

ARS MEDICA

FEBRERO 1928

AÑO IV — NÚM. 32

VALOR TERAPÉUTICO DE LAS INYECCIONES ENDOVENOSAS DE SOLUCIONES HIPERTÓNICAS EN NEUROPSIQUIATRÍA ⁽¹⁾

por el Doctor
E. MIRA LÓPEZ
de Barcelona

La aplicación terapéutica de las soluciones hipertónicas era demasiado reciente para que se hubiesen agotado todas sus posibilidades. Así lo supusimos, cuando menos, nosotros, al decidirnos—hace aproximadamente un año—a estudiar los beneficios que con su empleo sistemático podían obtenerse en todos los trastornos funcionales del sistema neuropsíquico, siempre y cuando cupiese sospechar en ellos un fondo tóxico (exo o endógeno) o psicocoloidoclásico (PASCAL).

Los resultados obtenidos en un total de 89 enfermos son lo suficientemente halagüeños para que nos creamos autorizados a afirmar que nos hallamos ante un nuevo recurso terapéutico que debe ser definitivamente incorporado, con todos los honores que merece, en el campo neuropsiquiátrico. Y por ello nos parece que la exposición de la técnica y de las indicaciones de la hipertonzación endovenosa de los neurópatas y psicópatas funcionales puede constituir una aportación original y experimental digna de ser tomada en consideración.

De acuerdo con esta idea vamos a exponer brevemente: 1.º Cuales han sido los fundamentos apriorísticos de nuestra investigación; 2.º Como la hemos llevado a cabo hasta la fecha; 3.º Qué hemos observado.

a) *Fundamentos apriorísticos del empleo sistemático de la hipertonzación endovenosa en las neurosis y psicosis funcionales.*

La acción fisiológica de las soluciones hipertónicas inyectadas en el líquido sanguíneo es netamente hipertensiva, eliminadora y antitóxica, puesto que aquellas provocan la movilización de las reservas líquidas de los plasmas intersticiales para restablecer el equilibrio osmótico, bruscamente turbado por su presencia. Por esto FLEIG señaló ya en 1907 la utilidad de su empleo en las infecciones graves (tifoidea, pneumonia, etc), en las que ocasionan una verdadera deshidratación orgánica que se traduce en una abundantísima diuresis y diaforesis (1). Posteriormente varios autores, entre ellos WEED, MC KIBBEN (1919, creadores del método), FOLEY, LERICHE, WERTHEIMER, CUSHING, SACHS, BELCHER, EBAUGH-STEVENSON, HUGHSON, FAY, PEET, HOWE,

etc., han demostrado plenamente que la inyección endovenosa de las soluciones hipertónicas produce un descenso de la tensión intracraneal del líquido céfalo-raquídeo enteramente comparable al que se consigue con una punción lumbar. Por ello han preconizado el empleo de dichas inyecciones para combatir todos los síndromes de hipertensión craneal resultantes de traumas, de tumores o de procesos inflamatorios y exudativos de las meninges. (2-7).

Teniendo en cuenta estos hechos se nos ocurrió pensar que el empleo sistemático del lavado céfalo-raquídeo, conseguido mediante la práctica seriada de la hipertonzación endovenosa tenía que favorecer notablemente la eliminación de las toxinas resultantes del disfuncionalismo cerebro-espinal, a la vez que prevendría la fijación en el cerebro de las noxas circulatorias, emanadas de cualquier otro punto del organismo (el hígado o el intestino, por ejemplo). Así, todas las perturbaciones neuropsíquicas resultantes de—o traducibles en—una intoxicación exo o endógena del eje encéfalomedular deberían beneficiarse de un tal tratamiento; hecho, este, que confirmaría de otra parte la validez de la teoría de von MONAKOW, acerca del papel que la permeabilidad de los plexos coroideos desempeña en la producción de los más variados síndromes neuropsiquiátricos (sin excluir la esquizofrenia y la epilepsia).

b) *Plan de la investigación; técnica y protocolo experimental.*

Decidimos acudir al tratamiento sistemático y exclusivo de cuantos enfermos afectos de neurastenia, histeria, psicastenia, aporioneurosis, melancolía, manía, esquizofrenia, parafrenia (delirio alucinatorio crónico), amencia, epilepsia, corea y toxicomanía (alcohólica, cocaínica, morfínica, etc) cayesen en nuestras manos y fuesen susceptibles de ser inyectados por la vía endovenosa. Hoy poseemos un total de 89 casos (62 mujeres y 27 hombres) tratados con un total de 353 inyecciones, que se distribuyen así:

Diagnóstico clínico	Número de casos	Número de inyecciones	
Neurastenia.	Postinfecciosa	2	7
	Por dismetabolismo adquirido	6	23
	Constitucional	3	14
Histeria	de fijación	5	11
	de conversión	9	38
Psicastenia	ansiosa	3	21
	Pura	2	5
Neurosis de angustia	Compulsiva	11	46
	Por insatisfacción sexual	8	35
Melancolía	Por desequilibrio endocrino vegetat. primit.	2	7
	Esencial	1	3
Manía	Involutiva	5	21
	Sintomática	1	2
	Típica (loc. man. dep.).	2	3

(1) Trabajo premiado en el Concurso ARS MEDICA. 1928.

Diagnóstico clínico	Número de casos	Número de inyecciones	
Esquizofrenia.	Paranoide	1	2
	Hebrefrenocatón	12	58
Amencia		1	3
Epilepsia (esencial)		7	29
Corea (de SYDENHAM)		2	9
Toxicomanía	Morfínica	4	11
	Cocaínica	2	5

Las soluciones empleadas, la dosis y el número de inyecciones que con ellas hemos practicado, han variado notablemente según los casos. A continuación puede verse el conjunto de su distribución:

Nombre y concentración de las soluciones	N.º de casos en que han sido utilizadas	Cantidad máxima por inyección	N.º total de inyecciones realizadas
Solución de ClNa al 20 por mil	5	20cc.	9
Solución de ClNa al 40 por mil	1	20cc.	1
Solución de SO ₄ Na ₂ al 0%	2	15cc.	7
Solución de Cl ₂ Mg al 15%	1	20cc.	2
Solución de bicarbonato sódico al 40%	11	40cc.	31
Solución de glucosa al 20%	19	25cc.	56
Solución de glucosa al 30%	53	20cc.	185
Solución de glucosa al 40%	19	15cc.	41
Solución de glucosa al 50%	10	10cc.	18

Técnica de las inyecciones: No vamos a describir, como es natural, la técnica de las inyecciones, sino a dar los principios generales que hemos seguido para la aplicación de este método. Helos aquí:

1.º Solamente hemos inyectado a los enfermos cuya tensión máxima (no tomada en el momento de la inyección sino en estado de reposo y tranquilidad) era superior a 12 cms de Hg y su tensión diferencial superior o igual a 4 cms de Hg (comprobado por el método auscultatorio, con el esfigmotosífono de BOULITTE).

2.º Hemos hecho penetrar siempre la inyección muy lentamente, aspirando un poco de sangre en la jeringa, a cada nuevo cc. inyectado (no sólo para comprobar que nos hallábamos en el interior de la vena sino para permitir una mejor difusión de la solución hipertónica en la sangre). En ningún caso ha durado menos de tres minutos la penetración del líquido inyectado.

3.º Hemos dado todas las inyecciones en horas distanciadas de las comidas, es decir, estando el enfermo con el estómago prácticamente vacío. Hemos hecho guardar cama al paciente un minimum de 4 horas después de la inyección. (Los intervalos de reposo han variado entre 2 y 7 días).

4.º Hemos hecho registrar del modo más minucioso posible los fenómenos reaccionales o las modificaciones sintomatológicas observadas (observación cuidadosa de la temperatura, pulso, tensión, respiraciones, cantidad y calidad de orina, etc.).

5.º Nos hemos abstenido lo más posible de intervenir con recursos medicamentosos (sintomáticos o específicos-causales) durante el curso del tratamiento por las soluciones hipertónicas. Únicamente en 4 casos de shock intenso hemos dado (entre las

2 y las 12 horas después de la inyección) cloruro de calcio (al 10 %, MERCK) y adrenalina (al 1 por mil, de PARKE DAVIS) por las vías endovenosas y paravertebral respectivamente.

