentos, se medía la orina y se dosaba la glucosa con el método de Benedict; el nitrógeno total de la orina se dosó según Folin. En algunos casos se determinaron los cuerpos cetónicos totales por el método de Van Slyke. La glucosa se determinaba una o dos veces por semana por el método de Hagedorn y Jensen, en sangre obtenida por corte de la oreja.

Las hipofisectomías fueron hechas por Houssay, las pancreatectomías por Houssay y Biasotti; las pesadas diarias de los perros y alimentos, mediciones de orina, dosajes de glucemias y glucosurias, por Biasotti; el nitrógeno total por Mazzocco; los cuerpos cetónicos por Rietti. Todos los exámenes histológicos han sido hechos por el Dr. J. M. Lascano González.

## II.—PERROS SIN HIPÓFISIS Y SIN PÁNCREAS NO INFECTADOS

De los 14 perros privados de la hipófisis y de páncreas hubo 9 que no presentaron infecciones y 5 que las tuvieron (uno absceso de la pared abdominal y cuatro peritonitis generalizada). Un primer hecho llamativo es que los perros pancreatoprivos sin hipófisis tienen poca o mediocre tendencia a la infección, de acuerdo con el grado de diabetes que presenten.

De los 9 perros sin infección se hizo primero la hipofisectomía en 8 (Nos. 11, 15, 23, 27, 29, 35, 36 y 38) y al cabo de 16 a 61 días (240 días en dos) más tarde la pancreatectomía. Solamente en el perro N.º 1 se hizo primero la pancreatectomía y se le mantuvo 25 días con insulina, que se suspendió durante cinco días para observar la intensidad de su diabetes; luego se le volvió a tratar hasta el día en que se extraje la hipófisis, a los 40 días de la pancreatectomía; desde ese día no recibió más insulina durante los seis meses que sobrevivió.

Uno sólo de los 9 perros hipofisoprivos recibió insulina después de la pancreatectomía, es el N.º 27 que fué tratado durante 19 días, suspendiéndosela luego definitivamente; a pesar de lo cual vivió 135 días más sin ella.

La diabetes pancreática de los perros hipofisoprivos es una diabetes atenuada, como lo demuestran la supervivencia larga, la hiperglucemia y glucosuria moderadas y la relación dextrosa - nitrógeno baja.

Podemos describir como típicos dos perros: uno tuvo una diabetes muy leve (N.º 11), el otro tuvo la glucosuria más intensa observada en los hipofisoprivos sin páncreas, pero sin embargo fué el que sobrevivió más (perro N.º 1).

El perro N.º 11 (hipofisoprivo 60 días antes) a los 3 días de sacarle el páncreas tuvo una hipoglucemia franca ( $0.58 \frac{u}{100}$ ), el azúcar sanguíneo quedó en general bajo ( $0.98 \frac{u}{100}$  al 7.º día,  $0.84 \frac{u}{100}$  al 12.º día,  $0.81 \frac{u}{100}$  al 13.º,  $1.19 \frac{u}{100}$  al 16.º), sólo una vez llegó a  $2.22 \frac{u}{100}$  a los 20 días) y había  $1.35 \frac{u}{100}$  a los 31 días. En 26 de los 35 días la orina no contuvo glucosa, solo hubo el 2.º día (4 grs.), el 8.º, 12.º, 17.º, 20.º, 27.º (vestigios) o los días 14.º (7.25 grs.), 25.º (2 grs.), 29.º (2.8 grs.). El estado general era bueno, la vivacidad y apetito excelentes, en 35 días sin

páncreas sólo perdió 2.2kgrs. (de 12.4 a 10.2 kgrs.). Desgraciadamente este perro, inesperadamente, presentó convulsiones, probablemente hipoglucémicas, que lo mataron en pocas horas.

En el perro N.º 1, se sacó primero el páncreas, así que fué posible comparar la intensidad de la diabetes antes y después de extraer la hipófisis. Primero se trató con insulina hasta cicatrizar bien; a los 26 días se suspendió por 5 días, observándose poliuria, glucosuria intensa, rápido enflaquecimiento, profundo decaimiento. Se volvió a dar insulina diez días, lo que mejoró al animal; se practicó entonces la hipofisectomía suprimiéndose desde entonces la insulina, se instaló una diabetes más leve y el animal vivió 6 meses.

Perro 1, sin páncreas. 8.4 kgrs. 400 grs. de carne diarios  
Términos medios diarios

	Orina c. c.	Glucosa urinaria grs.	Glucemia g/100	Pérdida de peso grs.
Antes de extirpar la hipófisis				
De 3 días con insulina . . . . .	677	0	0.98	0
De 5 días sin insulina . . . . .	1000	38	4.22	220
Después de extirpar la hipófisis				
30 días sin insulina . . . . .	1064	17	2.12 a 2.80	46

Los perros restantes presentaron diabetes atenuadas, con glucosurias más intensas que la del N.º 11 y menos que la del N.º 1, como puede verse en el cuadro N.º II.

El perro N.º 36 ha presentado una diabetes muy atenuada,



con poca glucosuria y muy a menudo no tenía hiperglucemia; murió accidentalmente a los 90 días.

La pérdida de peso ha sido muy rápida en los perros Nos. 29, 15, 23 y 38, en los que la diabetes evolucionó con mayor gravedad.

*Supervivencia.*—Las supervivencias de estos perros fueron extremadamente largas (ver cuadro N.º 1). En este Instituto tenemos mucha experiencia sobre las consecuencias de la pancreatectomía en los perros; en casos sin infección sobreviven entre una y cuatro semanas, en general 7 a 20 días. Estas cifras concuerdan con las de Hedon, que en 1910 indica 15 a 20 días de supervivencia y en 1928 dice que no pasa de 20 a 30 días. Según Biedl (1913) viven 3 a 4 semanas, si duran más es porque la extirpación no era completa. Macleod (1928) dice que la muerte ocurre usualmente en 2 a 3 semanas.

*Cuadro I.*—Supervivencias en días de los perros privados de páncreas y sin infección.

Sin hipófisis y sin páncreas	Tuber lesionado y sin páncreas	Sin tiroides y sin páncreas	Sin páncreas
25	10	3	
28	10	7	7 a 28
35	9	9	
41	9	9	en general
51	—	12	10 a 20
64	—	21	—
90	—	24	—
154	—	—	—
180	—	—	—

En los tiroprivos estudiados por Yriart en este Instituto, las supervivencias después de la pancreatectomía fueron, en los 7 no infectados, de 3, 7, 9, 9, 12, 21 y 24 días.

Los perros con tuber lesionado sólo vivieron 10, 10, 9 y 9 días después de la pancreatectomía.

La duración de la vida de los perros hipofisoprivos sin páncreas es netamente extraordinaria. Aparte de la insulina no se conoce ninguna influencia fisiológica o farmacológica capaz de prolongar en tal forma la vida de los perros privados totalmente del páncreas. En nuestros experimentos (cuadro N.º 1) las supervivencias fueron de 25, 28, 35, 41, 51, 64, 90, 154 (131 sin insulina), 180 días después de la pancreatectomía en los hipofisoprivos.

Estas cifras podrán ser mejoradas, pues algunos de los perros de más corta supervivencia no se alimentaron debidamente, o no comieron páncreas con regularidad. Los últimos perros estudiados, que se cuidaron mejor, son los que han vivido más.

Los perros de vida más larga se alimentaron bien y presentaron las mayores eliminaciones de glucosa. Los perros Nos. 29, 15 y 23 tuvieron períodos de anorexia y murieron caqueticos en 25, 28 y 41 días, el primero con una diabetes muy intensa.

El perro N.º 11, tuvo pocas veces hiperglucemia o glucosuria, estando en muy buen estado general aparente murió en convulsiones, probablemente hipoglucémicas. En el perro N.º 35 se observó una agravación rápida y profunda de su estado después de darle 20 grs. de azúcar diarios durante cinco días, muriendo una semana más tarde; en los 13 días últimos bajó de 8.2 kgrs. a 6.9. El perro N.º 38 murió en caquexia, acidosis e ictericia a los 53 días; su estado se agravó desde que se le inyectaron cinco lóbulos anteriores de hipófisis de carnero en el peritoneo. El perro N.º 36 murió accidentalmente por

- trombosis intravascular general al inyectarle un cocimiento retropituitario (ver protocolo del perro 36).

*Síntomas.*—Se observó anorexia muy marcada en dos perros (N.º 15 y N.º 29) que se alimentaron poco y tuvieron corta vida; existió algunos días aislados en otros perros (el N.º 11 por ej.). La polifagia fué poco marcada en los demás perros, salvo el N.º 1 que vivió 6 meses.

Hubo astenia marcada y constante en el perro N.º 29; se observó en algunos momentos en otros, al agravarse. Varios tenían vivacidad, saltaban y corrían (los Nos. 1, 11, 36). Los perros hipofisoprivos suelen ser más bien mansos y quietos.

Las materias fecales han tenido el aspecto habitual en los pancreatoprivos, abundantes, moldeadas y blandas, de color variable, a veces blanquecino o grisáceo. En varios perros hubo algunas veces diarreas, con o sin estrías de sangre, especialmente cuando no comían páncreas.

El perro N.º 1 presentó prurito durante algún tiempo, mejoró y desapareció con la ingestión de páncreas. En algún perro hubo un poco de caída de pelo.

El perro N.º 38 presentó ictericia y acidosis en sus últimos días. Hubo subicteria en otro perro.

El peso bajó en todos los perros, muy poco en el N.º 11 que murió en convulsiones. En los perros Nos. 1, 27, 35, 23, 38, 15 y 29, hubo emaciación caquética al final, más o menos intensa según el animal. En los cuadros detallados se observaron algunas variaciones diarias irregulares del peso, pero con disminución mensual constante; sin embargo, en el perro N.º 1 el peso cayó de 8.6 a 5.5 kgrs. y luego volvió a subir a 6.6 kgrs., tal aumento de peso jamás se observa en los pancreati-

privos totales con su hipófisis conservada. También en el perro N.º 11 el peso cayó desde 12.4 kgrs. a 9.3 kgrs. a los 20 días y luego subió hasta alcanzar 10.4 kgrs. a los 29 días. En general la caída de peso fué más lenta en los perros de supervivencia más larga.

