

El sistema nervioso autónomo en la regulación de la glucemia

POR

J. PUCHE ÁLVAREZ

El título que encabeza este trabajo no responde con toda fidelidad a su contenido. Pero algún nombre teníamos que dar a este conjunto de experimentos, en los que no nos propusimos, desde un principio, abordar el tema en toda su extensión.

Las primeras observaciones que me llevaron a trabajar en este capítulo formaban parte de una serie experimental dirigida a fines más concretos. Estudiábamos, con mi maestro Pi Suñer, la influencia de la dilución sanguínea sobre la glucemia. En algunos experimentos la curva de la glucemia se desviaba hacia valores más bajos, después de la dilución, cuando los esplácnicos estaban seccionados quirúrgicamente. Coincidió esta hipoglucemia, no con la fase de dilución propiamente dicha, sino más bien con la vuelta a la normalidad del contenido de hemoglobina de la sangre, reactivo que nos daba idea de la marcha de la dilución.

Un hecho solicitó entonces nuestra atención. La hipoglucemia parecía producirse a partir del momento en que, interrumpida la respiración artificial a que eran sometidos nuestros perros (para la sección de los esplácnicos por vía torácica), se producía la concentración de CO_2 sanguíneo, que había de excitar los centros bulbares para la normalización de los mecanismos respiratorios (respiración espontánea) en el animal apneico.

Buscando explicación a las variaciones antes indicadas, fuimos llevados de unas experiencias a otras, hasta explorar buena parte del vasto campo que el título de esta tesis supone. En ella nos hallaríamos ata-

reados todavía, a no haber limitado voluntariamente la extensión de este trabajo, a expensas de nuestra impaciente curiosidad.

En la investigación fisiológica se repite con frecuencia esta situación. Nos vemos llevados, en el estudio de cualquier función, a considerar las influencias de funciones afines, y de un sistema orgánico a otro, de un modo insensible, sin brusquedad, suavemente, pero con una precisión inevitable. Este criterio unicista de las correlaciones fisiológicas, tocado con tan buena fortuna por Pi Suñer (1), es la expresión más justa de estas interrelaciones orgánicas.

Nada tan temido ni tan atrayente para nosotros como un trabajo a base de modificaciones de la glucemia. Buena parte de nuestra vida científica ha transcurrido en colaboración y en la propia iniciativa, utilizando los métodos, tratando de fijar los mecanismos y excluyendo los numerosos factores de error, en la determinación cuantitativa y en el estudio de la regulación del nivel glucémico. Por eso conocemos cuántas dificultades acarrea este estudio, y de aquí nuestro temor y la poderosa atracción de un tema que nos es familiar.

Tenemos, pues, el alto honor de someter a la consideración del digno Tribunal que haya de juzgar nuestra capacidad legal para obtener el grado de doctor los resultados de nuestras observaciones y experiencia.

ÓRGANOS QUE INTERVIENEN EN LA REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA

En sus lecciones sobre la diabetes y la glucogenia Cl. Bernard (2) admite, contra la opinión compartida hasta entonces, la existencia de una glucemia normal «sometida, como todas las otras propiedades de los líquidos y de los tejidos, a una oscilación fisiológica incesante, a una especie de equilibrio inestable, en relación constante con la movilidad de los fenómenos vitales». De aquí provienen y encuentran firme apoyo los conceptos fundamentales de nuestro conocimiento sobre la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, y si en esta ocasión el genial fisiólogo no llegó más lejos, lo hemos de atribuir, sin duda, a la poca exactitud de los métodos de dosaje en la química fisiológica de su tiempo.

Los órganos que intervienen principalmente en la regulación de la glucemia son : el hígado, el páncreas y las suprarrenales.

Influencia del hígado. — Después de los estudios fundamentales de Cl. Bernard sobre la glucogenia hepática y de los factores que podían actuar sobre la misma, un nuevo progreso técnico, la extirpación total del hígado realizada en los mamíferos por Mann y Magath (3), ha venido a corroborar y a poner en evidencia el papel preponderante del mismo

como regulador de la concentración de glucosa en la sangre. Efectivamente, la hepatectomía produce una progresiva disminución del azúcar sanguíneo que desciende hasta 0'30 por 1000 y da lugar a trastornos, especialmente respiratorios, que cesan inmediatamente con la administración de glucosa en cantidad adecuada para que se mantenga el nivel glucémico normal.

Este nivel es controlado por el hígado, y con respecto a esta función el papel de este órgano es insustituible. Cuando se extirpa el páncreas antes de la hepatectomía el descenso de la glucemia es más rápido que en animales a los que sólo se extirpó el hígado. Mann y Magath creen que en los animales previamente pancrectomizados se impediría el aprovechamiento de la glucosa por los tejidos.