Protocolo experimental. Bien se adivina que dada la extensión previamente marcada a este trabajo no podemos exponer aquí las 89 historias clínicas de los enfermos tratados. Nos limitaremos, pues, a sintetizar los hechos inmediatamente observados tras de las inyecciones y los efectos terapéuticos proporcionados por su empleo.

a) *Fenómenos reaccionales inmediatos.*—Solamente 58 de las 353 inyecciones que hemos practicado no han sido seguidas de fenómenos reaccionales.

Las alteraciones que hemos observado después de las 295 restantes han sido siempre debidas a un *shock hemoclásico* más o menos evidente. He aquí los síntomas principales que han sido registrados:

Alteraciones térmicas.—La más frecuente ha sido la hipertermia, variable entre 0,4 y 5.º, que se ha presentado en el 60 % de los casos. Generalmente la invasión febril ha sido brusca y ha comenzado por calofríos, al cabo de una o dos horas después de la inyección, alcanzando rápidamente su acmé y descendiendo luego lentamente, hasta desaparecer por completo entre las 6 y las 48 horas siguientes. Esta reacción hipertérmica parece ser independiente de la edad y sexo de los pacientes y, también, de la clase y dosis de la solución inyectada. En cambio, ofrece una cierta relación con el síndrome clínico pre-existente, y así, podemos decir que ha sido casi constante en los casos de histeria (se ha presentado 64 veces en un total de 70 inyecciones) mientras que sólo por excepción ha sido observada en los epilépticos (3 veces en un total de 29 inyecciones); claros es, no obstante, que el escaso número de enfermos tratados no nos autoriza para dar a estos hechos un carácter definitivo de generalidad (pues podría tratarse de una fortuita coincidencia).

Una particularidad de esta hipertermia consiste en que obedece más rápidamente a los efectos de la medicación anti-chocante (pase el vocablo) que a la acción de los antipiréticos ordinarios; así, en un enfermo que se encontraba a 40'6º a las 5 horas de la inyección hipertónica de glucosa, bastó un inyectable de cloruro cálcico MERCK para hacer descender la temperatura a 37'7 al cabo de media hora y a 36'6 al cabo de una hora; en cambio, en otro paciente y en una enferma en los que—por no haber sido factible nuestra intervención—fueron aplicados los antitérmicos corrientes (aspirina, piramidón, envolturas húmedas, etc.) la temperatura persistió por encima de 40º durante varias horas, cediendo después con mucha mayor lentitud.

En dos enfermos hemos tenido ocasión de comprobar un fenómeno más raro: una *hipotermia* pasajera, pero intensa. En el primer caso el descenso térmico se inició en seguida, llegando la temperatura a 35'9º al cabo de 45 minutos de la inyección (15 cc. de sol. bicarbonatada al 40 por mil) al mismo tiempo que se instalaba una bradipnea (9 respiraciones por minuto) y una bradicardia relativa (70 pul-

saciones, siendo lo normal en el paciente 80). Este enfermo, catatónico inveterado, tenía notables variaciones en su grado de acidez urinaria (independientemente de su alimentación) y tomó la inyección hallándose en un ligero grado de acidosis y acetone-mia por autofagia; de todos modos no cabe atribuir el descenso térmico observado a un reflejo circulatorio (lipotimia). En cuanto al segundo caso, más evidente, la hipotermia se presentó en la paciente (psicasténica pura) al cabo de 2 horas de la inyección. «Se quedó fría como el mármol»—nos dijeron sus familiares—la pusimos el termómetro y no llegaba apenas a los 35°, a pesar de lo cual afirmaba que se encontraba mejor que antes (pues había desaparecido una violenta cefalalgia consecutiva a la inyección de 20 cc. de solución glucosada al 30 por ciento).

De un modo general puede decirse que los enfermos que han presentado alteraciones térmicas más evidentes han sido también los que más beneficios han obtenido con este recurso terapéutico. (Más adelante veremos como debe interpretarse esta coincidencia).

Alteraciones circulatorias.—En el 96 % de los casos en que nos ha sido posible seguir el curso de la tensión arterial después de la inyección hemos comprobado un aumento inicial absoluto de la misma, que ha llegado en ocasiones a un valor de 5 cms. de Hg. Las inyecciones de cloruro sódico en solución hipertónica son las que parecen tener un efecto hipertensivo más inmediato y evidente; las inyecciones de sulfato sódico, en cambio, son las que en menor grado lo poseen.

Dejando aparte este efecto, pasajero, puede decirse que no hemos observado en nuestros pacientes otras perturbaciones circulatorias más que las resultantes directamente de la hipertermia, de los vómitos, o de otros fenómenos reaccionales provocados por la inyección. En ningún caso hemos tenido que intervenir por lipotimias o por signos de malestar cardíaco autónomo, y este es un hecho de suma importancia, pues fundamenta la inocuidad del método (a condición—claro es—de seguir la técnica que antes hemos expuesto).

Alteraciones respiratorias.—No hemos observado cambios dignos de mención en este aspecto; en todo caso la respiración ha seguido *pari pasu* la marcha de las restantes funciones vitales del organismo.

Alteraciones ex y secretorias. a/. Orina.—La regla ha sido el aumento de la diuresis que ha alcanzado en 5 casos cifras superiores a los 4 litros en las 24 horas siguientes a la inyección. Consecutivamente a 2 inyecciones de cloruro sódico al 20 por mil observamos una retención urinaria inicial, seguida de diuresis secundaria al cabo de 30 horas, con fenómenos de congestión renal (dolores lumbares intenso, edema subpalpebral, etc). Estos mismos signos se presentaron tras de la única inyección que hemos dado de cloruro sódico al 40 por mil, observándose entonces también una albuminuria discreta (3 por mil) que disminuyó lentamente para desaparecer al cabo de unas tres semanas.

El grado de acidez urinaria desciende notable-

mente con las inyecciones hipertónicas, especialmente con las de bicarbonato sódico. Con las soluciones glucosadas hemos comprobado solamente la glucosuria en 31 casos de los 72 que fueron inyectados; dicho síntoma ha sido fugaz y siempre ha cedido antes de las 48 horas.

b) Sudor.—En líneas generales la diaforesis postinyeccional ha sido observada coexistiendo con la hipertermia y en directa relación de intensidad con ésta. No obstante, en 4 casos ha sido observada una sudoración profusa, no acompañada de hipertermia, tras la inyección de la solución glucosada al 50 %. La diaforesis llega a veces a ser tan notable que precisa cambiar varias veces de ropa al enfermo y a su cama.

c) Heces.—306 de las 353 inyecciones realizadas han sido seguidas de una diarrea, bien tolerada. Las deposiciones, casi siempre pastosas o semilíquidas han sido eliminadas sin molestia, excepto en 6 casos en los que la diarrea adquirió un marcado carácter de putrefacción y fué acompañada de dolores cólicos. Dato curioso: uno de los epilépticos inyectados, afecto de estreñimiento pertinaz, ha visto corregirse éste después de dicha diarrea; en la actualidad lleva 7 meses y medio sin crisis comiciales y deponiendo con perfecta normalidad.

d) Vómitos.—Únicamente 5 veces en 3 casos (de hebefrenocatatonía, aporioneurosis e histeria de conversión) se han presentado vómitos, coincidiendo con otros fenómenos de intolerancia nerviosa (cefalalgia intensa, sensación general de tirantez y malestar, hiperreflectividad, etc). El reposo absoluto en decúbito supino, con la cabeza en posición declive, bastó para suprimir rápidamente esta molestia.

e) Saliva.—La mayor parte de los pacientes acusan después de la inyección sequedad de boca y sensación de sed, más o menos intensa. Ni que decir tiene que nunca hemos consentido que la satisficiesen a su gusto; todo lo más les hemos permitido tomar alguna pastilla de menta, para favorecer la salivación.