*Glucemia.*—La primera y una de las más salientes características de la diabetes pancreática de los hipofisoprivos, es que tienen una hiperglucemia menor que los perros sin páncreas y con hipófisis. La segunda característica, menos constante, consiste en que suele atenuarse por el ayuno, el cual disminuye o hace desaparecer la glucosuria.

En los perros sin páncreas la glucemia oscila alrededor de 3% (Hedon), más a menudo un poco encima de esa cifra, según nuestra experiencia. En cinco tiroprivos sin páncreas, Yriart encontró como glucemias medias para cada uno 2.93, 3.26, 3.70, 3.16, 4.35 ‰; es decir, lo mismo que en los pancreatoprivos testigos. En los perros con tuber lesionado y sin páncreas, las glucemias medias fueron: 3.27, 3.45, 3.10, y 2.98 ‰.

En los hipofisoprivos sin páncreas las glucemias medias fueron más bajas: 2.50, 2.78, 1.36, 2.38, 3.25, 2.67, 1.13, 2.08 y 2.75 ‰ (ver cuadro II). Así en el perro N.º 1 fué 18 veces inferior a 3 ‰ y una vez 3.08 ‰; en el perro N.º 35 fué 8 veces menor de 3 ‰, una vez 5.78 ‰ en la agonía; en el perro N.º 23 fué 7 veces menor de 3 ‰, una vez 3.6 ‰; en el perro N.º 27 fué 13 veces menor de 3 ‰, 5 veces superior (4 en el primer mes, 1 pocos días antes de morir); en el perro N.º 36 fué 5 veces menor de 1 ‰, 5 veces menor de 2 ‰ y 3 veces entre 2 y 2.4 ‰; en el perro N.º 11 fué 4 veces menor de 1 ‰, 2

Cuadro II.—Perros sin hipofisis y sin páncreas no infectados

Nº del perro	Supervivencia después de la segunda operación días	Peso en kgrs.		Orina diaria c. c.	Términos medios						Intervalo entre las dos operaciones días
		inicial	final		Glucosa eliminada grs.		N. eliminado, grs.		Relación D - N	Glucemia media $\frac{g}{100}$	
					por día	por día kgrs.	por día	por día kgrs.			
1	180	8.6	6.4	868	21.6	3.23	14.70	2.15	1.61	2.50	39
27	154 (1)	12.8	5.1	274	9.83	1.30	7.81	1.05	1.23	2.78	24
36	90 (2)	8.5	6.3	211	5.16	0.72	5.76	0.80	0.88	1.36	240
35	64	13.4	6.9	221	6.30	0.69	8.92	0.99	0.70	2.30	55
38	51	10.3	5.4	166	7.21	0.76	3.89	0.43	1.83	3.25	210
23	41	9.8	6.1	164	1.97	0.25	—	—	—	2.67	27
11	35 (3)	12.4	10.2	356	0.668	0.059	—	—	—	1.13	61
15	28	10.5	7.4	253	3.15	0.895	—	—	—	2.00	41
29	25	10.0	6.1	160	4.42	0.552	—	—	—	2.75	30

En todos precedió la hipofisectomía, salvo el N.º 1 al que se le extrajo primero el páncreas.

(1) 19 días con insulinas después de la pancreatectomía, luego 135 días más sin insulinas.

(2) Murió en convulsiones en buen estado y en general sin diabetes.

(3) Murió por trombosis venosa, al experimentarle extracción de hipofisis.

Cuadro III.—Perros con tuber lesionado y sin páncreas

Nº del perro	Supervivencia después de la pancreatectomía días	Peso en kgrs.		Orina diaria c. c.	Términos medios						Intervalo entre las dos operaciones días
		inicial	final		Glucosa eliminada grs.		N. eliminado, grs.		Relación D - N	Glucemia media $\frac{g}{100}$	
					por día	por día kgrs.	por día	por día kgrs.			
64	10	8.7	6.4	513	21.26	2.95	8.18	1.13	2.60	3.27	35
77	10	7.5	5.2	456	18.96	3.05	7.10	1.14	2.67	3.45	30
85	9	8.0	6.4	267	12.13	1.75	4.16	0.60	2.91	3.10	29
86	9	6.2	4.1	273	11.97	2.60	4.57	0.99	2.61	2.90	39

Cuadro D.—Perros sin tiroideos y sin páncreas, estudiados por el Dr. M. Iriart.

Nº del perro	Supervivencia después de la segunda operación días	Peso en kgrs.		Orina diaria c. c.	Glucosa eliminada, grs. por día y kgr.	N. eliminado grs. por día y kgr.	Relación D - N	Glucemia media %
		inicial	final					
								2.93
1	24	8.1	4.7	373	3.18	1.61	2.37	3.26
2	21	8.6	6.2	369	3.10	1.27	2.05	3.70
5	9	15.5	12.8	626	2.55	0.95	2.72	3.66
3	9	10.2	8.5	268	1.47 <sup>(1)</sup>	0.59 <sup>(1)</sup>	—	4.35
4	7	11	9.6	423	2.15	—	—	—

(1) En los últimos 4 días no comió, la glucemia quedó en 4.08, la glucosa urinaria bajó a 3 — 4 grs. diarios.

Cuadro F.—Perros sin hipófisis y sin páncreas infectados

Nº del perro	Supervivencia después de la segunda operación días	Peso en kgrs.		Orina diaria c. c.	Glucosa eliminada, grs.		N. eliminado grs.		Relación D - N	Glucemia media %	Intervalo entre las dos operaciones días
		inicial	final		por día	por día kgrs.	por día	por día kgrs.			
7	15	8.4	6.4	322	12.6	1.70	6.75	0.91	1.36	4.35	16
8	7	7.9	6.5	295	0	0	—	—	—	0.66	16
9	10	11	11.2	100	0	0	2.26	—	—	0.59 <sup>(1)</sup>	30
13	9	7.4	6.3	92	0	0	—	—	—	1.00 <sup>(2)</sup>	24
32	8	14.2	—	842	15.14	1.06	10.11	0.72	1.49	2.62 <sup>(3)</sup>	23

(1) Comía. (2) Comía poco. (3) Una sola determinación.

Perro 7: Comió bien, 200 grs. carne, 100 grs. páncreas, diarrea, mal estado.  
 " 8: Comió 20-150 grs. de carne 2 días, luego no comió.  
 " 9: Comió 4 días y 4 no, la glucemia cayó en ayuno de 3.75 % a 1.70 %.  
 " 13: Comió 4 días, no comió 5.  
 " 32: Comió 3 días, carne 100-200 grs., no comió 5 días.

Hierba infectada adherida a hígado e intestino.  
 Peritonitis generalizada.  
 Peritonitis generalizada.  
 Peritonitis generalizada.  
 Peritonitis generalizada.

veces menor de  $1.5 \frac{0}{100}$ , una vez fué  $2.22 \frac{0}{100}$ ; en el perro 15 fué 5 veces menor de  $3 \frac{0}{100}$ , una vez superior; en el perro N.º 29 fué 3 veces menor de  $3 \frac{0}{100}$ , una vez  $3.54 \frac{0}{100}$ ; en el perro N.º 38 fué 3 veces mayor y 5 menor que  $3 \frac{0}{100}$ .

El perro N.º 1 es muy demostrativo, porque primero se le sacó el páncreas y su glucemia subió a  $4.14 \%$ ; después se le extirpó la hipófisis y la glucemia bajó a  $2.12 \frac{0}{100}$  a los 2 días, a  $0.96 \frac{0}{100}$  a los 12 días y sólo subió a  $2.8 \%$  a los 20 días, luego subió a  $3.08 \frac{0}{100}$  por el régimen lácteo, suprimida la leche osciló entre  $2.34$  y  $2.9 \frac{0}{100}$ .

Pocos días antes de morir los perros, su glucemia se mantuvo más o menos igual, salvo en los Nos. 35 y 29 en que subió ( $5.78$  y  $3.54 \frac{0}{100}$ ), con agravación diabética; en la agonía se halló  $0.68 \%$  en el N.º 27.

Después de extirpar el páncreas de los perros normales o tiroprivos, la glucemia sube en pocas horas y ya está alta ( $3$  a  $3.5 \frac{0}{100}$ ) al cabo de 1 a 2 días. En la mayor parte de los hipofisoprivos sube en general, también en seguida, después de la pancreatectomía; así en el N.º 35 ya era de  $2.20 \frac{0}{100}$  a los 2 días, en el N.º 23 de  $2.9 \frac{0}{100}$  a los 4 días, en el N.º 27 de  $2.21 \frac{0}{100}$  a los 4 días; en el N.º 38 era de  $3.55 \frac{0}{100}$  a los 2 días, etc. Sin embargo, a veces sube lentamente, en varios días, como acabamos de mencionar en el perro N.º 1; en el N.º 11 hubo  $0.58 \frac{0}{100}$  al tercer día,  $0.81 \frac{0}{100}$  a los 12,  $1.16 \frac{0}{100}$  a los 13,  $2.22 \frac{0}{100}$  a los 17. El perro N.º 36 es aún más notable, pues al día siguiente de la extirpación del páncreas tenía  $0.56 \frac{0}{100}$  y presentó síntomas hipoglucémicos graves (pequeñas convulsiones, gritos, salivación, coma) que desaparecieron con la inyección endovenosa de 4 gramos de glucosa por kgr.; su glucemia era  $0.88 \frac{0}{100}$  al 5.º día,  $2.30 \frac{0}{100}$  a los 13 días,  $1.59 \frac{0}{100}$  a los 22

días, 1.45 ‰ a los 26 días y 2.43 ‰ a los 31 días, comiendo bien en todo momento.

A otro perro, que no figura en estas series, se le extirpó la hipófisis estando diabético por pancreatectomía subtotal; al tercer día se le halló en opistotonos, movimientos convulsivos, imposibilidad de pararse, salivación abundante, la glucemia era 0.59 ‰; se le dieron 20 grs. de glucosa por vía venosa, pero murió al día siguiente; en la autopsia no había lesiones encefálicas o peritoneales, quedaba un resto de 1.2 grs. de páncreas degenerado.

Otro perro N.º 17 (no figura en esta serie) cayó en coma al cuarto día de sacarle el páncreas, su glucemia era 0.63 ‰; se le inyectó glucosa y no se repuso. Otro perro hipofisoprivo a los tres días de extraerle el páncreas (8 mayo 1929) cayó en coma hipoglucémico. El día anterior su glucemia era 0.8 ‰, ese día 0.63 y murió sin tratarlo.