No debemos deducir de esto que sea el hígado únicamente el órgano capaz de almacenar hidratos de carbono. Hagedorn (4) ha demostrado que una parte de la glucosa, procedente de la absorción alimenticia, es almacenada en los tejidos. Para demostrarlo, este autor determina simultáneamente la glucemia en muestras procedentes de una ligera incisión del lóbulo de la oreja y por puntura de la vena mediana; la diferencia de glucemia de estos dos orígenes es prácticamente despreciable en individuos en ayunas; en cambio, en los individuos a los que les administra una cantidad de hidratos de carbono observa un mayor aumento de glucemia en la sangre arterial que en la sangre venosa.

No obstante, el hígado es el órgano especializado en la regulación del nivel glucémico, aunque no sea el único en el cual se almacena glucógeno. Se encuentra el glucógeno en el tejido muscular, el cual fija cantidades muy considerables; también se encuentra en el pulmón, en el riñón, en la placenta y en el tejido conectivo, etc. Las considerables reservas de glucógeno muscular no tienen la misma significación que la reserva hepática, ya que aquellas no sirven, como estas últimas, para atender a las necesidades del organismo entero, sino únicamente para las del mismo músculo, el cual lo consume «in situ» durante la contracción, Lambling (5).

No conocemos muy bien el mecanismo por el cual el hígado sintetiza el glucógeno a partir de las distintas sustancias nutritivas; conocemos mejor el mecanismo químico y neuroquímico de la transformación glucogenolítica, debida a la acción de la glucogenolasa y a excitaciones nerviosas, a efector suprarrenal y hepático, que probablemente regulan la actividad de aquélla.

Sobre esta cuestión ha trabajado especialmente Macleod (6) y su escuela. Macleod enfoca el problema en la siguiente forma: la intensidad de la glucogenolisis, ¿es regulada merced a cambios en la sangre que baña las células hepáticas, o depende de excitaciones nerviosas llevadas

al hígado por el sistema nervioso autónomo? Estos cambios que tienen lugar en la sangre, ¿dependen de la concentración de glucosa, o bien de otras sustancias derivadas de la misma durante su catabolia? Es muy probable que intervengan en el mecanismo de la glucogenolisis ambos factores, el factor humoral y el factor nervioso. En estado normal, este mecanismo actúa condicionando la actividad de los órganos que intervienen en la glucogenia; y los cambios de composición de la sangre pueden actuar sobre los centros nerviosos reguladores de la glucemia y sobre los órganos mismos, directamente afectados por estas variaciones.

Influencia del páncreas. — El páncreas es otro de los órganos indispensables para la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono.

El descubrimiento de Mering y Minkowski (7) sobre los efectos de la extirpación del páncreas (diabetes experimental) ensanchó considerablemente los horizontes de la ciencia de la nutrición, haciendo conocer un nuevo e importantísimo factor de regulación nutritiva. La nueva vía abierta dió lugar a innumerables investigaciones sobre el mecanismo de acción del páncreas, cuyo jalón más culminante tal vez corresponda al descubrimiento de la insulina por Macleod (8), Banting, Best (9) y Collip (10).

Este producto de la actividad pancreática, que tantas veces había sido entrevisto por los fisiólogos, desde Mering y Minkowski, Gley (11), Hedon (12), Zuelzer (13), Kleiner y Meltzer (14), Scott (15), Sharpey Schäfer (16), etc., y cuyo descubrimiento parecía siempre inminente, es hoy uno de los mejor estudiados, a pesar de las muchas incógnitas que existen todavía sobre su modo de acción.

Influencia de las glándulas suprarrenales. — Un tercer órgano de importancia evidente en la regulación glucogénica es el tejido cromafin, principalmente localizado en la porción medular de las suprarrenales y cuyo importante papel en la regulación de la glucemia fué visto por Blum (17) y demostrado primero por Mayer (18) (supresión de los efectos diabetógenos de la picadura después de la adrenectomía).

Hedon y Giraud (19), estudiando el descenso de la curva glucémica después de la extirpación de las suprarrenales y la influencia de la adrenectomía en los animales pancretomizados previamente, observan en éstos una atenuación de la hipoglucemia. Griffith (20) encuentra, después de la supresión funcional de estas glándulas, por extirpación de una y deservación de la otra, valores de glucemia sensiblemente más bajos y más constantes. Bornstein (21) ve desaparición del glucógeno hepático e hipoglucemia en los animales a los que extirpa las suprarrenales. Molinelli (23) asigna a la secreción adrenal una influencia evidente sobre

la glucemia. Pico (22) encuentra la hipoglucemia como el síntoma más precoz de la extirpación suprarrenal. Gley (24) ha estudiado los efectos de la pancrectomía sobre la actividad de las suprarrenales, no encontrando diferencia del poder vasoconstrictor de las glándulas suprarrenales después de la pancrectomía y poniendo en duda la interrelación sostenida por Eppinger Falta y Rudinger (25) entre páncreas y suprarrenales.