Alteraciones nerviosas.—Han resultado menos frecuentes de lo que podía esperarse (se han presentado únicamente después de 63 inyecciones, o sea en un 18 % escaso del total de las mismas). La más constante ha sido la *cefalalgia* que ha revestido preferentemente el tipo de cefalea occipital, con sensación de peso y tirantez en la nuca. Alguna vez se ha presentado en forma de casco o bajo la forma frontal; por término medio ha durado 3 ó 4 horas, pero en dos casos persistió durante 4 días, aunque conviene hacer constar que ello fué seguramente debido a que los pacientes no quisieron seguir el tratamiento que les indiqué como más efectivo, o sea: guardar reposo en cama, con los pies más altos que la cabeza. En uno de estos casos la inyección de 20 cc. de agua destilada, hecha al comenzar el 5.º día de cefalea, bastó para hacer desaparecer ésta rápidamente.

En orden de frecuencia han seguido las *parestias* de todo género (sensaciones de hormigueo, de endolorimiento, de picazón, de escozor en el cuerpo y extremidades, sensación de vacío en la cabe-

za, etc.) y la *astenia*, consecutiva sobre todo a las manifestaciones reaccionales más inmediatas (fenómenos de choque). En 2 casos hemos visto presentarse convulsiones pasajeras (por hipotensión aguda). Finalmente, en un caso hemos registrado la aparición de fenómenos de espasmo vascular y muscular que, por su rareza, merecen ser brevemente reseñados: se trataba de una enferma A. J., casada, de 45 años de edad, afecta de melancolía involutiva. El buen estado orgánico de la paciente y el fracaso anterior de la medicación clásica nos autorizaron a emprender el tratamiento con las soluciones hipertónicas. Dimos la 1.ª inyección endovenosa, de 15 cc. de solución glucosada al 30 % que fué perfectamente bien tolerada; a los 3 días repetimos la inyección, sin novedad; 3 días después damos 20 cc. de solución glucosada al 40 % y a los pocos minutos la enferma se torna intensamente pálida, a la vez que aqueja fuertes calambres en las extremidades inferiores. La exploramos y con gran sorpresa nuestra percibimos una contractura generalizada de las mismas, que engendra en ellas una absoluta impotencia funcional de naturaleza espasmódica, coincidiendo con la molestísima sensación de «agarrotamiento» que aqueja la paciente. Intentamos el masaje, que no hace más que exagerar el síntoma, y, en vista de ello, prescribimos una envoltura húmeda muy caliente, mientras administramos una doble inyección de solución adrenalínica (0,5 cc. por la vía hipodérmica) y de cloruro cálcico (5 cc. por la vía endovenosa). Al minuto, cual si se tratase de una reacción de HERXHELMER, se vence el espasmo vascular y muscular, la cara se torna de pálida en vultuosa, la enferma se queja de un calor insoportable, pero mueve ya perfectamente las piernas. Durante dos días se queja de dolorimiento y de falta de fuerzas; después, nada.

Alteraciones psíquicas.—La reacción psíquica a los efectos inmediatos de las inyecciones ha correspondido, claro es, a la actitud psíquica anterior del enfermo; así ha sido de naturaleza angustiosa en los aporioneuróticos, depresiva en los psicasténicos y melancólicos, indiferente en los esquizofrénicos, etc.. De todos modos hay que señalar que el síntoma predominante ha sido el miedo, es decir: la sensación de enfermedad y el temor de un peligro vital en los casos—afortunadamente raros (4 en total)—de choque intenso; bajo su influencia se han producido en dos casos de aporioneurosis confesiones de carácter íntimo que probablemente no habríamos recogido con los medios usuales de exploración y que sirvieron para poder dominar la verdadera causa del trastorno que deseábamos combatir.

b). Efectos terapéuticos conseguidos

En ningún caso hemos registrado un empeoramiento. En 26 casos puede decirse que el método fué absolutamente inefectivo. En 35 produjo una mejoría sintomática. En 16 se consiguió una curación parcial. En los 12 restantes puede hablarse,

hasta ahora, de una curación completa. Veamos como se distribuyen estos resultados de acuerdo con el diagnóstico clínico de los casos tratados:

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	Resultados obtenidos con la hipertonzación endov.			
	Nulos	Mejoría sin om.	Curación parc.	Curación co. pl.
Neurast. post-infecc.				2
Neurast. por dismetab. end.	2	4		
Neurast. constitucional.	1	2		
Histeria de fijación		3	2	
Histeria de conversión		2	3	4
Histeria ansiosa			3	
Psicastenia pura	1	1		
Psicastenia compulsiva		8	2	1
Neurosis de angustia por insatisfacción sexual	7	1		
Aporioneurosis por deseq. endocrino-veget. prim.			2	
Melancolía esencial		1		
Melancolía involutiva	1	2	2	
Manía sintomática	1			
Manía típica (loc. man. d.)		2		
Esquizofrenia paranoide	1			
Esquiz. hebef. cataton.	7	2	2	1
Amencia.				1
Epilepsia esencial	2	4		1
Corea de SYDENHAM	1			1
Morfínomanía.	1	2		1
Cocainomanía.	1	1		
TOTALES	26	35	16	12

Entendemos por curación parcial — como fácilmente se adivina — la desaparición absoluta de un grupo de síntomas morbosos, permaneciendo inalterados o solamente mejorados los restantes; en cambio la curación completa supone la vuelta al estado de normalidad, aun cuando no podemos afirmar que ella sea *definitiva*. Bajo estas condiciones es indudable que los efectos conseguidos en nuestros pacientes merecen ser tenidos en cuenta y alientan para proseguir los ensayos del método, aun cuando marcan ya algunas diferencias respecto a su efectividad en los diversos síndromes neuropsiquiátricos en que ha sido ensayado.

Así, puede afirmarse que los estados morbosos que más han beneficiado con su empleo han sido, por orden de más a menos:

- la neurastenia de base tóxica exógena (neurast. post-infecciosa).
- la histeria de conversión
- la histeria de fijación
- la histeria ansiosa
- la neurosis psicasténico-compulsiva
- la melancolía involutiva (no esencial)
- la neurosis angustiosa de base no sexual (endoc. veget. adq.)

La hipertonzación ha proporcionado asimismo éxitos brillantes, pero aislados, en:

- la amencia
- la esquizofrenia hebefrenocatatótica
- la epilepsia esencial
- la corea de SYDENHAM
- la morfínomanía

En cambio se ha mostrado casi inefectiva en nuestros casos de:

- Neurastenia por dismetabolismo endógeno
- Neurastenia constitucional
- Melancolía esencial
- Manía (sintomática y típica)
- Esquizofrenia paranoide
- Cocainomanía

¿Cómo pueden sintetizarse estos resultados? A nuestro entender, diciendo que la hipertonzación endovenosa es principalmente efectiva cuando se aplica a combatir los trastornos neuropsíquicos o neuroendocrinos de causa primitiva *exógena* (psíquica, tóxica o infecciosa); en cambio ha dado efectos contradictorios e inconstantes cuando la causa ha sido primitivamente *endógena* (constitucional o distrófica). Las aparentes contradicciones que a esta afirmación ofrecen, por ejemplo, los casos de cocainomanía y de manía sintomática se explican teniendo en cuenta el exiguo número de observaciones que con ellos hemos realizado.

c). Deducciones clínicas y terapéuticas

Aun cuando la forzada limitación especial de este trabajo nos ha impedido la exposición detallada de los hechos observados y nos veda también toda elucubración etiopatogénica un poco amplia, es lógico y natural que antes de darlo por terminado tratemos de entresacar algunas deducciones que, a modo de conclusiones provisionales, sirvan para poner de relieve su verdadero alcance. Veamos cuales pueden ser estas:

En primer lugar, nuestra experiencia ha confirmado las ideas que PASCAL y DAVESNE exponen en su reciente monografía (8) acerca de lo que ellos llaman *psicocoloidoclasia*: las psiconeurosis y los trastornos mentales funcionales de toda índole tienen siempre una base emocional susceptible de mejorarse o corregirse mediante la terapéutica por el choc. Todos los casos que hemos conseguido curar o mejorar con la hipertonzación endovenosa han exhibido evidentemente fenómenos de choque, (que han sido ya descritos en el lugar correspondiente). Es más, puede decirse que en cada caso el fin de la acción terapéutica de las soluciones hipertónicas se ha marcado por la desaparición de tales fenómenos reaccionales.