A más de las hipoglucemias iniciales pasajeras o mortales, observadas en los perros Nos. 11, 36 y los tres citados, pueden observarse en la agonía (perro N.º 27). El perro N.º 11 murió con síntomas que ahora podemos interpretar como hipoglucémicos, estando hasta entonces en buen estado. El perro N.º 36 tuvo, además de la crisis a los dos días de operado, otra a los 46 días y otra a los 90; las tres fueron típicas y graves, mejorando siempre rápidamente con la inyección venosa de glucosa, pero hubo que repetirla a las pocas horas para asentar la mejoría y evitar las recaídas.

En algunos hipofisoprivos sin páncreas el ayuno hizo descender bastante a la glucemia, pero el fenómeno no fué constante. Así en el perro N.º 1 bajó de 2.12 ‰ a 0.96 ‰ en 48 horas; en el N.º 35 de 2.32 ‰ a 1.55 ‰ en 5 días; en el N.º



23 osciló sin bajar entre 2.12  $\frac{0}{100}$  y 2.82  $\frac{0}{100}$  durante varios días; en el N.º 27 bajó de 3.08  $\frac{0}{100}$  a 2.98  $\frac{0}{100}$  en 8 días y de 3.23  $\frac{0}{100}$  a 0.68  $\frac{0}{100}$  en 3 días; en el N.º 15 se mantuvo durante el ayuno entre 2.4  $\frac{0}{100}$  y 3.54  $\frac{0}{100}$ ; en el N.º 38 sólo bajó de 3.36  $\frac{0}{100}$  a 2.9  $\frac{0}{100}$  en 16 días.

En los perros normales o tiroprivos sin páncreas, el ayuno no modifica mayormente la glucemia. En dos diabéticos tiroprivos Yriart no observó disminución al cabo de 7 y de 4 días de ayuno.

*Glucosuria.*—En la diabetes pancreática se observa un aumento marcado de la cantidad de orina, la que contiene alrededor de 40 a 60  $\frac{0}{100}$  de glucosa, la eliminación diaria varía entre 2 a 4 grs. por kilogramo; la glucosuria disminuye en general por el ayuno, pero no cesa; sólo desaparece a veces en el período preagónico. Nuestra experiencia coincide completamente con la de Hedon (1928).

En los tiroprivos sin páncreas y con régimen cárneo, Yriart halló glucosurias semejantes (50 a 70  $\frac{0}{100}$ , a veces 90  $\frac{0}{100}$ ), la eliminación media de glucosa por kgr. y por día fué de 3.18, 3.10, 2.55, 1.47 y 2.15. En las épocas que se alimentaban mejor fué de 4 grs. diarios por kgr.

En los perros diabéticos sin tiroides Yriart observó que la glucosuria no desaparece con la inanición; en un caso de 30 gr. bajó a 15-24 durante 7 días de ayuno; en otro bajó de 20 grs. a 4-7 grs. diarios durante 4 días de ayuno; sólo en la agonía hubo fuerte reducción.

En los perros con tuber lesionado y sin páncreas la glucosuria fué alta: 2.95, 3.05, 1.75 y 2.60 gr. por kgr. y por día.

En los hipofisoprivos la cantidad de orina no aumentó en

general después de la pancreatectomía (salvo en el perro N.º 1). La glucosa por mil osciló irregularmente (0 a 35  $\frac{0}{100}$  en el N.º 1, 0 a 50  $\frac{0}{100}$  en el N.º 27, 0 a 50  $\frac{0}{100}$  en el N.º 35, 0 a 25  $\frac{0}{100}$  en el N.º 23, 0 a 59  $\frac{0}{100}$  en el N.º 15, en el perro N.º 1 fué más a menudo de 25 a 35  $\frac{0}{100}$ .

Mucho más significativa es la eliminación media por kgr. y por día, que fué muy baja en siete perros (0.55, 0.89, 0.059, 0.25, 0.69, 0.76, 0.72 gr. por kgr. y por día), pero no así en los dos perros Nos. 1 y 27, que vivieron 6 y 5 meses (3.23 y 1.3 gr. por kgr. y por día). El perro N.º 11 tuvo 20 días sin glucosuria, 5 con vestigios y 4 con 2 a 7 gr. diarios; desgraciadamente murió en convulsiones. En el perro N.º 36 la glucosuria se inició a los 12 días después de sacarle el páncreas, el último mes faltó en 12 días.

La glucosuria comenzó en general 1 a 3 días después de la pancreatectomía. En casi todos los perros el ayuno la redujo fuertemente o la suprimió: en el N.º 1 a vestigios en 1 día y a 0 en 2 días; en el N.º 27 de 8 días de ayuno hubo 3 con 0, 3 con vestigios, 2 con 1.9 a 3.2 gr., realimentándolo eliminó 8 a 20 gr. por día; en el N.º 35 bajó a 0 en 5 días de ayuno; en el N.º 23, cayó 5 veces a 0 con el ayuno; en el N.º 15, varias veces el ayuno bajó a la glucosa a 0; en el N.º 38 llegó a 0 a los 7 días y se mantuvo así durante 7 días más de ayuno; sólo en el perro N.º 29 el ayuno apenas la redujo. Digno es de anotar que es mucho más intensa la acción del ayuno sobre la glucosuria que sobre la glucemia.

*Influencia del azúcar sobre la glucosuria.*—A varios perros sin hipófisis y sin páncreas se les administró 20 grs. diarios de sacarosa durante 5 días. Para calcular lo eliminado es pre-

ciso tomar la media de la glucosuria durante 7 días antes; y luego durante los 5 días de la sacarosa y dos más. Descontando la cantidad media anterior a la sacarosa, se puede calcular la extra glucosa eliminada.

Perro N.º	Glucosa eliminada en grs.		Extra glucosa
	7 días antes	7 días después dando 100 grs. de sacarosa en 5 días	
1	114	149	35
27	57	100	43
35	40	112	70

Es decir que se eliminó solo una parte del azúcar administrado, entre un tercio y dos tercios.

El perro N.º 36 inyectado con 2 gr. y con 1 gr. de glucosa por kgr. por vía venosa, estando su glucemia inicial en 0.56 ‰ y en 1.03 ‰, retuvo totalmente ese azúcar sin eliminarlo en la orina.

*Nitrógeno eliminado.*—La cantidad de nitrógeno eliminado por día guarda relación sobre todo con la cantidad de alimento ingerido. En los perros sin páncreas y alimentados hallamos de 0.7 a 1.8 gr. diarios por kgr. en la orina. En los tiroprivos sin páncreas, Iriart halló desde 0.59 hasta 1.61 por día (cuadro III). En los perros con tuber lesionado y sin páncreas la eliminación de nitrógeno por kgr. y por día fué en término medio: 1.13, 1.14, 0.60, 0.99 gr. dependiendo en mucho de la cantidad de carne ingerida. En los hipofisoprivos sin páncreas (cuadro II) hallamos valores más bien un poco bajos, solo altos en el perro N.º 1 que tenía una franca polifagia.

De todos modos podemos afirmar que faltó la hiperazoturia diabética en los otros 5 perros hipofisoprivos sin páncreas.

La eliminación diaria de nitrógeno por la orina en los hipofisoprivos sin páncreas fué medida en algunos casos durante el ayuno. En el perro N.º 27 bajó de 1.45 gr. por kgr. y por día (con régimen carneo) a 0.54 por kgr. a los 4 días y a 0.44 gr. por kgr. al octavo día de ayuno, con desaparición del azúcar. En el perro N.º 35 bajó de 0.83 gr. diarios por kgr. (con régimen cárneo) a 0.37 gr. por kgr. a los 5 días de ayuno. En el perro N.º 38 bajó de 0.60 gr. por kgr. y día a 0.27 gr. por kgr. y día (término medio de 15 días de ayuno).

Nos proponemos comparar la eliminación de nitrógeno en ayuno de los perros sin páncreas con la de los perros sin páncreas y sin hipófisis.

Podemos anticiparnos a mencionar que la eliminación nitrogenada en ayuno es baja en los perros hipofisoprivos y en los mismos tratados con florideina, si se compara con la de los perros normales. Estos puntos se detallarán en trabajos ulteriores.

*Relación dextrosa - nitrógeno.*—La relación entre la cantidad de glucosa y de nitrógeno eliminados en la orina adquiere un valor constante de 2.8 en los perros con diabetes pancreática en ayuno y oscila alrededor de esa cifra en los alimentados con carne. Esta relación constante se interpreta aceptando que esa glucosa proviene de la proteína transformada.

En los perros sin páncreas y sin tiroides y alimentados con carne, Iriart halló valores ligeramente más bajos (2.37, 2.05, 2.66 y 2.72).

En los perros con tuber lesionado y sin páncreas hallamos en término medio: 2.6, 2.67, 2.91 y 2.61.

En los perros hipofisoprivos sin páncreas hemos hallado valores sumamente bajos, como puede verse en los términos medios del cuadro II (1.61, 1.23, 0.88, 0.70 y 1.85) que demuestran que una parte del resto carbonado que queda después de la desaminación, ha podido ser transformado o quemado, lo que no pasa en los diabéticos pancreatoprivos que conservan su hipófisis.

Apresurémonos a decir que en la diabetes florideínica de los hipofisoprivos se observa un fenómeno idéntico, que describiremos en otra nota.

En los períodos de ayuno decrece fuertemente la relación dextrosa - nitrógeno y desaparece en algunos casos, por cesar la glucosuria.

*Relación carbono-nitrógeno.*—Sólo se hicieron dos determinaciones en el perro N.º 1, por el Dr. Braier, hallándose 0.36 a los 16 días y 0.65 a los 8 días antes de su muerte. No habría pues discarbonuria, pero dos dosajes no permiten conclusiones generales.

*Acidosis y cetosis.*—Será objeto de un estudio especial por el Dr. Rietti. En general las orinas de pocos perros dan una reacción bien neta con el nitroprusiato sódico y el amoníaco, sin embargo se obtuvo cetosis intensa en los perros 29 y 38. La cetosis parece guardar relación con la intensidad de la diabetes.