INFLUENCIA DE OTROS ÓRGANOS

Otros órganos de la economía pueden también influir sobre la concentración de glucosa en la sangre y la función glucogénica; las glándulas tiroides e hipófisis, como aceleradoras de la glucogenolisis; las paratiroides como frenadoras de la misma; acciones que Noël Paton (26) equipara y esquematiza a la actividad de los islotes de Langerhans y a la acción del tejido cromafin, respectivamente.

INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO SOBRE LA FUNCIÓN GLUCOGÉNICA

El modo de ajustamiento de estas distintas influencias ha sido objeto de muchos trabajos e hipótesis, y desde luego esta actividad coordinadora fué adscrita al sistema nervioso; Cl. Bernard (27), Noël Paton (26), Pi Suñer (28), Asher (29), etc.

Kauffmann (30) se resistió a admitir la necesidad de estas influencias nerviosas sobre el metabolismo; y autores del prestigio de Gley sostienen, respecto al funcionamiento de las glándulas endocrinas, una opinión que él mismo titula de heterodoxa, atendiendo las ideas actuales. Gley (31) considera la mayor parte de las glándulas endocrinas funcionando independientemente del sistema nervioso; tan sólo las cápsulas suprarrenales se librarían de esta ley de autonomía endocrina. Extremando esta manera de ver, llegaríamos al resultado de considerar la rica inervación de los órganos endocrinos como completamente inútil; conclusión, a no dudar, excesivamente aventurada.

El acoplamiento, la interrelación entre todos los órganos que influyen sobre el metabolismo hidrocarbonado, está indudablemente realizado por sus conexiones nerviosas.

Hemos de conceder, y nuestras experiencias refuerzan esta opinión, que el conocimiento de las funciones neuroendocrinas es muy incompleto todavía. Tal vez sea ello debido a utilizar técnicas poco adecuadas, pero también debemos reconocer que existen hechos, como el señalado por Lewis y Magenta (32) y por Cannon, Mc. Iver y Bliss (33) sobre la

recuperación de la glucemia, consecutivamente a la hipoglucemia insulínica, en que la intervención del mecanismo nervioso y del adrenal se hallan estrechamente unidos.

Y aun simplificando algunas de estas acciones nerviosas hasta considerar que se reduzcan a modificaciones de la mecánica circulatoria en las glándulas, no podemos negar la influencia de las mismas sobre el funcionamiento de los órganos afectados.

Las investigaciones de Asher Flack y Rodt (34) sobre la influencia del sistema nervioso sobre la glándula tiroidea; las de Cannon y Smith (35), sobre la misma cuestión, y las de Corral (36), sobre la inervación endocrina del páncreas, parecen valiosos argumentos, entre otros, contrarios a la tesis general sustentada por Gley.

La relación entre la función glucogénica del hígado y el sistema nervioso fué puesta de manifiesto por primera vez por Cl. Bernard con su clásica experiencia. La picadura del cuarto ventrículo, en un punto vecino de los núcleos de origen del octavo y décimo pares, produce hiperglucemia y poliuria que desaparecen al cabo de unas horas. También contribuyó Cl. Bernard a esclarecer el trayecto que sigue esta excitación: la sección de ambos vagos no evita los efectos de la picadura, pero la sección de la medula entre los orígenes del esplácnico y del frénico, evita su efecto hiperglucemiante. Eckhard (37) demostró que la doble esplancnicotomía suprime los efectos glucosúricos de la picadura.

Estos experimentos fueron interpretados por casi todos los fisiólogos de su tiempo, como debidos a una acción vasomotora de los esplácnicos sobre el hígado. Morat y Dufour (38) la explicaban por la coexistencia, con las fibras vasomotoras del esplácnico, de fibras secretoras que, actuando sobre la célula hepática, determinarían un desdoblamiento de glucógeno, gracias a una acción enzimática liberada por la excitación de dichas fibras.

A conclusiones análogas han llegado Lepine (39) y A. y E. Cavazzani (40). Los Cavazzani dicen haber observado modificaciones histológicas de las células hepáticas y aumento del azúcar en las venas suprahepáticas a consecuencia de la excitación del plexo celíaco, resultados confirmados por las experiencias de Macleod y Pearce (41). Se ha buscado repetidamente el mecanismo de esta acción glucogenolítica. Cl. Bernard, años después (1877) de sus primeras experiencias, admitió la existencia del fermento glucogenolítico, elaborado por la célula hepática, acción entrevista por Morat y Dufour, y cuya existencia ha demostrado Scaffidi (42), hallando en el hígado una amilasa activa, que no es destruída por la intoxicación de la célula hepática con el fósforo y cuya acción desintegradora sobre el glucógeno es evidente.