En segundo término, nos parece que los efectos terapéuticos conseguidos con la hipertonzación endovenosa son también debidos a su acción desintoxicante directa, ya que aquella produce un verdadero arrastre de toxinas del líquido céfalo-raquí-

deo a la sangre. En igualdad de condiciones la acción desintoxicante se marca preferentemente cuando se emplea la solución glucosada o la de sulfato sódico, quizás por el aumento natural de las combustiones que produce la primera y por la acción hepatoestimulatriz que ejerce la segunda. La orina, el sudor y las heces son, sin duda, los vehículos principales de la corriente eliminadora.

En las psiconeurosis es posible que intervengan, además, como factores coadyuvantes para los éxitos observados: la sugestión y el deseo de sustraerse cuanto antes a una medicación que (como la faradización dolorosa de TINEL o las duchas de agua fría a presión, de HEINER) provoca reales molestias al enfermo.

Terceramente, es posible que la mejoría observada sea debida en algunas ocasiones al descenso de la tensión céfalo-raquídea que según las completas y documentadas observaciones de A. BOTHELO se encontraría aumentada en un gran número de dolencias neuropsíquicas. Especialmente las sensaciones cefálicas anormales (dolores y parestesias de todo género) son susceptibles de desaparecer con la hipertonzación.

Como resumen de lo expuesto podemos, pues, afirmar que: «el empleo de las inyecciones endovenosas de soluciones hipertónicas de glucosa, sulfato sódico, cloruro magnésico y bicarbonato sódico — con arreglo a la técnica que hemos descrito — es susceptible de curar o mejorar un gran número de estados morbosos neuropsíquicos, singularmente de naturaleza funcional, en virtud de una triple acción de: choc, desintoxicación y descompresión céfalo-raquídea, a la que se unen en ciertos casos los efectos de la sugestión y del aumento general del tono y las defensas, psíquicas y orgánicas.» «En su virtud creemos que la hipertonzación endovenosa debe reclamar un puesto de vanguardia en la terapia neuropsiquiátrica efectiva.

BIBLIOGRAFIA CITADA

- FLEIG.—Valeur diurétique comparée du serum artificiel et des solutions de sucre isotonique ou paraisotonique. *Compt. Rend. de la Soc. de Biologie*. 1907. T. LXXIII.
- AYCOCK.—Cerebrospinal fluid pressure. Effects of different concentrations. *Archives of Neurol. and Psychiatry*. N.º 3, Sept. 1925.
- J. VIDAL.—El líquido céfalo-raquídeo y su relación con la eliminación urinaria. *Arch. de Med. Cirug. y Espec.* Julio 1924.
- FAY.—The effects of hypertonic saline solutions. *J. of the Americ. Med. Assoc.* N.º 91. Mayo 1925. (Ed. esp.).
- H. HOWE.—Reduction of normal cerebrospinal pressure by intravenous administration of hypertonic solutions. *Arch. of Neurol. a. Psych.* N.º 3, septb. 1925.
- MAX M. PEET.—The advantages of glycosol. for the treat. of the cerebr. comp. *Journ. of the Americ. Med. Assoc.* N.º 102, julio 1925.
- WERTHEIMER.—Behandlung v. hypert. bei endov. einspritz. von hypert. flüssigkeiten. *Therap. der Gegenwart* Bd. 2, Heft 5. 1924.
- C. PASCAL.—Traitement des malad. mentales par les chocs (en colab. con J. DAVESNE). Masson ed. Paris, 1926.
- A. J. BOTHELO.—Pressão do Liquor nas Doenças Mentais. Rio de Janeiro 1925. Typ. Revista dos Tribunaes. Carmo 55.

RÉSUMÉ

L'emploi des injections indo-veineuses des solutions hypertoniques de glucose, sulfate sodique, chlorure magnésique et de bicarbonate sodique — conformément à la technique décrite par l'Auteur — est susceptible de guérir ou améliorer un grand nombre d'états morbides neuropsychiques, de nature fonctionnelle en particulier, à cause d'une triple action de shock, de désintoxication et de décompression céphalo-rachidienne où s'unissent dans certains cas les effets de la suggestion et de l'augmentation générale du ton et des défenses psychiques et organiques. Par suite, l'Auteur croit que l'hypertonisation indo-veineuse doit exiger un lieu d'avant-garde dans la thérapeutique neuropsychiatrique effective.

SUMMARY

The employment of endovenous injections made up of hypertonic glucose, sodium sulphate, magnesium chloride and sodium bicarbonate, is, according to the technique described by the author, likely to cure or improve a large number of neuropsychic morbid conditions, particularly those of a functional nature, on account of a three-fold or triple action: shock, disintoxication and cephalorrhachidian decompression, to which in certain cases are added effects of suggestion and general tone increase and of the psychic and organic defences. The author believes, therefore, that endovenous hypertonization should claim a leading position in effective neuropsychiatric therapy.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Anwendung endovenöser Einspritzungen von hypertonschen Glukose-Lösungen, Natrium-Sulfat, Magnesium-Chlorür und Natrium-Bicarbonat—unter Beachtung der vom Autor beschriebenen Technik—ist herufen, eine grosse Anzahl morhöser neuropsychischer Zustände zu eilen oder zu bessern, besonders arbeitender Natur, und zwar angesichts einer dreifachen Aktion: shock, antitoxische Wirkung und Druckentlastung des Gehirns und der Wirbelsäule, wozu in gewissen Fällen noch hinzukommen: die Effekte der Suggestion und der allgemeinen Aufbesserung des Befindens und der psychischen und organischen Verteidigung. Aus diesem Grunde ist der Autor der Meinung, dass die endovenöse Hypertonisierung einen ersten Rang in der effektiven neuropsychiatrischen Therapie reklamieren sollte.

RELACIÓN ENTRE LAS SUSTANCIAS REDUCTORAS DEL PLASMA SANGUÍNEO Y DEL MÚSCULO ESTRIADO⁽¹⁾

(Contribución al estudio del mecanismo de acción de la insulina)

por el Doctor

B. SÁNCHEZ CUENCA

Ayudante de Clases prácticas de la Facultad de Medicina de Sevilla

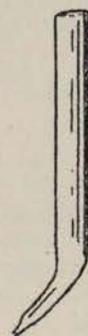
Las siguientes investigaciones han sido practicadas con el objeto de averiguar la relación existente entre la glucosa del plasma sanguíneo y la de los músculos de fibra estriada. Particularmente intentamos investigar si esta relación entre azúcar sanguíneo y muscular era dependiente de la cantidad de Insulina circulante.

Nuestras investigaciones han sido efectuadas en el ratón blanco. Hemos utilizado el método de

HAGEDORN-JENSEN para dosificar las sustancias reductoras en el plasma sanguíneo fluorurado y en los músculos de la pared anterior del vientre del mencionado animal. Los valores de reducción obtenidos han sido referidos a glucosa.