*Intercambio respiratorio.*—Se determinó solamente en los tres perros (N.os 1, 27 y 36), sin hipófisis y sin páncreas que tuvieron una supervivencia más larga. Las determinaciones

se hicieron después de adiestrarlos a estarse inmóviles durante horas. Se les acostaba media hora o más recubriéndolos con una frazada de lana, en una pieza a veinte o más grados; se les colocaba una máscara cónica metálica con una careta de goma y se le envolvía toda la cabeza con numerosas vueltas de una ancha venda de caucho. La máscara estaba unida a una válvula, de eficacia verificada, y ésta por un tubo ancho a un gasómetro de Tissot. Después de 30 a 45 minutos se recogía la muestra, en general durante unos 30 minutos, verificándose que las respiraciones eran regulares (9 a 14) así como el volumen de aire espirado. El aire del gasómetro se analizó con la bureta de Haldane. El cálculo calórico se hizo, de acuerdo con el C. R. (del metabolismo total), empleando los valores dados por la tabla 13 de Carpenter, de Zunz y Schumburg, con los modificaciones de Benedict y Talbot y las de Williams, Riche y Lusk).

Cuadro VI.—Producción calórica calculada de acuerdo con el intercambio respiratorio en perros sin hipófisis y sin páncreas.

Perro N.º	Pancrea- tecto- mía el	Determi- nación el	Peso kgrs.	C. R.	Calorías kgrs. h.	Calorías m <sup>2</sup> h.	Calorías m <sup>2</sup> 24 h.
1	1-X-29	8-II-30	6.4	0.70	3.12	51	1224
		13-II-30	6.2	0.89	2.8	46	1104
27	14-IX-29	12-II-30	5.5	0.69	2	31	744
36		Sin hipófisis desde hace seis meses					
		14-II-30	9	0.97	1.38	27.8	667
		15-II-30	9.1	0.85	1.33	24.7	592
		20-II-30	9.1	0.77	1.54	28.8	691
		21-II-30	9	0.72	1.55	28.8	691
	31-IV-30	Pancreatectomía					
		30-VI-30	7	0.73	2.0	34.5	828
		2-VII-30	7	0.77	1.67	28.6	686
		3-VII-30	7	0.71	1.60	27.4	657

Como valores basales para los perros normales, Hesse (1928) ha recopilado algunos de los datos mejor determinados en calorías por metro cuadrado y hora (Rubner, 973; Lusk y Du Bois, 772; Steinhaus, 760; Kunde, 777; Steinhaus, 760; Boothby y Sandiford, 941; Hesse, 800).

Después de la pancreatectomía el metabolismo aumenta más o menos en un 30 % (Hedón 1921 - 23 - 24).

El metabolismo basal sólo estuvo por encima del de los perros sanos no operados en el perro N.º 1, el de más polifagia y glucosuria de todos los privados de la hipófisis y el páncreas. En los perros N.ºs 27 y 36 se obtuvieron valores más bajos que en los sanos. En el N.º 36 los valores observados después de la hipofisectomía son bajos y no aumentaron por la extirpación del páncreas. Sobre este punto haremos más determinaciones y discutiremos el cociente respiratorio.

### III.—PERROS SIN HIPÓFISIS Y SIN PÁNCREAS INFECTADOS

En cinco perros sin hipófisis y sin páncreas se produjeron infecciones graves que alteraron la evolución de su diabetes; pueden verse los datos principales en el cuadro. En cuatro perros hubo peritonitis generalizada (N.ºs 8, 9, 13 y 32) y en otro circunscripta (N.º 7). La duración de la vida fué de 7, 10, 9, 8 y 15 días.

Comieron más o menos bien durante 2 a 4 días, pero luego rehusaron su alimento los que presentaron peritonitis. La caída de peso fué rápida.

Las glucemias fueron bajas en dos (N.ºs 8 y 9), normales en otro (N.º 13), altas en 2 (alrededor de 4.35  $\frac{0}{100}$  en el N.º 7;

un solo dato, 2.82 ‰ en el N.º 32). En nuestra experiencia los perros diabéticos infectados tienen habitualmente glucemias altas (3 a 5 ‰), como ha señalado Iriart.

La cantidad de orina fué más bien baja (N.ºs 9 y 13), salvo en el N.º 32.

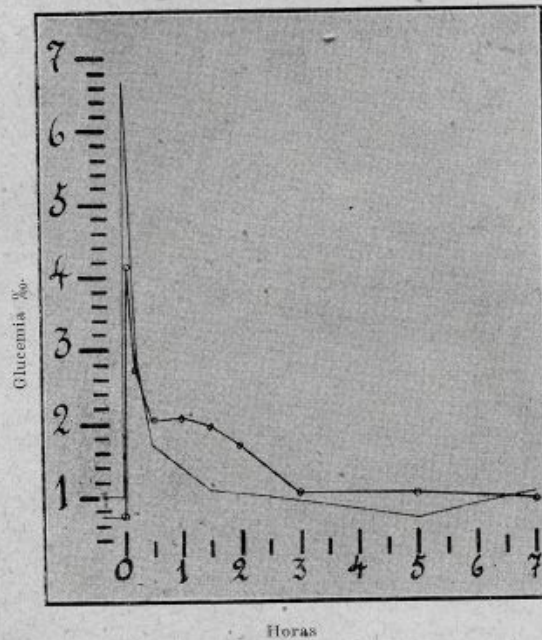


Figura 1

Perro N.º 9, hipofisoprivo.—Curvas glucémicas después de la inyección venosa de 1 gr. de glucosa por kgr.  
——, Antes de la pancreatectomía; o—o, A los 5 días después de la pancreatectomía.

La relación dextrosa-nitrógeno se determinó en 2 perros (N.ºs 7 y 32) resultando baja (1.86 y 1.49).

En los perros N.ºs 8 y 9 se determinó la curva glucémica



provocada por 1 gr. de glucosa endovenosa por kgr., antes y después de sacar la hipófisis; resultaron idénticas, concordando con lo visto por Houssay, Hug y Malamud. En el perro N.º 9 se hizo dicha curva una semana antes y cinco días después de la pancreatectomía; la última curva cayó a valores normales con poco retraso, lo que prueba que no había aún un estado diabético franco. Por otra parte la glucemia de este perro (0.45 - 0.72  $\frac{\text{‰}}{100}$ ) nunca excedió el nivel normal en los 9 días que vivió.

#### IV.—AUTOPSIAS

En casi todos los perros estaba muy reducida o aún falta-



Figura 2

Perro N.º 1.—Vivió 180 días sin páncreas y sin hipófisis. Restos de parte tuberculis hipertrofiados, con vesículas (Aurvento 25).

ba la grasa subcutánea, muy disminuída la del mesenterio y epiplon. Casi todos presentaban un aspecto caquéctico, ema-

ciados, con ojos hundidos, algunos con úlcera de la córnea (N.º 38).

En todos los casos la extirpación del páncreas fué total. El peritoneo estaba liso, brillante y libre de adherencias en los nueve perros sin infección.

El lóbulo temporal del cerebro adhería a la brecha ósea operatoria. El extremo del infundíbulo estaba adherido al piso de la silla turca. Se extrajo con cuidado la cicatriz fibrosa dejándola adherida al infundíbulo, fijóse el cerebro en formol, con la base para arriba.

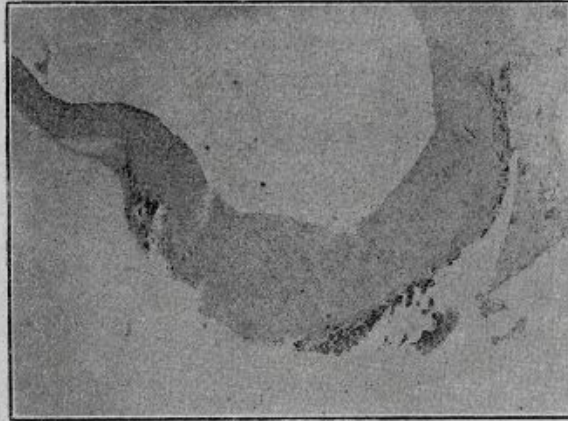


Figura 3

Ferros N.º 27.—Restos de pars tuberalis. (Aumento 25).

Se estudió histológicamente la zona comprendida entre el quiasma óptico por delante y los pedúnculos cerebrales por detrás; lateralmente hasta unos 3 mms. a ambos lados de la línea media. Se hicieron cortes sagitales seriados, distantes 150 micrones uno de otro. Se comprobó:

1.º Ausencia del lóbulo anterior o glandular en todos ex-



Figura 4

Perro N.º 35.—Restos de pars tuberalis y un minúsculo resto de lóbulo anterior. (Aumento 25).



Figura 5

Perro N.º 35.—Acúmulos y cordones celulares macizos o perivasculares de la pars tuberalis (Aumento 155).

cepto en el N.º 35 en el que persistía un fragmento microscópico minúsculo.

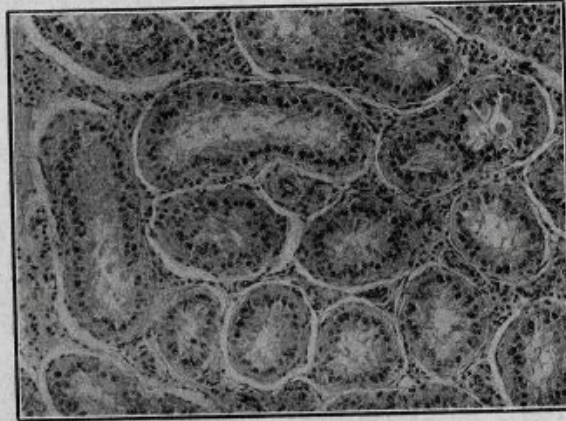


Figura 6

Perro N.º 15.—Atrofia seminífera del testículo. (Aumento 155).