No obstante los trabajos antes citados, la existencia de estas fibras

glucosecretoras del esplácnico, así como las halladas en el vago por Morat y Dufour, por los Cavazzani (43) y por Lepine, no lograron el asentimiento general, y la hipótesis de la acción vasomotora sobre el hígado fué la más admitida (Vulpian, Schiff, Eckhard). Algunos años después, los trabajos de Mayer (1906) cambiaron la interpretación del mecanismo de acción de la picadura. Y esto, unido al descubrimiento de Blum (1901) sobre la acción hiperglucemiante de la adrenalina, impuso la noción del importante papel de las suprarrenales en la regulación del metabolismo hidrocarbonado.

El mecanismo de la descarga adrenal hiperglucemiante por la picadura ocupó gran número de investigadores, y así Landau (44), Kahn (45), Kahn y Starkenstein (46), Borberg (47), Freund y Marchand (48), Biberfeld (49), Jarish (50) y Negrin (51) llegaron a resultados análogos en lo que se refiere a la positiva influencia del factor adrenal sobre la glucemia.

Los resultados de otros investigadores, como Wertheimer y Battez (52), Quinquaud (53), Stewart y Rogoff (54), Catan, Houssay y Mazzoco (55), parecen demostrar que la glucemia y la hiperglucemia por picadura pueden observarse, también, después de la adrenalectomía.

Trendelenburg (56) aboga por la acción de un doble mecanismo, adrenal y nervioso, predominando este último. Houssay (57) sostiene, también, que los fenómenos de picadura reconocen un doble origen adrenal y nervioso. Sobre esta cuestión, la controversia ha sido particularmente apasionada, pero la evidencia de la descarga suprarrenal por picadura queda definitivamente demostrada, ya por la influencia que esta descarga tiene sobre la glucemia, según hemos indicado más arriba, como por otros efectos atribuibles a la substancia adrenal; aceleración, corazón desnervado, Cannon y Rapport (58), Carrasco Formiguera (59); pata desnervada, von Anrep (60); presión arterial, Negrin (61), Cervera (62), Negrin y Hernández Guerra (63), Cervera y Houssay (64), etc., etcétera, siendo particularmente interesantes las experiencias hechas con la técnica de la anastomosis suprarrenoyugular por Tournade y Chabrol (65) por Houssay y sus colaboradores, y que han sido la brillante confirmación de la realidad de las descargas adrenales y de sus efectos fisiológicos.

Efectos diabéticos semejantes a los de la picadura se han obtenido por la excitación del cabo periférico de los esplácnicos y por excitación del plexo hepático por Christie, Pearce y Macleod (66), manteniendo las glándulas suprarrenales íntegras; pero estos efectos dejan de observarse si se extirpan previamente éstas o se excitan los esplácnicos después de desnervar el pedículo hepático (Macleod y Pearce). Stewart y Rogoff (67) han criticado estas experiencias por poco demostrativas, pero Macleod concluye de sus observaciones que el control nervioso sobre

el hígado necesita, para hacerse eficaz, de una cierta concentración de adrenalina, la cual actuaría sensibilizando las terminaciones simpáticas del hígado. Lo que a nuestro entender podría objetarse a los fisiólogos de Toronto es que los resultados obtenidos en los experimentos agudos que ellos realizaban (30 minutos después de la adrenalectomía) podrían hallarse enmascarados por el trastorno que la adrenalectomía, así realizada, tiene sobre la glucemia.

La posibilidad de otras vías nerviosas eferentes, a efector hepático, no ha sido tan claramente demostrada como la esplácnica. Buscando estas vías, Cl. Bernard (27) seccionó los nervios vagos en el cuello, observando trastornos en la glucogenia hepática; trastornos que evitaba al practicar la sección de los mismos en el abdomen. Al excitar el cabo periférico de estos nervios, no observó alteración notable de la glucemia, pero al llevar la excitación sobre la porción central de los mismos, vió producirse un aumento de la glucemia y glucosuria; de lo que dedujo que la glucogenia se hallaba gobernada por acciones reflejas que, procedentes de la superficie de los pulmones, eran transmitidas por los nervios vagos a los centros bulbares glucorreguladores.

Las observaciones posteriores de Schiff (68) y de Laffont (69) demuestran que la excitación del cabo central de otros nervios sensitivos (ciático, raíces posteriores, depresor, etc.) podían desarrollar efectos hiperglucemiantes semejantes al observado por la excitación del cabo central de los vagos; hiperglucemia refleja que puede también reconocer otros orígenes; excitaciones tróficas por hambre local, y cuya vía eferente sería la misma seguida por el estímulo «picadura».