En líneas generales procedimos del siguiente modo:

En cada ensayo obtuvimos la mayor cantidad posible de sangre por punción de un seno venoso de la base del cráneo a través de la órbita, utilizando una pipeta de la forma que indica la figura adjun-



ta; inmediatamente fué transvasada a un pequeño tubo de centrífuga que contenía una exigua porción de fluoruro sódico y centrifugada. El plasma fué separado y se tomaron dos pruebas en cada ensayo cuyo valor de reducción fué determinado según HAGEDORN-JENSEN. La cantidad de plasma utilizado osciló entre 0,03 y 0,1 c. c. La medición del mismo se hizo con pipetas capilares de 0,1 c. c. graduadas a 0,001 c. c., previa rectificación de su graduación, calibrándolas con mercurio. Por término medio importó el margen de error (deducido de 28 dobles determinaciones tomadas al azar) 3,5%. Inmediatamente después de la toma de sangre fué matado el animal, se disecó un colgajo de la piel del vientre lo bastante amplio para dejar al descubierto los músculos rectos del abdomen; a ambos lados de la línea alba se disecaron dos colgajos musculares lo más simétricos e iguales posible que rápidamente fueron pesados en una balanza de torsión. El peso de los segmentos musculares osciló entre 80 y 200 mg. Inmediatamente son llevados cada uno a un pequeño mortero de porcelana, puesto a enfriar previamente en una bandeja con hielo, y conteniendo una pequeña porción de arena de cuarzo lavada y calcinada y 2 c. c. de alcohol al 94% y a 0°. Entonces fueron triturados lo más finamente posible, siempre cubiertos por alcohol a 0°. Esta operación fué repetida hasta cinco veces y lavado el mortero otras tantas con 2 c. c. de alcohol de la misma graduación y temperatura. Se obtuvo así un volumen líquido de 10 c. c. aproximadamente, que es centrifugado en seguida. El culot de centrifugación es lavado tres veces con 2 c. c. de alcohol y removido cada vez con un agitador después de añadirle aquél. El alcohol de extracción y el del lavado fueron puestos en una pequeña cápsula de cristal semiesférica la cual fué sometida a una corriente de aire caliente hasta eva-

(1) Trabajo premiado en el Concurso ARS MEDICA, 1928.

poración total del líquido. O bien, primeramente se redujo el volumen a 1-2 c. c. por evaporación en el baño-María y después fué sometido a la desecación mediante el aire caliente. El residuo fué tomado con 5 c. c. de sol. de sulfato de zinc al 0,45 % y dosificado según HAGEDORN-JENSEN. Esta técnica nos exigía demasiado tiempo y nos imponía una marcha tan lenta en nuestro trabajo que nos hizo pensar en la conveniencia de modificarla. A este efecto, se nos ocurrió pensar si no sería lo mismo la inmersión de los músculos directamente en la sol. de SO₄Zn al 0,45 % enfriada a 0° y dejados en dicha solución un tiempo más o menos largo para que se operase la disolución de las sustancias reductoras y mantenidos a 0° a fin de evitar fenómenos de oxidación. Hicimos seis ensayos comparativos, es decir, en cada animal un músculo recto fué sometido a las diversas manipulaciones de la técnica primitiva y el otro fué dejado durante dos horas a 0° en contacto con la solución de SO₄Zn. Efectuadas las titulaciones obtuvimos los siguientes valores :

Raton N.º	Mgr. glucosa por 100 gr. músculo		Tanto por 100 de diferencia con respecto a la técnica primitiva
	Extracción por el alcohol	Sin alcohol	
17	99	98	1
18	60	79	32
19	125	129	3
20	50	55	10
21	131	138	5
22	122	127	4
Valores medios:	97,9	104,4	6,6 %

Manipulados 6 músculos simétricos ambas veces por el método de extracción por el alcohol, se obtuvo el resultado que indica el siguiente cuadro :

Raton N.º	Mgr. glucosa por 100 gr. músculo		Tanto por 100 de diferencia de los valores más pequeños
	Músculo derecho	Músculo izquierdo	
11	53	65	22,6
12	52	53	1,9
13	57	57	0
14	53	55	3,8
15	42	45	6,6
16	56	54	3,7
Valores medios:	52	56	7,7 %

Como se ve los valores obtenidos para el músculo izquierdo y el derecho en ambos métodos son bastante semejantes. Por término medio coinciden los valores de ambos músculos con una diferencia de 7 por 100. Deduciendo el valor medio de ambas determinaciones, el margen de error en la dosificación

del azúcar muscular se reduce 3,5 %, de la misma magnitud exactamente al hallado en la dosificación de la glucosa del plasma.

Estimamos esencial la observación del tiempo transcurrido entre la toma de sangre, la muerte del animal, y la separación de los músculos. Los ratones fueron muertos un minuto después de la toma de sangre; dos minutos después se separó el primero y dos minutos más tarde el segundo trozo de músculo.

En atención a la brevedad hablamos de «glucosa sanguínea y muscular». Naturalmente, con esto no queremos decir que las sustancias reductoras de plasma y músculos calculadas como glucosa correspondan a ésta exactamente (100 %). En ambos casos existe al lado de la glucosa genuína la llamada «reducción residual» («Restreduktion»). Por otra parte existen en los músculos hexofosfatesteres cuyo poder de reducción es aproximadamente 20-30 % más pequeño que lo que corresponde al resto de hexosa contenido en ellos. Por consiguiente, los datos consignados en este trabajo deben ser considerados como un ensayo de orientación, que dan, no obstante, una aproximación bastante estimable a la realidad.

Todos los valores son expresados en miligramos por 100 gr. de músculo y de plasma sanguíneo.

En primer lugar investigamos como se comportaba la glucosa de la sangre y de los músculos en animales en ayunas desde 18 horas y en los alimentados abundantemente con pan y leche. Los resultados se consignan en las tablas I y II adjuntas :

TABLA I
Animales en ayunas

Fecha	Glucosa sanguínea	Glucosa muscular	Cociente
7-VI	88,5	53	0,59
8-VI	65,5	54,5	0,83
8-VI	70,5	59	0,79
9-VI	84	52,5	0,62
10-VI	68,5	57	0,83
11-VI	84	54	0,64
Valores medios:	76	55	0,72

TABLA II
Animales en fase digestiva

Fecha	Glucosa sanguínea	Glucosa muscular	Cociente
24-V	120	110	0,9
24-V	158,5	95	0,59
27-V	144,5	94	0,65
31-V	124,5	120	0,96
1-VI	141	122	0,86
3-VI	151,5	110	0,72
Valores medios:	140	108,5	0,77

Los valores medios de animales en ayunas fueron 76 mg. de azúcar en plasma sanguíneo y 55 mg. en músculo. El cociente $\frac{\text{Glucosa muscular}}{\text{Glucosa sanguínea}}$ fué 0,72. Para animales no en ayunas obtuvimos las cifras medias 140 mg. (sangre) y 108,5 (músculo); cociente 0,77. El tanto por ciento de error en dicho cociente importó 0,048 para animales en ayunas y 0,061 para animales alimentados abundantemente. La diferencia entre ambos cocientes está por lo tanto dentro del margen de error del método.

Con esto alcanzamos el siguiente importante resultado: El cociente $\frac{\text{Glucosa muscular}}{\text{Glucosa sanguínea}}$ es sensiblemente igual en animales en ayunas, cuya secreción de insulina, según STAUB (1) y otros, es muy pequeña y en animales nutridos con hidratos de carbono abundantes, cuya secreción de insulina hay que considerar como máxima. Además los valores absolutos de glucosa sanguínea en animales en período digestivo fueron aproximadamente el doble de los correspondientes a animales en ayunas. Constantemente el cociente es inferior a la unidad. En investigaciones practicadas en este laboratorio con anterioridad por BERNHARD (2) y BISSINGER (3) en hígado de rana y rata artificialmente irrigados con solución de RINGER, fué determinado el mencionado cociente entre el líquido de RINGER y el tejido hepático; BERNHARD halló un cociente medio de 0,736; BISSINGER de 0,715. El valor medio del cociente deducido de las cifras obtenidas en animales en ayunas y en digestión de hidrocarbonados importa 0,745, cifra que está muy próxima de las obtenidas por BERNHARD y BISSINGER. Esta coincidencia no puede ser casual; en los tres casos debe depender de la misma causa, que pudiera ser la siguiente: El tejido en su totalidad no funciona como disolvente de glucosa, sino solamente el agua en él contenida. La proporción de esta última en el tejido muscular y en el hígado no es muy diferente. P. RONA demostró ya en el año 1910 (Biochem. Zeitschr. 29, S. 506) por dialisis compensadora, que en el suero de caballo aproximadamente un 6 % del volumen total debe ser considerado como espacio no disolvente («nicht lösender Raum») de cristaloides. En el caso que nos ocupa no es posible determinar este espacio no disolvente en músculo y plasma. En su lugar fué determinada el agua de uno y otro en animales en ayunas y alimentados como de ordinario. El término medio deducido de 3 determinaciones fué el siguiente:

	Plasma	Músculo
Animales en ayunas . . .	93,0 % H ₂ O	76,7 % H ₂ O
A. no en ayunas . . .	93,9 % »	77,0 % »