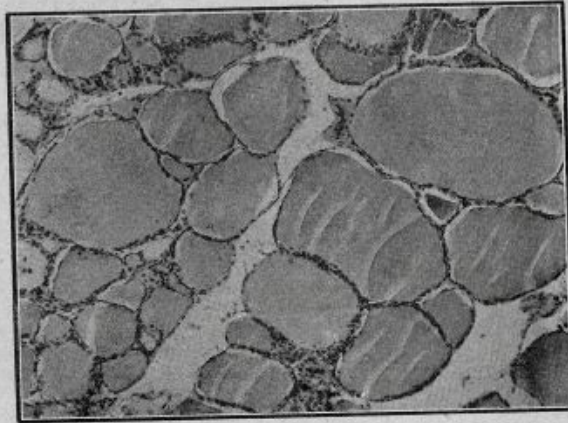


Figura 7

Perro N.º 11.—Tiroides, foliculos dilatados, epitelio muy aplanado, endoteliforme. (Aumento 180).

2.º Tampoco quedaron restos de la parte intermedia, salvo en el N.º 13 un pequeño fragmento con células muy eosinófilas.

3.º Del lóbulo posterior o nervioso y del tallo pituitario es posible individualizar algunos fragmentos en pocos de los perros examinados.

4.º El tuber adhería a un tejido de cicatriz, variable en su densidad y abundancia. En su superficie inferior presentaba formaciones epiteliales muy características, restos de la *pars*

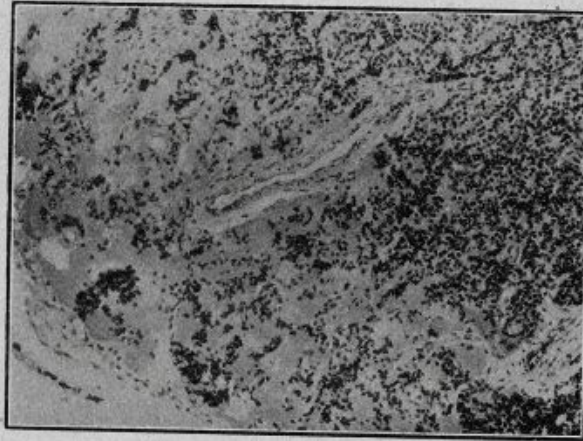


Figura 8

Perro N.º 1.—Paratiroides, extensas zonas de degeneración hialina. (Aumento 153)

*tuberalis*, en algunos casos con evidente hiperplasia. Constituyen una capa de espesor variable, muy delgada e irregular en el N.º 38, más gruesa y diferenciada en los N.ºs 13, 15, 27 y 36. En su estructura intervienen constantemente pequeñas células epiteliales, de distintas formas, de escaso protoplasma y de núcleo elíptico, rico en cromatina. Ellas se disponen en

cordones macizos o bien limitando tubos o vesículas, las que en ciertos casos encierran un contenido de aspecto coloidal; en otros casos están en forma radiada alrededor de los vasos abundantes de la zona, en algún caso recordando las formaciones coroideas (perro N.º 15). El tejido conjuntivo se continúa, sin límite visible, con el de la cicatriz.

En la mayor parte de los perros el prolongamiento del tercer ventrículo estaba dilatado.

En todos los casos hubo atrofia genital marcada. Los testículos pequeños, con atrofia seminífera. Los ovarios con aspecto infantil y atrofiados, pesaban 0.5 a 0.6 gr. los dos juntos en los perros N.ºs 1 y 27. Atrofia del pene, próstata y vesículas seminales en los machos, del útero y trompa en las hembras.

Tiroides generalmente pálidas y pequeñas, con folículos muy dilatados y epitelio muy aplanado (N.ºs 11, 35, 27 y 36), estructura histológica casi normal en el N.º 1; en algunas zonas descamación celular dentro de los alvéolos (N.º 35).

La paratiroides de 4 perros fué examinada, encontrándose una alteración muy curiosa, que nunca hemos visto en normales o hipofisoprivos. La alteración consiste en zonas de degeneración, de aspecto hialino, que separan cordones o acúmulos celulares conservados. Este aspecto se halló en toda la paratiroides de los perros N.ºs 27, 35 y 36, en una parte solamente de la paratiroides del perro N.º 1 (ver Fig. N.º 8). El perro N.º 36 murió accidentalmente sin llegar a la caquexia. La paratiroides del N.º 11 presentaba tres cavidades quísticas y estaba muy congestionada.

En varios perros los músculos eran muy pálidos. El pulmón, corazón, riñones y suprarrenales tenían aspecto normal.

En el N.º 36 las suprarrenales eran pequeñísimas (ambas pesaron 0.21 gr.), con atrofia de las capas fasciculada y reticular de la corteza, estando normales la capa glomerular de la misma, así como la substancia medular. Una atrofia semejante, aunque menos marcada se vió en el perro N.º 1. La estructura pareció normal en los N.ºs 27, 11 y 15.

El bazo en general pequeño. Ninguna modificación histológica apreciable en esos órganos.

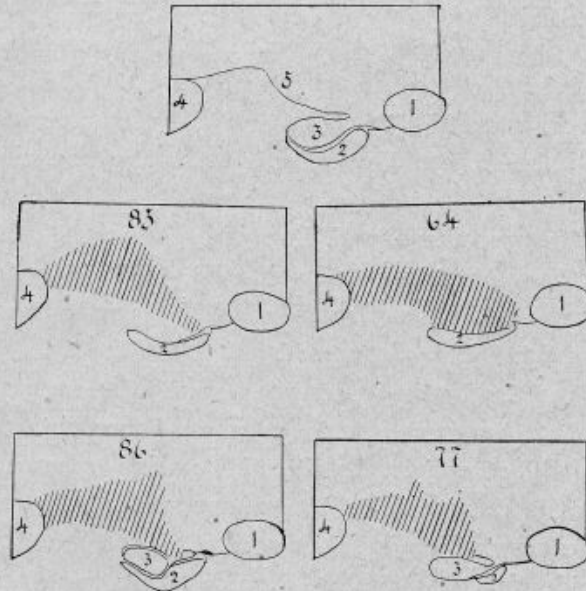


Figura 9

Región infundíbulo-tuberiana

Cortes sagitales en perros (Nos. 85, 64, 86, 77) con galvanocauterización del túbulo y tubérculos mamilares detrás del tallo pituitario. La figura superior es normal.

1. Quiasma óptico.
2. Lóbulo anterior de la hipófisis.
3. Lóbulo posterior (destruido en los Nos. 64 y 85).
4. Pedúnculos cerebrales.

La parte rayada indica la zona destruida o muy lesionada

Cuadro VII.—Estratos histológicos en la parte de hipófisis y sus glándulas.

Pero No	Lóbulo anterior de hipófisis	Lóbulo intermedio	Lóbulo posterior	Tallo glándula	Pero tuberosa	Glándulas sexuales	Tirónes
1	No	No	No	Pegado justo.	Capa epitelial con vesículas dispuestas irregularmente alternando con otras células de aspecto neuropiloide o, raras, cúbicas.	Distrito de una estraza conjuntiva vascular, pocas fibras intercelulares y su organización. No hay cuerpo neurillo.	Distribución del tejido de las ventosas. Plurilocularidad del coléctico.
2	No	No	No	No	Presencia asociada a los anteriores pero en forma casual.	—	—
4	No	No	No	No	May pegado celular de células epiteliales descolladas en la cara inferior del tallo.	—	—
11	No	No	No	No	En relación con tejido epitelial. Blanco, denso, la mayoría epitelial abundante en parte radiadamente alveolar de áreas muy numerosas.	Textura: Estado indistinto. La organización luego sólo por la organización de partes cúbicas. No hay espermatocitos ni espermatocitos.	Vesículas multicelulares, no muy grandes, de epitelio plurilocular, cuboidal, cúbico en parte de cavidad.
13	No	Presencia en pequeños fragmentos con células muy rosáceas.	No	Pegado justo.	Sobre el tallo gruesa formación epitelial dispersa en tubos y vesículas, a veces con contenido sanguinolento.	—	—
15	No	No	No	No	Gran cantidad de formaciones epiteliales cúbicas o cúbico-cilíndricas que rodean a las células. Mezcladas con fibras, células menuditas a las áreas anteriores.	Textura: Estado infantil, asociado al del pero número 11.	—
27	No	No	Pequeño número de estructuras semejante a lóbulo posterior.	Pegado justo.	Vesículas medio alveolares de aspecto alveolar. Hiperplasia del tejido epitelial formando vesículas grandes, algunas de contenido coloidal.	Distrito: Extremo de una división en maduración, poco numeroso. Algunas células arrastradas poco desarrolladas.	Vesículas de epitelio plurilocular, cuboidal, modificadas del coléctico en sus partes ventrales.
35	Mínimo de tres de lóbulo glándula con sus células características.	No	No	No	Gran hiperplasia de pero tuberosa.	—	Epitelio muy plano, cuboidal con organización celular irregular en partes.
36	No	No	No	No	Vesículas medio alveolares de tipo tuberosa. Formación de una estraza de tipo tuberosa, en hiperplasia típica.	Área testicular.	Epitelio muy plano, vesicular en partes.



	Paratiroides	Suprarrenales	Riñón	Hígado
	Zonas de degeneración en parte del órgano.	Atrofia de las zonas internas de la cortical.	Ligera infiltración perivascular. Algunos cilindros hialinos.	Estructura normal; en las células de Küpfer depósitos de pigmento cérico.
	---	---	---	---
	---	---	---	---
	Congestión y tres grandes vesículas quísticas.	No se aprecian modificaciones.	---	Congestionado sin modificaciones del parénquima.
	---	---	---	---
	---	No se perciben modificaciones.	---	Intensa infiltración grasa. Pigmento en las células de Küpfer.
	Muchas zonas de degeneración.	No se aprecian alteraciones.	Vacuolización tipo lipídico de rama ascendente de asa de Henle.	Infiltración grasa central.
	Muchas zonas de degeneración.	---	Lo mismo que en el perro N.º 27.	Congestión, infiltración grasa central.
	Muchas zonas de degeneración.	Atrofia de las capas reticular y fasciculada de la corteza.		

Hígado amarillento, firme o friable, con infiltración grasa microscópica. En algunos perros hubo leve tinte icterico generalizado, muy mareado en el perro N.º 38, cuyo suero dió una reacción intensa con el método de Van den Bergh para la bilirrubina.