Morat y Dufour (38), en perros curarizados, a los que excitaban el cabo periférico del vago seccionado en el cuello, observan unas veces una fuerte hiperglucemia y otras una hipoglucemia, de lo que dedujeron que en el vago había dos clases de fibras antagonistas, unas excitadoras de la glucogenolisis y otras que inhibirían esta función. Según estos autores, la excitación del cabo periférico del vago actúa, en general, deprimiendo la glucogenolisis, si antes de excitar el vago se han seccionado los espláncnicos. Esta acción glucoinhibitoria persiste a pesar de la extirpación del páncreas, por lo que creen que se trata de una acción directa sobre el hígado.

Lepine, trabajando en perros no curarizados, a los que excitaba el cabo periférico del vago izquierdo, observa un incremento de la glucemia en la sangre arterial.

Eiger (70), Rossi y Rongato (71) hablan de una acción inhibitoria directa sobre el hígado por excitación vagal. Cavazzani y Finzi (43) sostienen, por el contrario, que la excitación del cabo periférico del vago determina un aumento de la glucemia en la vena suprahepática.

Kauffmann (30) sostiene que la desnervación total del hígado no afecta la regulación de la glucemia en los animales diabéticos por pancreatectomía, aunque la hace descender siempre en los animales normales.

Las influencias nerviosas que pueden actuar sobre la actividad endocrina del páncreas han sido mucho menos exploradas y se confunden con las acciones nerviosas a efector hepático.

Cl. Bernard (23), previa desnervación del hígado y del páncreas, encuentra que la picadura no modifica la glucemia ni produce glucosuria.

Tirolloix (72) ve como la desnervación del páncreas no impide que la acción de éste sobre la glucogenia deje de ejercerse. Allen (73), más recientemente, llega a análogas conclusiones.

Por otra parte Von Pal (74) descubre ramos espláncnicos vasodilatadores, que aumentarían, al ser excitados, la actividad endocrina del páncreas, resultando que armonizaría con los efectos hallados por Lepine y por Banting y Gairns (76), provocando reacciones vasomotrices por cambios de temperatura en la glándula. Corral (36), excitando los nervios vagos por debajo de los ramos cardíacos, previa desnervación del pedículo hepático, encuentra un descenso del azúcar sanguíneo que atribuye a una mayor actividad endocrina del páncreas.

Mac Cormick, Macleod y O'Brien (77), repitiendo las experiencias de Corral, ven en algunos experimentos un descenso de la glucemia, y, aunque en la mayor parte de sus observaciones los resultados fueron negativos, admiten la posibilidad de un control nervioso sobre la actividad endocrina de los islotes de Langerhans.

Britton (78), en gatos a los que extirpa la suprarrenal izquierda o secciona el espláncnico de este lado, estimula el pneumogástrico derecho durante una a tres horas, observando un descenso de la glucemia durante todo el tiempo de excitación. Este efecto deja de producirse cuando liga los vasos pancreáticos o cuando, en lugar de excitar el vago, excita los filetes simpáticos que van al páncreas. Este investigador no encuentra variaciones notables en los resultados cuando deja intactos los nervios del pedículo hepático o los secciona.

Clark (75) observa en el conejo que las drogas que estimulan el parasimpático producen un descenso del azúcar sanguíneo. La sección de los nervios vagos, especialmente el derecho, evita, en la mayoría de experiencias, el descenso de la glucemia.

En cuanto a los estímulos nerviosos que pueden afectar la secreción de adrenalina no haríamos más que repetir lo dicho sobre las vías eferentes que llevan las excitaciones liberadoras de glucosa al hígado.

Son particularmente interesantes las investigaciones de Houssay, Molinelli y Lewis (79) y las de Lewis y Magenta (32) que demuestran cómo las secciones nerviosas (esplancnicotomía, sección de las fibras del

pedículo hepático, sección de vagos y espláncnicos) aumentan la sensibilidad a la acción hipoglucemiante de la insulina por bloqueo de las excitaciones compensadoras que irían de los centros adrenalinosecretorios afectados por la hipoglucemia a los órganos efectores, que en este caso son el hígado y las suprarrenales, sensibilidad a la insulina que estaría disminuída al seccionar solamente los vagos.

Estos trabajos vienen a explicar el modo de liberarse las reservas hepáticas al descender la concentración de glucosa sanguínea, mecanismo que había preocupado a Pi Suñer (80) y a von Furth (81) y que había sido referido por ambos, en diferentes circunstancias, a desprendimientos por diferencias de concentración.