Ahora bien, si los valores hallados para plasma y músculo no los referimos a 100 c. c. y 100 gr. respectivamente de sustancia, sino a 100 gr. de agua muscular y agua del plasma, tendremos para el

animal en ayunas $\frac{76 \times 100}{93} = 81,7$ de glucosa del plasma y $\frac{55 \times 100}{76,7} = 71,7$ y como cociente proporcional 0,88; en tanto que para un animal no en ayunas los números son: $\frac{140 \times 100}{93,9} = 149$ de azúcar en el plasma y $\frac{108,5 \times 100}{77} = 141$ de glucosa muscular, y el cociente será igual a 0,95. Si ahora hallamos la media de todos los valores, resultará que el agua muscular disuelve 92 % de azúcar con relación a la que disuelve el agua del plasma. Pero si consideramos que la porción de sustancia reductora de plasma y músculo que está integrada por glucosa puede no ser igual en ambos y por otra parte, que el margen de error de los ensayos es bastante semejante, tendremos que concluir que en los estados estacionarios, es decir, en equilibrio de difusión entre músculo y sangre, la glucosa se reparte por igual entre el agua muscular y la sanguínea. Por lo tanto, esto no suministra puntos de apoyo para admitir que en los animales en período digestivo, es decir, con abundante insulina circulante, se fije la glucosa sobre los músculos, algo así como un fenómeno de adsorción, que elevase el azúcar muscular a valores superiores a los del plasma. El hecho de que el máximo del cociente $\frac{\text{Glucosa en 100 gr. agua muscular}}{\text{Glucosa en 100 gr. agua del plas.}}$ solo sea 0,95 parece hablar en favor de que una parte del agua muscular (el máximo 12 %) no funcione tal vez como disolvente de glucosa. Desgraciadamente la exactitud de los valores obtenidos no es bastante para deducir con seguridad una tal conclusión (1).

Si la repartición de la glucosa entre plasma sanguíneo y músculo fuese dependiente de la cantidad de insulina circulante o existente en los tejidos, la velocidad con que esta repartición se opera sería diferente en animales pobres y ricos en insulina; en otras palabras, la fijación del azúcar por los músculos sería más rápida en animales con abundante secreción insular que en aquellos cuya secreción de insulina es exigua. Para resolver este problema fueron instituidos los siguientes experimentos: El ratón recibe en una vena de la cola una solución de glucosa al 10 %, en la cantidad correspondiente para que sea inyectado 0,04 de azúcar por 20 gr. de animal. 5, 10, 15, 23, 30 minutos después fué hecha la determinación del azúcar en plasma y músculo. De esta manera fué posible obtener valores medios de 4 animales para cada tiempo. En total se dispusieron tres series de experimentos: dos de animales en ayunas y en fase digestiva de hidrocarbonados y una tercera de animales en ayunas que juntamente con la solución de glucosa recibieron 0,09 unidades de Insulina BRAND por 100 gr. de animal. En todos los casos se practicó inyección intravenosa siguiendo nuestra técnica aún inédita.

(1) El hecho de que 100 gr. de músculo contienen constantemente menos sustancia reductora que 100 gr. de plasma, ha sido encontrado primeramente por PALMER en el perro (Jl. biol. chem. 30, 79, 1927). Este investigador halló en perros alimentados el día anterior al ensayo 112 mg. de azúcar por término medio y 68,3 en músculo; cociente 0,61. PALMER no da ninguna explicación de este hecho: que el cociente es con fijeza menor que 1.

(1) STAUB, Insulin, 2. Aufl. 1925, S. 88.

(2) BERNHARD, Biochem. Zeitschr., 157, 196, 1925.

(3) BISSINGER, Biochem. Zeitschr., 185, 239, 1927.

ta (1). Finalmente se dispuso una cuarta serie de animales en período digestivo en la cual se investigó la repartición de la glucosa entre sangre y músculo en hiperglicemia de origen endógeno mediante inyección subcutánea de adrenalina (0,02 mg.) En total utilizamos 84 animales.

Los valores hallados se consignan en las tablas 3 a 6. Los valores medios deducidos de estas cifras se expresan en las tablas 7 a 10; con ellos se construyeron las tres curvas adjuntas.

TABLA III

Animales en ayunas con inyección intravenosa de glucosa

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
5	542	153	0,28
5	565	172	0,30
5	494	136	0,28
5	602	168	0,28
10	555	136	0,25
10	643	122	0,19
10	480	103	0,21
10	486	121	0,25
15	349	67	0,19
15	376	114	0,30
15	416	106	0,25
15	400	109	0,27
15	260	142	0,55
23	200	85	0,43
23	202	130	0,56
23	237	90	0,38
23	163	118	0,72
28	251	99	0,39
30	210	70	0,33
30	223	87	0,39
30	203	65	0,32

(1) La inyección intravenosa en el ratón blanco ofrece serias dificultades que estuvieron a punto de obligarnos a abandonar esta vía por las pérdidas de tiempo que cada inyección nos ocasionaba. La técnica clásica mediante el empleo de una pinza compresora en la base de la cola, que apenas si pone turbulento el vaso, el uso de vasodilatadores como el xilol, de escasa eficacia, y el raspado de la piel hasta dejar al descubierto la pared venosa, apenas si ofrecen ventajas. Se yerra casi siempre y se pierde un tiempo precioso del que hay que ser avaro en la labor investigadora. Además, pensamos que todas estas maniobras dolorosas podrían acaso influir sobre la glicemia y alterar la regularidad de los resultados.

Impresionados por todo esto, hicimos varios ensayos que al fin nos dieron una técnica sencilla y eficaz en todos los casos, la cual nos permitió siempre la inyección al primer intento y con solo una puntura. Consiste en lo siguiente: El animal es prendido por una pinza de PEAN en la piel del cuello. Un ojo de la pinza se pasa entonces por la barra vertical de cualquier soporte metálico de los habituales en todo laboratorio. Así se obtiene una sujeción del animal más fija y sólida que la que prestaría cualquier ayudante. Inmediatamente se practica una inyección subcutánea de 0,2 c. c. de suero fisiológico en la cara ventral de la base de la cola a cada lado de la vena que cursa por dicha cara. De esta manera se distiende la piel en dicho punto y se ponen turbulentas y llenas las venas de la parte dorsal en virtud de la compresión que sufren; entonces resulta su puntura sumamente fácil. Basta sólo afeitar ligeramente el segmento medio del órgano, lo que por excitación mecánica aumenta aún el calibre del vaso. Es preciso observar una precaución: como después de inyectar persiste aún la compresión que retendría en la vena parte del líquido inyectado, conviene, después de extraer la aguja, hacer una presión centripeta con los dedos a todo lo largo del vaso para incorporar a la circulación todo el líquido. Con esta técnica hemos logrado practicar hasta tres inyecciones intravenosas en el mismo animal en los estudios sobre capilaroscopia que en la actualidad llevamos a cabo.