En los perros con tuber quemado y sin páncreas se hallaron adherencias a la silla turca. Ventralmente se reconocía el lóbulo glandular de aspecto intacto o poco modificado. En los cortes sagitales se comprobó una lesión profunda (2 a 4 mms.) de la zona comprendida entre el tallo pituitario y los pedúnculos cerebrales. El lóbulo anterior tenía su estructura típica, con las tres clases de células, en general muy congestionado. El lóbulo posterior estaba conservado y dislocado en el N.º 86, normal en el N.º 77, destruido en los N.ºs 85 y 64. El tallo pituitario existía en todos, porciones de la parte intermedia más o menos grande en todos, hiperplasiada en el 85. La *pars tuberalis* normal en todos. En la región quemada, cavidades, substancia necrótica y reacción cicatricial.

#### V.—DISCUSIÓN GENERAL

La hipofisectomía previa o consecutiva modifica profundamente a la diabetes por pancreatectomía total. Es, fuera de la insulina, la única causa capaz de influenciarla en tal forma. La diabetes obtenida en los hipofisoprivos extirpando al páncreas es atenuada o menos completa.

Mientras que los pancreatoprivos no viven más de un mes, los hipofisoprivos sin páncreas pueden vivir hasta seis meses. Aunque su peso declina paulatinamente, es posible observar períodos de aumento importante y franco (perros N.ºs 1 y 11). Sus heridas se infectan con menos facilidad.

Parece haber menos formación de glucosa como lo prueba la menor glucosuria y la baja relación dextrosa-nitrógeno. Es muy probable que se consuma en parte la glucosa o sus precursores, como tienden a demostrarlo: 1.º el nivel de hiperglucemia algo inferior al habitual en la diabetes pancreática y su reducción por el ayuno; 2.º la glucosuria diaria escasa o moderada y su supresión frecuente por el ayuno; 3.º no se elimina por la orina más que 30 a 70 % del azúcar administrado por boca; 4.º la relación dextrosa-nitrógeno es baja, lo que demuestra que se consume en buena parte la glucosa o sus precursores derivados de la proteína.

Todos estos hechos serán objeto de investigaciones complementarias para aclararlos mejor.

Los fenómenos observados son verdaderamente debidos a la hipofisectomía y no a una operación glandular cualquiera, porque la extirpación de la tiroides, glándula de tan intensa acción metabólica, no provoca modificaciones de la diabetes pancreática en los perros; tampoco se observan en los perros con lesiones marcadas de la zona del tuber y tubérculos mamilares.

Los hechos comprobados presentan mucha analogía con los que hemos señalado en el sapo. En ambas especies la hipofisectomía contraría la producción de la diabetes intensa, especialmente en el sapo. En este animal la implantación de lóbulo anterior vuelve a hacer reaparecer la diabetes intensa. Nos ocupamos ya de hacer investigaciones semejantes en el perro, especie en que el problema experimental es menos simple.

Las mismas diferencias observadas entre la diabetes pancreática de los perros y con y sin hipófisis se observan en la

diabetes florideínica, según hemos comprobado y expondremos en otra nota. En los hipofisoprivos florideinados son menores la glucosuria, la hiperglucemia, la eliminación nitrogenada y la relación dextrosa-nitrógeno.

En 1911 Goetsch, Cushing y Jacobson atribuyeron al lóbulo posterior de la hipófisis un papel sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Observaron en perros privados de gran parte de su páncreas y ya no diabéticos que la extirpación de la hipófisis aumentó su tolerancia a los hidratos de carbono.

Davidoff y Cushing (1927) mencionan que la hiperglucemia producida por la extirpación de porciones grandes del páncreas tiende a desaparecer si luego se hacen hipofisectomías parciales. Inversamente los animales con aumento de tolerancia a los azúcares por extirpación de la hipófisis, soportan la extirpación de amplias porciones de páncreas con menos perturbaciones del balance hidrocarbonado que los normales.

Estos trabajos, que ahora consideramos como probablemente exactos, no fueron proseguidos y no arrastraron las convicciones. Primero porque la pancreatectomía incompleta constituye un método de estudio muy inseguro, de efectos dudosos y con posibles mejorías espontáneas. Segundo, porque las alteraciones de la tolerancia a los azúcares son muy inconstantes en los perros hipofisoprivos (Houssay, Hug y Malamud).

Estos problemas deben estudiarse con pancreatectomías totales, sobre todo hoy que con la insulina es fácil conseguir la cicatrización postoperatoria y mantener listo el animal para dejar en libertad su diabetes en el momento que se desee.

Nuestros trabajos actuales fueron emprendidos como consecuencia de la demostración de la sensibilidad a los efectos tóxicos e hiperglucemiantes de la insulina que presentan los

- perros hipofisoprivos (Houssay y Magenta, 1924 - 27 - 29) y los sapos hipofisoprivos (Houssay y Potiek, 1929). Esos hechos son la antítesis de los que exponemos hoy, probando todos ellos el antagonismo funcional de ambas glándulas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

La discusión general de las causas de los fenómenos observados será hecha en otro trabajo. Consideraremos si la diabetes pancreática atenuada de los hipofisoprivos se debe a una disminución de la formación del azúcar, o a la aparición de alguna capacidad de transformar y consumir la glucosa o sus precursores, etc. De todos modos la prehipófisis parece tener una acción en sentido diabetógeno (producción mayor y consumo menor del azúcar), el páncreas un papel antidiabético (producción menor, consumo mayor de la glucosa). Ambas hormonas pueden tener acciones antagónicas sobre los tejidos o bien la hormona hipofisaria inactiva a la insulina pancreática o a la que eventualmente pudieran dar en cierta proporción algunos otros órganos.

Oportunamente nos ocuparemos *in extenso* del problema biológico general Hipófisis y Diabetes en sus variados aspectos experimentales y clínicos.

#### VI.—CONCLUSIONES

- 1.º La hipofisectomía previa o consecutiva atenúa la diabetes producida en el perro por pancreatectomía total (9 casos sin infección, 5 con ella).
- 2.º La supervivencia es larga y puede llegar a seis meses sin dar insulina.
- 3.º El peso declina paulatinamente, pero en algunos períodos puede presentar aumentos francos por algún tiempo.

4.º La diabetes se instala en seguida o a veces muy lentamente. Hay casi siempre hiperglucemias inferiores a 3  $\frac{0}{100}$ , la media oscila entre 1.3 y 2.7  $\frac{0}{100}$ , según los perros.

5.º En siete perros se observaron crisis hipoglucémicas, algunas mortales. La inyección repetida de glucosa salvó a algunos de estos perros.

6.º La glucosa eliminada en la orina por kgr. y día (en término medio por perro) es generalmente baja (0.059 a 0.89 gr.), en solo dos llegó a 1.3 y 3.23 grs. El ayuno la hace bajar mucho o desaparecer.

7.º La ingestión de azúcar agrava la diabetes; sólo se elimina 30 a 70 % del administrado.

8.º La relación dextrosa-nitrógeno es baja (1.61, 1.23, 0.88, 0.70, 1.85, 1.86, 1.49).

9.º La producción calórica basal fué baja en dos hipofisoprivos sin páncreas y un poco aumentada en uno.

10. En perros con lesiones del tuber y tubérculos mamilares la pancreatectomía tótal produce una diabetes grave igual a la de los testigos sin páncreas.

11. En perros sin hipófisis y sin páncreas se hallaron lesiones degenerativas en las paratiroides.

---

#### PROTOCOLOS RESUMIDOS

##### *Perro N.º 1*

Pancreatectomía el 22 de agosto e hipofisectomía el 1.º de octubre de 1929 (a los 39 días). Después de ésta sobrevivió 180 días, el tiempo más largo observado. Ver resumen de datos en el cuadro II.

Estando pancreatoprivo recibió insulina (10 a 40 unidades diarias) hasta los 26 días, dejándolo sin ella durante 5 días; se le volvió a tratar 10 días y, mejorado el animal, se practicó la hipofisectomía: Desde entonces no recibió nunca insulina.

*Términos medios diarios*

	Orina c. c.	Glucosa urinaria grs.	Glucemia ‰	Pérdida de peso grs.
Antes de la hipofisectomía				
De 8 días con insulina . . .	677	0	0.98	0
De 5 días sin insulina . . . .	1000	38	4.22	220
Después de la hipofisectomía				
30 días con insulina . . . . .	1064	17	2.12 a 2.80	46

Como se ve la diabetes fué mucho más benigna después de la hipofisectomía.

Tenía polifagia, comía 400 grs. de carne y 100 de páncreas diarios. Tomó 200 c.c. de leche del 24 al 31 de octubre, luego se suspendió, volvió a tomar 400 c.c. desde el 10 de diciembre. Desde el 30 de diciembre tomó 60 a 70 grs. diarios de crema (con 50-53 % de grasa), que se aumentó a 100 grs. desde el 15 de enero al 1.º de marzo, se suspendió hasta el 18 y volvió a tomar hasta su muerte el 31 de marzo. Con la crema el peso subió de 5.5 kgrs. hasta 6.7 kgrs. el 27 de febrero.

Este perro es el único sin hipófisis y sin páncreas que tuvo poliuria. Siempre conservó su vivacidad. Desde los 17 días de operado tuvo prurito que mejoró al comer páncreas.

La relación carbono-nitrógeno se determinó el 15 y 24 de marzo, fué 0.36 y 0.65. Su glucemia fué 18 veces menor de 3‰ y una vez superior (3.08‰); antes de sacarle la hipófisis tenía 4.1‰.

El 13 de octubre con dos días de ayuno la glucosuria cayó de 20

grs. a 0, la glucemia de 2.12 a 0.96. Desde el 3 de enero recibí 20 grs. diarios de sacarosa durante 5 días, en los 7 días anteriores eliminó 114 grs. de glucosa, en los 5 de azúcar y 2 más 149, es decir, que sólo aparecieron 35 grs. de extraglucosa, lo demás se retuvo y no apareció más.

Intercambio respiratorio (ver cuadro VI).

Pancreatectomía el 22 de Agosto. Hipofiseetomía el 10 de octubre.  
Vivió 6 meses sin hipófisis y sin páncreas.