Por un mecanismo análogo al de la reacción adrenal consecutiva a la hipoglucemia, pero referido a la actividad endocrina del páncreas (¿insulina?), cabría explicar el hecho observado por Homans (82) y por Banting y Gairns. Estos autores observan, en perros normales a los que inyectan glucosa, primero aumento de la glucemia y luego descenso por debajo de lo normal, volviendo finalmente al nivel primitivo. Si repiten la experiencia en el mismo animal, previa extirpación del páncreas, no observan ni el efecto hipoglucemiante ni la vuelta al nivel normal.

Pi Suñer (80) ha dedicado especial atención al estudio de los mecanismos nerviosos de regulación glucémica. En sus trabajos sobre los reflejos tróficos glucemiantes por hambre local, explica éstos por la intervención de acciones nerviosas aferentes, que irían de la región bloqueada a los centros glucorreguladores y de aquí, por las vías nerviosas centrífugas descritas más arriba, a los órganos efectores.

Hemos expuesto, aunque someramente, los fundamentos experimentales sobre los que descansa la innegable influencia del sistema nervioso sobre la regulación de la glucemia, y cómo las vías eferentes del sistema nervioso autónomo desempeñan importante papel (nervios vagos y nervios espláncnicos). No obstante, creemos prematuro llegar definitivamente a las generalizaciones que han difundido Eppinger, Falta y Rüdinger sobre influencias antagónicas de la inervación vagosimpática que actuarían sobre los órganos glucorreguladores : modo de ver que no nos atrevemos a compartir de lleno, y no por falta de explicación lógica, y aun, en algunos puntos concretos, experimental, sino por su corte excesivamente esquemático, que no hay motivos suficientes para sostener. Pero esta actitud crítica creemos no debe ser extremada, ya que nos llevaría a un reprobable misoneísmo, tan perjudicial para el progreso del conocimiento científico como los entusiasmos excesivos y prematuros.

PLAN DE NUESTRO TRABAJO

Nosotros nos hemos propuesto averiguar el mecanismo de la hipoglucemia obtenida en nuestras primeras experiencias. Esto nos llevará a insistir sobre la vía eferente de los reflejos a efector hepático y pancreático, sin duda la menos conocida, valiéndonos para ello de la excitación directa del cabo periférico de los nervios vagos, de excitaciones asfícticas sobre los centros, previo bloqueo de la vía suprarrenohepática y de acciones farmacológicas de efecto reconocido como excitantes del sistema nervioso autónomo.

TÉCNICA SEGUIDA

Métodos empleados. — Uno de los principales inconvenientes de los métodos de determinación de la glucemia, usados en los experimentos clásicos, consistía en la considerable cantidad de sangre que se había de menester (unos 20 c. c.), lo cual condicionaba, por una parte, el número de determinaciones que se podían hacer, y por otra, enmascaraba los resultados experimentales.

La aparición de los métodos microquímicos y las modificaciones de que han sido objeto la mayor parte de ellos, han mejorado los instrumentos de investigación para poder atacar más a fondo todos los problemas relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono y poder fijar sus leyes fisiológicas, de cuya regulación sólo es una muestra la de esa sutilísima constante que llamamos glucemia.

El estudio del nivel glucémico representa un indiscutible progreso en el conocimiento del metabolismo de los hidratos de carbono, y aunque, como dice Macleod (83), sólo nos da un conocimiento fragmentario de éste, es el método más útil y sencillo de los empleados hasta ahora.

Entre los métodos microquímicos más usados actualmente en fisiología, mencionaremos, por su mayor difusión, los métodos de Bang en sus dos formas, antigua y moderna, el de Hagedorn-Hensen y el colorimétrico de Folin y Wu. En realidad se determina, con estos métodos, el poder reductor de la sangre, y aunque éste es debido principalmente a la glucosa, no es la única substancia reductora de las que pueden hallarse en la misma; si bien las otras substancias reductoras que podemos encontrar (ácido glucurónico, creatinina, disacáridos) están siempre en poca cantidad y sus variaciones no siguen las de la glucosa propiamente dicha.

Hemos empleado, principalmente, el método de Folin y Wu y el de Hagedorn-Jensen. Este último método da, según Corral (84), valores sensiblemente iguales a los métodos de Bang, y, según nuestra expe-

riencia, los valores obtenidos con el mismo son algo más bajos que los que proporciona el de Folin y Wu, resultados que concuerdan con los publicados por Host y Hatlehol (85), comparando los métodos de Hagedorn-Jensen y Bang con los colorimétricos de Benedict y Folin y Wu.

Aproximadamente, la primera mitad de nuestros experimentos fueron hechos utilizando el método de Folin y Wu, por ser el que teníamos mejor conocido y por la uniformidad en los valores de las dobles determinaciones, que en algunas experiencias fueron triples.