TABLA IV

Animales en período digestivo con inyección intravenosa de glucosa

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
5	411	247	0,60
5	487	149	0,31
5	512	194	0,38
5	403	283	0,70
10	423	210	0,52
10	202	106	0,52
10	413	148	0,36
10	442	181	0,41
15	532	248	0,47
15	450	124	0,29
15	251	148	0,59
15	186	162	0,87
23	178	159	0,89
23	182	140	0,77
23	242	160	0,66
23	176	134	0,76
31	221	135	0,61
33	202	128	0,63

TABLA V

Animales en ayunas después de inyección intravenosa de glucosa e insulina

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
5	596	199	0,33
5	385	115	0,30
5	420	80	0,19
5	496	97	0,20
9	322	187	0,55
10	133	104	0,78
10	133	89	0,67
10	205	115	0,56
12	127	147	1,16
15	51	115	2,26
15	91	91	1,00
15	42	93	2,21
18	87	81	0,93
21	23	71	3,10
23	34	94	2,80
25	44	78	1,80
25	33	91	2,80

TABLA VI

Animales en período digestivo después de inyección subcutánea de Adrenalina

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
7	324	160	0,49
7	138	154	1,12
7	192	155	0,81
7	165	144	0,87

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
10	157	151	0,96
10	217	130	0,60
10	22	142	0,69
15	341	146	0,43
15	237	164	0,69
15	236	152	0,64
15	190	155	0,81
20	280	182	0,65
20	227	234	1,03

TABLA VII

Valores medios de animal en ayunas después de inyección de glucosa

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
Antes	76	55	0,72
5	551	157	0,28
10	541	121	0,24
15	360	108	0,30
23	208	106	0,51
30	224	80	0,36

TABLA VIII

Valores medios de animal en fase digestiva tras inyección de glucosa

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
Antes	140	108,5	0,77
5	453	218	0,48
10	370	164	0,44
15	355	171	0,48
23	195	148	0,76
32	212	132	0,62

TABLA IX

Valores medios de animal en ayunas tras inyección de glucosa-insulina

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
5	477	123	0,26
10	198	124	0,63
12	127	147	1,16
15	61	66	1,08
18	87	81	0,93
23	29	83	2,86
25	39	85	2,18

TABLA X

Valores medios de animal en fase digestiva tras inyección subcutánea de adrenalina

Tiempo en minutos desde la inyección	Glucosa del plasma	Glucosa muscular	Cociente
7	205	153	0,75
10	195	141	0,72
15	251	154	0,61
22	254	208	0,82

Del examen de las cifras correspondientes a la glucosa del plasma resulta que el azúcar sanguíneo en animales en ayunas sube mucho más lentamente en los primeros 10 minutos pero decrece con la misma velocidad que en animales en fase digestiva. Las curvas de la glucosa muscular ponen de relieve que en todos los casos la glucosa del plasma penetra en el músculo momentáneamente.

Las curvas de la glucosa muscular en animales en ayunas y en período digestivo cursan aproximadamente paralelas. La separación media entre una y otra (=50 mg.) corresponde casi exactamente a la diferencia media existente entre la glucosa muscular de animal en ayunas y el mismo en digestión (53,3 mg.). No obstante, no hay que concluir por ello que el azúcar del plasma difunda en el músculo en ambos casos con igual velocidad, pues la fuerza de difusión, la «caída» («Diffusionsgefälle») es distinta en los dos.

Si referimos las cifras obtenidas a 100 gr. de agua muscular y agua del plasma y deducimos de estos valores la «caída» de difusión de la glucosa del plasma al músculo, resultarán los números siguientes:

TABLA XI

Caída difusión en mgr. por 100 gr. de agua muscular

Tiempo en minutos	Animal en ayunas	Animal en digestión
5	388	206
10	424	179
15	246	154
23	86	14
30	137	53

Si bien la caída de difusión en animal en ayunas es aproximadamente el doble que en el mismo en fase digestiva, sólo al principio penetra en el músculo de aquél tanto azúcar como en el de éste; es decir, la velocidad con que la glucosa penetra en el músculo es más pequeña en animal en ayunas que en el mismo en digestión de hidrocarbonados. Esto resulta bien evidente examinando la curva III que expresa la marcha del cociente. También aquí ambas curvas cursan casi exactamente paralelas; pero en tanto que en el animal en digestión a los 23 minutos es alcanzada la normal repartición entre músculo y plasma, en el animal en ayunas, en los

tiempos por mí elegidos, no se llega al mismo resultado. Resulta, por consiguiente, que de la marcha de ambas curvas puede deducirse con seguridad la conclusión que en ayunas penetra la glucosa en el músculo más lentamente que en digestión. Esto vale también para los restantes tejidos del organismo. Si bien la caída de difusión en animal en período digestivo debe ser más pequeña que en el mismo en ayunas, el cálculo demuestra que la cantidad de azúcar que ha penetrado en los restantes tejidos del organismo es igual en ambos casos. Si suponemos en 1 c. c. la cantidad de plasma de un ratón de 20 gr. y en 10 gr. el peso de sus músculos, 5 minutos después de la inyección intravenosa de 40 mg. de glucosa a un animal en ayunas, tendremos:

Glucosa existente al comienzo en 1 c. c. de plasma	0,8 mg.
Glucosa existente al comienzo en 10 gr. de músculo	5,5 »
Glucosa inyectada	40,0 »
Glucosa en total	46,3 »
Glucosa existente 5' después en 1 c. c. de plasma	5,5 »
Glucosa existente 5' después en 10 gr. de músculo	15,7 »
Glucosa existente 5' después en total	21,2 »
Según esto, en el resto del organismo (9,0 gr.)	25,1 »

o sea 0,28 %, mientras el músculo en este tiempo contiene 0,16 %.

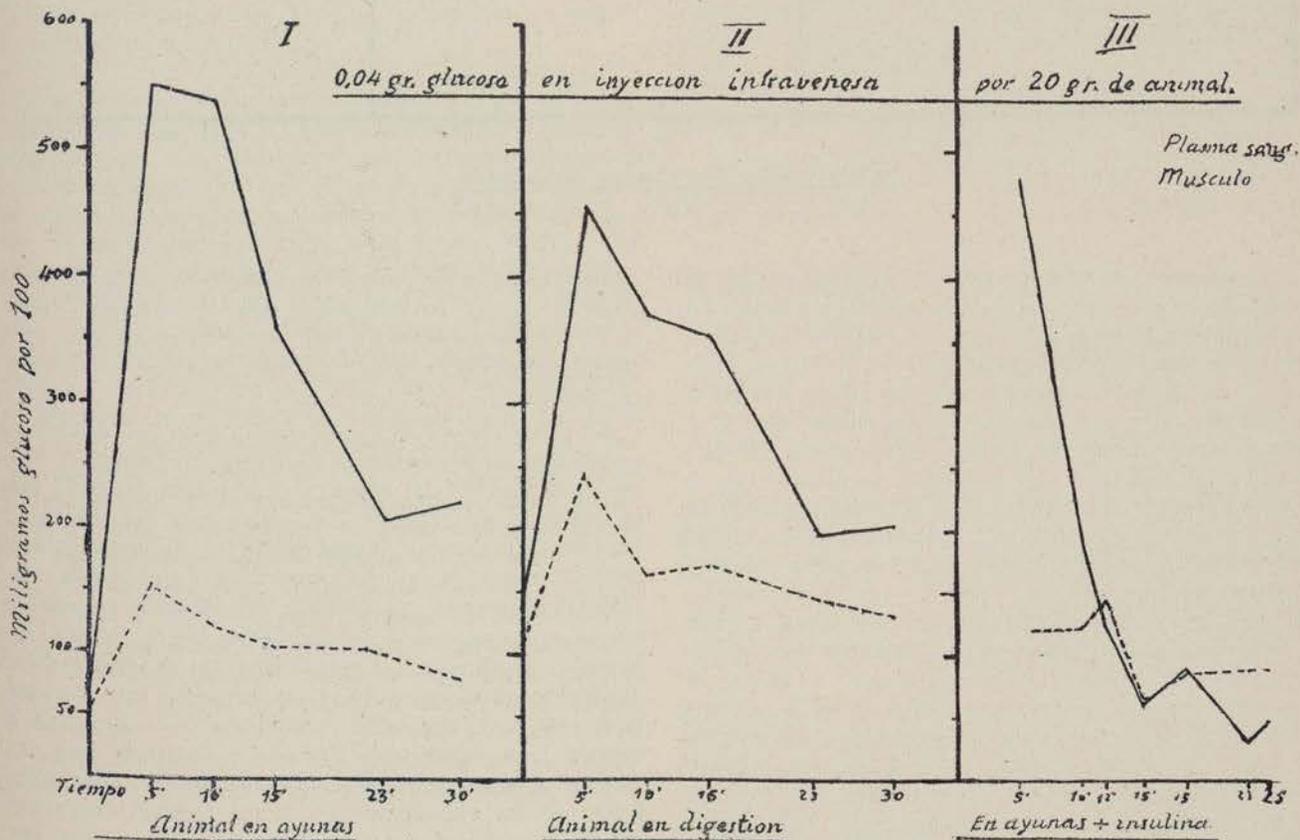
El mismo cálculo aplicado a un animal en digestión, da: 25,9 mg. de glucosa en 9 gr. de peso residual (es decir, menos músculos y plasma), o sea 0,29 %, mientras el músculo contiene en este tiempo 0,22 %.