Términos medios por mes

	Glucosa eliminada, grs.		N. eliminado grs.		Peso inicial por mes, kgrs.	D - N	Glucemia límites observadas	Otras c. c.
	por día	por día y kgr.	por día	por día y kgr.				
Setiembre	39	4.1	—	—	9.5	—	4.22	712
Octubre	17	2.1	—	—	8.6	—	2.12—2.80	1064
Noviemb.	25	3.5	17.2	2.4	7.2	1.45	2.56—3.08	908
Diciembre	20	3.0	15.3	2.4	6.7	1.30	2.34—2.51	748
Enero	18	3.1	—	—	5.5	—	2.68—2.84	764
Febrero	21	3.3	12.4	1.95	6.1	1.70	2.82—2.98	1076
Marzo	29	4.4	14.2	2.18	6.6	2.00	2.66—2.84	713
					6.4 al morir			
T. medio	21.6	3.23	14.7	2.15		1.61	2.5	868

*Autopsia:* (Ver cuadro VII). Suprarrenales 0.95 gr. (atrofia de la zona interna de la corteza), atrofia genital completa (ovarios 0.5 gr. histológicamente infantiles). Riñones 70 gr. Hígado de color normal 325 grs. Tiroides pequeñas y pálidas. Sólo quedaban restos de parte tubercularis, faltando la hipófisis. Zonas degenerativas en las paratiroides.

Perro N.º 27.

Hipofiseetomía el 20 de agosto y pancreatectomía total el 14 de septiembre de 1920. Recibió 5 a 15 unidades diarias de insulina



durante 19 días y luego se suspendió definitivamente, sobreviviendo 135 días más, en total 154. Ver resumen de datos en el cuadro II.

Su glucemia fué 13 veces menor de 3‰ y 5 veces mayor, pero cayó a 0.68‰ poco antes de morir. La glucosuria apareció al cuarto día y fué irregular. El ayuno durante 8 días la redujo de 6-17 grs. por día a 1.9 y 3.2, 0, 0, 0, vestigios: volvió a 8-20 grs. al realimentar.

Durante 5 días recibió 20 grs. diarios de sacarosa. En 7 días antes eliminó 57 grs. de glucosa, en los 5 del azúcar y 2 más eliminó 100, es decir que se excretaron sólo 43 grs. de lo ingerido. La ingestión de azúcar produjo astenia y depresión, que mejoraron al suspenderlo.

Comió 200 grs. de carne y 100 grs. de páncreas diarios, desde el 1.º de enero 70 grs. de crema, que mejoró su estado.

Intercambio respiratorio (ver cuadro VI).

	Glucosa eliminada, grs.		N. eliminado grs.		Peso	D - N	Glucemia límites observadas	Orina, c. c.
	por día	por día y kgr.	por día	por día y kgr.				
Antes . . .					12.8			478
Setiembre	7.90	0.70	—	—	—	—	2.21—2.80	321
Octubre . .	7.42	0.76	8.05	0.82	11	0.92	2.88—3.23	288
Noviemb.	11.46	1.40	8.25	1.01	8.5	1.38	2.66—2.88	262
Diciembre	9.02	1.20	8.21	1.10	7.8	1.09	2.12—2.92	240
Enero . . .	13.11	2.01	9.78	1.50	7.0	1.33	2.82—2.98	341
Febrero . .	9.99	1.78	4.78	0.85	6.1	2.09	2.94—3.30	195
					5.1 al morir			
T. medio	9.83	1.30	7.81	1.05		1.23	2.78	274

*Autopsia:* Caquexia, pérdida de pelo en los flancos y patas, desaparición de la grasa subcutánea, músculos pálidos. Genitales infantiles (ovarios 0.6 gr.), suprarrenales 1.4 gr., bazo 14 grs., hígado 269 grs., tiroides pálidas y pequeñas (0.95 gr.). Falta total

del páncreas. Faltaba la hipófisis, salvo un minúsculo nódulo de lóbulo posterior, restos de *pars tuberalis* (ver cuadro VII).

*Perro N.º 36*

Hipofisectomía el 1.º de septiembre de 1929, pancreatetectomía el 30 de abril o sea a los 240 días. Vivió 90 días y su muerte fué accidental (trombosis masiva de la sangre al inyectarle un extracto ácido retropituitario).

No tenía polifagia ni poliuria. Comía por día 300 grs. de carne en mayo y junio, 400 grs. en julio; además 200 grs. de páncreas bovino fresco.

A los dos días de operado presentó síntomas hipoglucémicos (glucemia 0.56‰), la inyección de 15 grs. de glucosa lo mejoró, horas más tarde recibió 20 grs. más y se repuso. El 16 de julio presentó una nueva crisis que evolucionó delante nuestro (glucemia 0.67‰); se le dieron 30 grs. de glucosa por boca, lo que le produjo una mejoría rápida; a la hora estaba parado, aunque existían algunos sobresaltos convulsivos; a las 3 horas repuesto del todo; no eliminó la glucosa, pues no existía en la orina de ese día y del siguiente. El 28 de julio se le halló en coma hipoglucémico grave, casi moribundo; una inyección venosa de 30 grs. de glucosa en 100 c.c. lo mejoró rápidamente, a los 45 minutos respiraba bien, tambolor, rigidez en las patas. A la hora y cuarto parece empeorar; se inyectan 30 grs. de glucosa, mejora, grita, tiende a levantarse. A las 2 horas empeora, se inyecta el cocimiento de 15 mgrs. de polvo standard de lóbulo posterior en 10 c.c. ácido acético 0.5‰; se produce opistótonos, apnea, cianosis, el perro boquea y muere. En la autopsia se halló la sangre trombosada dentro de los vasos.

Los síntomas de hipoglucemia fueron: pérdida de fuerza, tambaleo, dificultad para estar parado o caminar, después caída e imposibilidad de pararse y erguir la cabeza, gritos, salivación, sobresaltos convulsivos de algunos grupos musculares o de las patas, opistótonos y rigidez ligera de las patas; luego coma, flacidez, ojos

hundidos, pocos movimientos convulsivos, sialorrea, enfriamiento, respiración rara y por momentos periódica.

La tolerancia de este perro a la glucosa se probó el 24 de julio. Tenía 1.03 de glucemia y recibió 1 gr. de glucosa endovenosa por kgr. (6.5 grs.); a la hora tenía 2.20% y a las 2 horas 1.52. Los días anteriores eliminaba 8 y 7 grs. de glucosa, al día siguiente solo 2 grs.

No tuvo astenia ni diarrea, materias fecales blandas. Los datos metabólicos están resumidos en el cuadro adjunto.

	Glucosa eliminada, grs.		N. eliminado grs.		Peso inicial por mes, kgrs.	D - N	Glucemia límites observadas	Orina c. c.
	por día	por día y kgr.	por día	por día y kgr.				
Abril .... (antes de operar)	0	0	8.41		8.5		1.06	210
Mayo.....	3.72	0.46	4.53	0.56	8.3	0.82	0.56—2.43	185
Junio.....	8.06	1.11	6.08	0.83	7.8	1.32	0.95—2.32	226
Julio.....	3.72	0.57	6.68	1.02	6.7 6.3 al morir	0.56	0.67—1.08	223
T. medio	5.16	0.72	5.76	0.80		0.83	T. M. de las 13 determinaciones. 1.36 %	211

Las glucemias semanales fueron, en mayo: 0.56, 0.88, 2.30, 1.59, 1.45 y 2.43; en junio: 2.32, 1.59 y 0.95; en julio: 1.08, 0.88, 0.67 y 1.03.

El calcio del plasma sanguíneo fué dosado el 24 de julio, según Clark y Collip hallándose 9.2 mgrs.

La glucosuria por mil varió desde 0 hasta 12.50 grs.; por día fué baja, no apareció en los ocho primeros días después de operado, ni en dos días de junio y doce días de julio, a pesar de alimentarse.

No tuvo acetona o solo vestigios (reacción al nitroprusiato). Los cuerpos cetónicos totales dosados según Van Slyke variaron de 0.019

a 0.080 gr. por día, término medio 0.028 gr. o sea una cifra bajísima, bien diferente de la elevada que presentan los diabéticos. Reserva alcalina, 38.5 al 31 de mayo.

Intercambio respiratorio (ver cuadro VI).

*Autopsia:* Algo enflaquecido, pero no caquéctico, panículo adiposo escaso. Sangre coagulada en las venas y corazón. Peritoneo y herida sanos, falta total del páncreas. Hígado amarillento, con marmoleaduras rojas y aspecto irregular como de cirrosis, consistencia firme, pesa 310 grs. Bazo normal, 20 grs. Riñones congestionados, nada más de anormal al corte. Suprarrenales sumamente pequeñas, ambas juntas pesan 0.21 gr. Tiroides pálidas y pequeñas, ambas pesan 0.22 gr. Testículos pequeños, 4 grs. ambos. Región hipofisaria adhiere a la silla turca, no se ven restos de hipófisis.

Histológicamente (ver cuadro VII): Faltan las partes anterior, intermedia y posterior de la hipófisis, hay restos de pars intermedia. Atrofia de las zonas fasciculada y reticular de las suprarrenales, reemplazadas por tejido fibroso; zona glomerular y médula, normales. Zonas degenerativas en las paratiroides, de aspecto hialino, separando regiones celulares conservadas.

*Perro N.º 35*

Hipofisectomía el 17 de septiembre y pancreatometomía total el 12 de noviembre. Sobrevivió 64 días, después de darle azúcar empeoró y cayó en astenia y caquexia que lo llevaron a la muerte.

Ver resumen de datos en el cuadro II.

Comió 200 grs. de carne y 50 de páncreas, desde el 31 de diciembre, 70 grs. de crema.

La glucemia fué 8 veces inferior a 3‰, subió a 5.78‰ en la agonía.

El 12 de diciembre comenzó un ayuno de cinco días, la glucosuria diaria bajó de 5-9 grs. a 0.8 al día siguiente, a 0 en los restantes. La glucemia bajó de 2.1‰ a 1.55‰.

Desde el 3 de enero recibió 20 grs. diarios de sacarosa. En 7

días antes eliminó 40 grs. de glucosa, en los 5 de azúcar y 2 más 112 grs., o sea, 72 grs. no se retuvieron. Esta administración de azúcar lo empeoró enormemente.

Falta de páncreas y de hipófisis, hiperplasia de los restos de la pars tuberalis (ver cuadro VII).