Después, aconsejados por la buena experiencia que distintos autores obtienen con el Hagedorn (Carrasco Formiguera y Corral, por citar sólo los nuestros), nos llevaron a utilizar este método asociado al de Folin, y últimamente empleamos sólo el Hagedorn, haciendo la desalbuminación de Folin por encontrarla más cómoda y darnos resultados más uniformes que con la desalbuminación con la sosa y el sulfato de zinc, propia del método original.

Los animales de experiencia empleados han sido especialmente perros y, en algunos experimentos, conejos.

Valor de la glucemia en el perro. — A este propósito hemos de citar la opinión de autores como Bang (86) que niegan se pueda hablar con exactitud del valor medio del azúcar sanguíneo del perro normal. Negrin (51) también considera el perro y el gato como animales de un valor glucémico muy lábil y poco recomendables, por lo tanto, para esta clase de experiencias. Pi Suñer, Carrasco Formiguera, Houssay, Corral y otros han utilizado, con mayor frecuencia, el perro como animal de experimentación. Oppler y Rona (87) dan, para la sangre del perro, valores que oscilan entre 1'02 y 0'73 por 1000; Macleod (6), entre 0'96 y 0'74, y Morgulis (88), entre 1'06 y 0'74. Estos valores concuerdan bastante con los nuestros.

Los perros que han servido para nuestras experiencias eran animales cuyo estado nutritivo, antes de entrar en el laboratorio, era, en general, bastante deficiente, por proceder de la recogida callejera; para obviar esta dificultad casi siempre, antes de experimentar en ellos, los dejábamos reponerse unos cuantos días, sometiéndolos luego a un día de ayuno antes de la experiencia.

En estas condiciones, nosotros concedemos valor a hiperglucemias superiores a 1'30 por 1000 si los valores iniciales eran entre 0'80 y 1 por 1000.

La hipoglucemia la consideramos como tal en valores por debajo de 0'70, siempre que, como hemos dicho, los valores iniciales oscilen alrededor de 1 por 1000.

Nuestra opinión, a este propósito, es de que el perro es un buen ani-

mal de experimentación para esta clase de investigaciones, siempre que se eviten las múltiples causas extrínsecas que pueden alterar su nivel glucémico.

FACTORES EXTRÍNSECOS QUE PUEDEN MODIFICAR LA GLUCEMIA

Anestesia. — La calidad de la anestesia empleada para inmovilizar nuestros animales debe elegirse con sumo cuidado, ya que muchos de los anestésicos que se utilizan hacen variar considerablemente el nivel glucémico. Pi Suñer y Carrasco Formiguera (89) han determinado que para esta clase de investigaciones la mejor anestesia es la que produce la cloralosa, siempre que ésta sea de buena calidad; y podemos decir que va siendo la más generalmente aceptada. En su administración tenemos que vigilar no sólo la calidad, sino también la perfecta dosificación, ya que la falta o el exceso pueden alterar sus buenos efectos. En toda anestesia cloralósica, que no se efectúe con normalidad, y afecte considerablemente la respiración de los animales de experiencia, debemos practicar un severo control glucémico antes de comenzar cualquier investigación consecutiva.

Recientemente Houssay, Molinelli y Lewis hacen notar que en los perros cloralosados la glucemia se estabiliza a la media hora y tiende a descender lentamente en las horas sucesivas.

Omitimos expresamente el consignar aquí la influencia hiperglucemiante de otros varios anestésicos de uso corriente del grupo del alcohol y de las series barbitúrica por no haberlos tenido que emplear; pero todos ellos alteran en grado variable la glucemia.

Temperatura. — Otro factor que hay que tener muy en cuenta es la temperatura ambiente, pues ha sido repetidamente comprobada la acción hiperglucemiante del frío por Bohm, Hoffmann, Lowit (90), Gaglio (91), Pi Suñer (92), Rubner (93), etc.

Hemorragia. — También hay que evitar durante las experiencias cualquier pérdida sanguínea de alguna importancia, ya que la hemorragia provoca una descarga glucogénica hiperglucemiante; Cl. Bernard (2), Nishi (98), etc.

Manipulaciones viscerales. — Las manipulaciones viscerales poco cuidadosas pueden también desencadenar reflejos a efector hepático que alteren el nivel de la glucosa de la sangre; lo mismo puede actuar la estimulación repetida de filetes sensitivos durante la vivisección.

Actividad muscular. Miedo. — También conviene evitar la agitación excesiva de los animales antes de la experiencia, ya que la resistencia muscular activa y el factor emotivo, en el perro y en el gato, pueden producir una elevación de la glucemia, según ha demostrado Cannon (95).

Nosotros hemos procurado evitar, en nuestras experiencias, todas estas causas de error; anestesiarnos a nuestros animales con cloralosa, bien comprobada, cuidando no se produzcan trastornos que puedan modificar el nivel glucémico normal. Como medida de seguridad realizamos siempre, antes de comenzar la experiencia propiamente dicha, varias determinaciones de glucemia.