Términos medios por mes

	Glucosa eliminada, grs.		N. eliminado grs.		Peso inicial por mes, kgrs.	D - N	Glucemia límites observadas	Orina c. c.
	por día	por día y kgr.	por día	por día y kgr.				
Octubre..			15.79		13.4			
Noviemb.	6.96	0.62	7.83	0.70	12.4	0.863	0.98	205
Diciembre	5.55	0.60	7.18	0.79	10.	0.772	2.16—2.59	187
Enero....	11.8	1.50	11.86	1.50	8.2	0.996	2.10—2.86	200
(Descontando los días de azúcar)	6.40	0.85			6.9 al morir		3.27—5.78	292
T. medio	6.3	0.69	8.92	0.99		0.706	2.38	

Perro N.º 38

Hipofisectomía el 27 de septiembre de 1929 y pancreatectomía total el 30 de abril de 1930. Sobrevivió 51 días.

Ver resumen de datos en el cuadro II.

Comía diariamente 250 a 400 grs. de carne, 100 a 200 grs. de páncreas. No comió durante los 19 días de junio. No tuvo astenia, murió en caquexia, cetosis e ictericia.

Este perro fué el de glucemia más alta y tuvo una acidosis neta con reacción intensa al nitroprusiato. Rietti dosó los cuerpos cetónicos totales de la orina). Cuatro veces la glucemia fué inferior a 3‰, 2 veces tuvo ese valor, 3 veces lo superó. Aun en el último mes, en ayuno, su glucemia fué 2.9 a 3‰, la glucosuria bajó en ayuno y desapareció en sus últimos 9 días.

Al final, su suero sanguíneo daba una reacción de Van den Bergh intensa, tejido celular teñido de amarillo.

Tuvo diarrea a mediados de mayo, nunca presentó astenia. El 23 de mayo recibió 10 lóbulos anteriores de hipófisis de perro en el peritoneo, no varió la glucosuria, la glucemia subió de 2.92 a 4.64‰. El 29 de mayo recibió en el peritoneo 5 lóbulos anteriores de hipófisis de carnero triturados y suspendidos en agua salada, lo cual no aumentó la glucosuria ni la glucemia (de 3.06 a 3.36‰). Sin embargo desde el 1.º de junio no quiso comer más.

La orina de este perro daba fuerte reacción con el nitroprusiato sódico. Los cuerpos cetónicos totales fueron en término medio por día 0.442 en mayo y 0.230 en junio. La reserva alcalina fué baja, 29 el 31 de mayo y 40 el 16 de junio. Este perro tuvo, pues, una acidosis franca (datos determinados por el Dr. C. T. Rietti).

	Glucosa eliminada, grs.		N. eliminado grs.		Peso inicial por mes, kgrs.	D - N	Glucemia límites observadas	Orina c. c.
	por día	por día y kgr.	por día	por día y kgr.				
Abril . . . . (antes de operar)	0	0	18.05	1.7	10.3		0.96—1.02	348
Mayo . . . .	11.07	1.25	5.24	0.59	10.3	2.11	2.90—4.64	222
Junio . . . .	1.75	0.27	1.74	0.27	7.3 5.4 al morir	1.00	2.90—3.00	85
T. medio	7.21	0.76	3.89	0.43		1.85	3.25	166

*Autopsia:* Caquexia, ictericia, úlcera corneal; peritoneo liso y libre, no queda páncreas; hígado blando, friable, amarillento, vías biliares permeables; corazón y pulmón normal; testículos atróficos, 2.8 grs. los dos. Tiroides pálidas y pequeñas, pesan 0.60 gr.

Perro N.º 23

Hipofisectomía el 1.º de agosto, pancreatometomía el 7 de septiem-

bre de 1929. Sobrevivió 41 días, murió caquético el 18 de octubre.

Ver resumen de datos en el cuadro II.

Comía de 50 a 300 grs. de carne y 50 grs. de páncreas. Tuvo poco apetito, dejó de comer desde el 30 de septiembre, salvo 6 días que tomó leche. La inanición por anorexia acertó su vida.

La glucosuria comenzó al sexto día, nunca pasó de 8 grs. diarios. La glucemia fué 7 veces inferior a 3‰ (entre 2.12 y 2.82 ‰), solo el 22 de septiembre llegó a 3.6‰. Cada vez (5 veces) que ayunó desapareció la glucosuria en 1 a 2 días, si tomaba leche desaparecía.

Tuvo astenia profunda desde los primeros días después de la operación.

Términos medios

	Glucosa eliminada, grs.		N. eliminado grs.		Peso inicial por mes, kgrs.	D - N	Glucemia límites observadas	Orina c. c.
	por día	por día y kgr.	por día	por día y kgr.				
Agosto...					9.8		1.08	352
Setiembre	2.02	0.23	—	—	7.6	—	2.40 - 2.90	195
Octubre..	1.93	0.27	—	—	6.1 al morir	—	2.12 - 2.82	133
T. medio	1.97	0.25					2.67	

*Perro N.º 11*

Hipofisectomía el 1.º de mayo, pancreatectomía total el 2 de julio de 1929. Vivió 35 días.

Sus principales datos figuran en el cuadro II.

Este perro es el que tuvo menos síntomas diabéticos. Su peso, 12.4 kgrs. bajó a 9.3 kgrs. a los 20 días y luego subió hasta 10.4 el 31 de julio. Comía 500 grs. diarios de carne hasta el 24, tomó 200 grs. diarios de páncreas desde el 22. Desde el 25 se le dió leche (250 a 500 c.c.) y pan para ver si aparecía glucosa en la orina.

Al tercer día de operado tuvo hipoglucemia (0.58‰, el nivel

preoperatorio era 0.92‰), 0.98‰ a los 5 días, 0.84 a los 10, 0.81 a los 11, 1.19 a los 14, 2.22 a los 18, 1.35 a los 29. La orina no tuvo azúcar en 26 de los días que vivió, hubo vestigios en 5 y fué dosable en 4 (4, 7, 2.2 y 2.8 grs. en 24 horas).

A pesar de su diabetes tan benigna y del buen aspecto general, sin astenia, sin que nada nos hiciera preverlo, el 5 de agosto tuvo convulsiones, cayó en coma y murió. Suponemos que fueron ataques hipoglucémicos.

En la autopsia faltaba el páncreas, no se hallaron lesiones macroscópicas meníngeas o encefálicas. No había hipófisis, salvo restos de pars tuberalis (ver cuadro VII).

*Perro N.º 15*

Hipofisectomía el 3 de julio, pancreatectomía el 24 de julio de 1929. Murió a los 28 días.

Ver resumen de datos en el cuadro II.

Comió poco, su anorexia fué total salvo del 29 al 31 de julio (100 grs. diarios de carne), del 1.º al 5 de agosto (200 c.c. de leche y 50 grs. de pan), del 9 al 19 de agosto (200 a 400 c.c. de leche y 50 grs. de carne).

Al día siguiente de operado su glucemia llegó a 3.07‰, luego osciló entre 1.77 y 1.99‰. Eliminó 9 a 10 grs. de glucosa diaria los primeros días, tuvo vestigios de glucosa 13 días, 3 a 4 grs. dos veces, 7 y 10 grs. los tres últimos días que recibió 25 grs. diarios de azúcar. Cada vez que ayunó la glucosuria desapareció en 1 a 2 días, con glucemias 1.7 a 1.9‰.

Murió en caquexia. Faltaba el páncreas. Quedaba un minúsculo nódulo de pars glandularis de la hipófisis, hiperplasia de los restos de pars tuberalis (ver cuadro VII y figura N.º 4).

*Perro N.º 29*

Hipofisectomía el 24 de agosto y pancreatectomía el 24 de septiembre. Murió caquético el 19 de octubre a los 25 días.



Ver resumen de datos en el cuadro II.

Al segundo día de la ablación del páncreas tuvo glucosuria, que siguió entre 1.5 y 10 grs. diarios. Fué baja en los días de poca alimentación o de ayuno. Comió 100 grs. diarios de carne hasta el 7 de octubre y luego ayunó. La glucemia hecha cada 5 días dió 2.4, 2.18, 2.4 y 3.54‰. Tuvo reacción neta de cetosis urinaria con el nitroprusiato.

Faltaban el páncreas y la hipófisis, salvo los restos de pars tuberalis.

#### BIBLIOGRAFIA

- BENEDICT S. G.—*Journ. Amer. Med. Assoc.* 1911, LVII, 1193.  
BIASOTTI A.—*La Semana Médica*. 1930, N.º 20, 1251.  
BIEDL A.—*Innere Sekretion*. 1913, II, 347.  
DAVIDOFF L. M., CUSHING H.—*Arch. Int. Med.* 1927, XXXIX, 751.  
FOLIN O.—*Laboratory manual of Biological Chemistry*. 1923, New York.  
HEDON E.—*Arch. Intern. Physiol.*, 1910, X, 350; *Traité Physiol. Norm. Pathol.* (Roger, Binet), 1928, IV, 26.  
HEDON L. V.—Thèse Med. Montpellier. 1921; *C. R. Acad. Sciences*, 2 janvier 1924.  
HESSE E. A.—*Zeitschr. f. Exper. Med.* 1928, LXII, 269.  
HOUSSAY B. A.—*A Paolojía Geral*. 1929, XIV, 131; Libro de Oro en homenaje al Dr. G. Araújo Alfaro, 1929.  
HOUSSAY B. A., BIASOTTI A.—*Arch. Pharmacogn. et Therap.* (Vol. jubilaire J. F. Heymans et E. Gley) 1930, XXXVIII, 250, *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 1930, VI, 8; *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CIV, 407.  
HOUSSAY B. A., HUG E., MALAMUD T.—*Rev. Asoc. Méd. Arg.* 1921, XXXIV, 1128 (*Soc. Biol.* II, 290); *C. R. Soc. Biol.* 1922, LXXXVI, 115.  
HOUSSAY B. A., MAGENTA M. A.—*Rev. Asoc. Méd. Arg.* 1924, XXXVII (*Soc. Arg. Biol.*, V, 389); *Rev. Soc. Arg. Biol.* 1927, III, 217; 1929 V, 99; *C. R. Soc. Biol.* 1925, XCII, 822; 1927, XCVII, 596; 1929 CII, 429.  
HOUSSAY B. A., POTICK D.—*Rev. Soc. Arg. Biol.* 1929, V, 66; *C. R. Soc. Biol.* 1929, CI, 940.  
MACLEOD J. J. R.—*Fuel of Life*, p. 54, Princeton University Press.  
VAN SLYKE D.—*Journ. Biol. Chem.* 1917, XXXII, 455.