EXPERIMENTOS DE GLUCEMIA Y DILUCIÓN SANGUÍNEA

Estudiando con Pi Suñer (96) la influencia de la dilución sanguínea sobre la glucemia, veíamos que en los animales, con su inervación supra-renal hepática íntegra, los valores de la glucosa sanguínea no descendían en la misma proporción que la cantidad de hemoglobina, sino que se mantenían en el nivel normal, con pocas variaciones, durante la experiencia, y alguna vez con una ligera tendencia hacia valores más altos. Durante la fase de reposición de la hemoglobina la glucemia continuaba sin modificarse (gráfica 1).

En otros experimentos se practicaba la dilución, previa sección de los espláncnicos (por vía torácica), y en éstos la glucemia se comportaba de muy otra manera, como puede apreciarse por las lecturas de los siguientes experimentos, I, II y III y de las gráficas 2, 3 y 4.

Experimento I

1-VII-1926. Perro de 10 kgr. Anestesia, 160 c. c. cloralosa.

	Glucemia	Hemoglobina
17 h. 10'	1. ^a toma	0'92 95
17 h. 30'	Sección espláncnicos vía torácica	
17 h. 45'	2. ^a toma	1'26 90
18 h.	3. ^a toma	1'05 91 resp. artificial
18 h. 15'	Dilución 700 c. c. Locke a 38 grados	
18 h. 16'	4. ^a toma	0'85 53
18 h. 30'	5. ^a toma	0'73 64
18 h. 45'	6. ^a toma	0'75 62
19 h. 15'	7. ^a toma	0'60 59
19 h. 45'	8. ^a toma	0'45 61
20 h. 15'	9. ^a toma	0'40 69 resp. artificial

Entre la 4.^a y la 5.^a toma se producen ligeros signos de asfixia al suspender la respiración artificial, por lo que, a partir de aquí, la respiración artificial se continúa hasta el fin de la experiencia.

Experimento II

6-VII-1926. Perro de 20 kgr. Anestesia, 200 c. c. cloralosa.

		Glucemia	Hemoglobina
17 h. 30'	1. ^a toma	0'85	100
17 h. 32'	Sección espláncnicos en el tórax		
17 h. 30'	2. ^a toma	0'75	100
18 h. 05'	3. ^a toma	0'75	103 resp. artificial
18 h. 06'	Dilución 1,500 c. c. de Locke a 38 grados		
18 h. 20'			
18 h. 21'	4. ^a toma	0'70	56
18 h. 36'	5. ^a toma	0'62	60
18 h. 50'	6. ^a toma	0'66	60 resp. normal
19 h. 15'	7. ^a toma	0'60	71
19 h. 45'	8. ^a toma	0'49	75
20 h. 15'	9. ^a toma	0'43	90
20 h. 45'	10. ^a toma	0'39	91

Experimento III

6-VII-1926. Perra de 10 kgr. Anestesia, 120 c. c. cloralosa.

		Glucemia	Hemoglobina
17 h. 30'	1. ^a toma	1'27	100
17 h. 50'	Sección espláncnicos vía torácica		
18 h. 10'	2. ^a toma	1'12	105 resp. artificial
18 h. 30'	3. ^a toma	1	98
18 h. 35' a 18 h. 45'	Dilución 800 c. c. líquido de Locke a 38 grados		
18 h. 46'	4. ^a toma	0,75	50
19 h.	5. ^a toma	0'90	56
19 h. 30'	Excitación vagos (cabo periférico), tres excitaciones de 15 segundos en 2 minutos de intervalo		
19 h. 45'	6. ^a toma	0'90	65 resp. normal
20 h.	7. ^a toma	0'93	60
20 h. 15'	8. ^a toma	0'90	70
20 h. 45'	9. ^a toma	0'73	78
21 h.	10. ^a toma	0'65	85

En el experimento I la hipoglucemia se hace evidente a partir de la 7.^a toma de sangre, y después de haberse producido, entre la 4.^a y 5.^a toma, signos de asfixia al suspender la respiración artificial, la que continuamos practicando para evitar la pérdida del experimento.

Esta hipoglucemia podría considerarse desprovista de valor, ya que Macleod ha demostrado la influencia depresiva de la ventilación pulmonar sobre el nivel glucémico. Pero el mismo hecho hemos visto repetido en otros experimentos (II y III), en que no podía invocarse el mecanismo de la hiperpnea antes indicado.

Era necesario buscar otras explicaciones a este hecho.

¿Las hipoglucemias observadas, podrían ser atribuidas a la sección de los espláncnicos, por alteración del mecanismo nervioso glucorregulador?