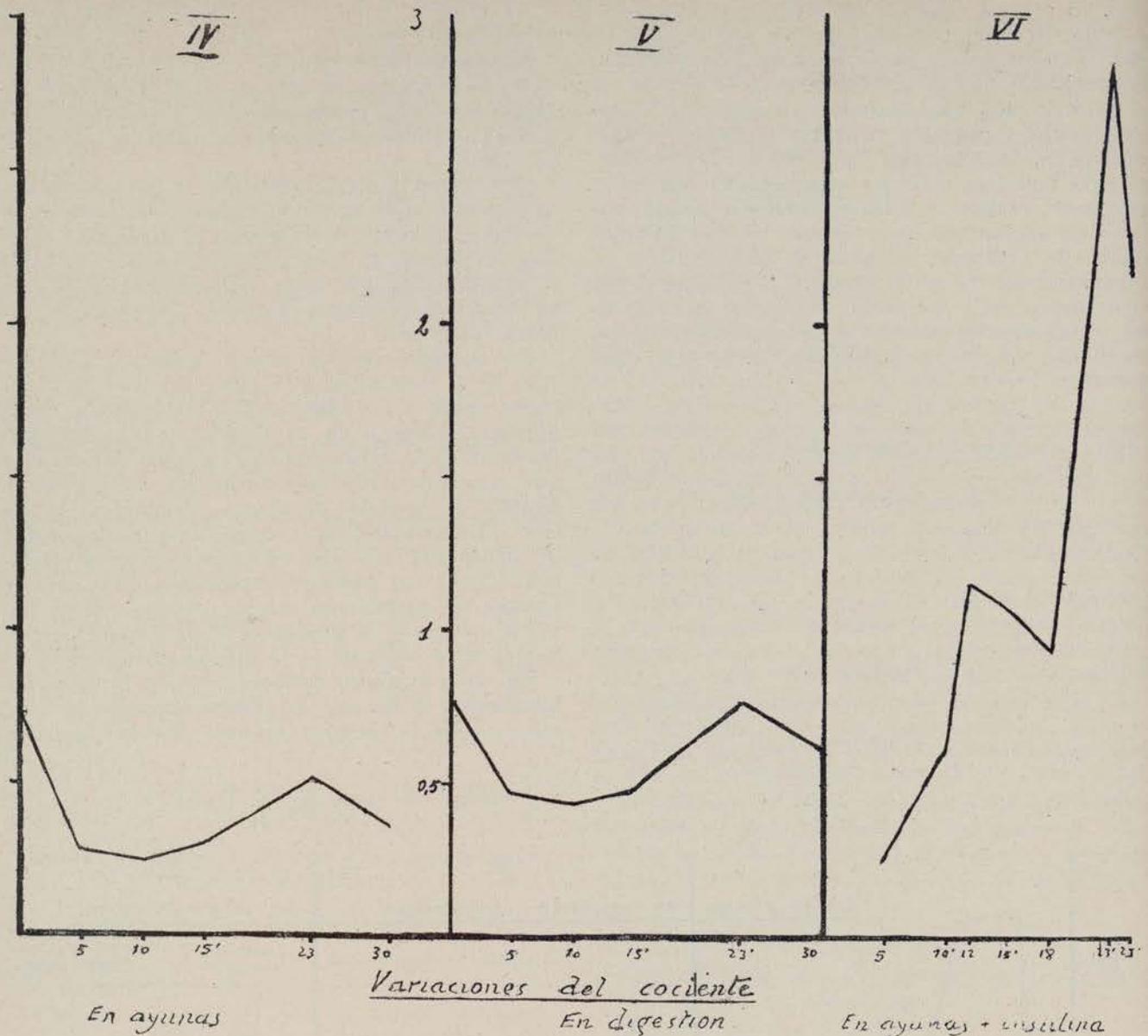
Una ojeada sobre la curva de la glucosa muscular evidencia que su curso es muy semejante en el animal en ayunas y en el mismo en digestión. Ambas descienden al principio bruscamente, la caída es después algo más lenta. La explicación de esto en el animal en ayunas es difícil. No obstante, debemos intentarla.

De acuerdo con los hechos hallados por LESSER (1) y BISSINGER y LESSER (2), tres posibilidades deben ser excluidas: La disminución de la glucosa muscular no es debida a que sea quemada, ni a su transformación en ácido láctico, ni a que sea sintetizada para formación de glicógeno. LESSER en animales en ayunas, después de inyección intraperitoneal de 0,22 gr. de glucosa por 100 gr. de animal, no halló en la primera hora alteración alguna del cociente respiratorio. BISSINGER y LESSER no encontraron tampoco después de 30 minutos formación de glicógeno. Pero después de este tiempo no se encontró 31 % del azúcar inyectado.

En mi caso, cinco minutos después de inyección intravenosa de 40 mg. la glucosa muscular era 157 mg., y a los 30 minutos, 80 mg. Por consiguiente,

(1) LESSER, Biochem. Zeitschr. 153, 39, 1924.
 (2) BISSINGER und LESSER, Biochem. Zeitschr. 168, 398, 1926.





en 25 minutos desaparecieron 7,7 mg. por 10 gr. de músculos, o sea 19 % de la cantidad inyectada. Todavía hay que agregar a esto la cantidad desconocida de azúcar que difunde desde el músculo al plasma en 25 minutos. La glucosa del plasma baja en este tiempo de 551 a 224. Por consiguiente, de 1 c. c. de plasma desaparecen 3,3 mg. de glucosa. De ésta pasan al músculo en los primeros 5 minutos 29 % y si aceptamos que ulteriormente pasa al músculo más azúcar, quizás un 50 % (1,7 mg.), la cantidad de glucosa desaparecida en 10 gr. de músculo será 9,4 mg. en lugar de 7,7 mg., lo cual representa el 24 % de la cantidad inyectada. Es de presumir que se trate del mismo fenómeno hallado por BISSINGER y LESSER en intraperitoneal inyección; es decir, de una disminución del poder reductor de la glucosa muscular. Como causa podría pensarse en una combinación de la glucosa con los fosfatesteres («Phosphatveresterung»). Si esto aconteciera, el cociente

$\frac{\text{Glucosa muscular}}{\text{Glucosa del plasma}}$ resultaría demasiado alto en una

proporción desconocida. La distribución de la glucosa, en la que naturalmente sólo se tiene en cuenta la no ligada a esteres, se alteraría entonces aún más fuertemente en perjuicio del músculo para el animal en ayunas.

El descenso de la curva de la glucosa muscular en animal en digestión es motivado en primera línea por la oxidación del azúcar; en segundo término por la síntesis generadora del glicógeno. La cantidad de azúcar muscular desaparecida en 25 minutos importa 8,6 mg. A esto hay que añadir todavía la cantidad desconocida que difunde del músculo al plasma y que calculada como hemos hecho con el animal en ayunas, se eleva a 1,2 mg. El total de azúcar desaparecido en el músculo en 25 minutos importa, según esto, 9,8 mg. En investigaciones llevadas a cabo en este laboratorio por el Dr. AMMON, bajo semejantes, aunque no iguales condiciones experimentales, se ha encontrado en igual tiempo oxidación de 5,3 mg. de glucosa y utilización de 1,3 mg. de

azúcar para síntesis de glicógeno por 10 gr. de animal; en total han desaparecido 6,6 mg. de glucosa, 10 gr. de ratón, en los que aproximadamente van 5 gr. de músculos, han utilizado 70 % del azúcar que nosotros habíamos calculado para 10 gr. de músculo. Este es un resultado que era de esperar considerando que el metabolismo de la glucosa tiene lugar en los músculos preponderantemente.

La comparación de los resultados obtenidos en animales en ayunas y en período digestivo después de inyección intravenosa de glucosa pone de relieve que en ayunas penetra aquélla más lentamente en el músculo que en animales en digestión; o dicho de otra manera, que en ayunas debe transcurrir un tiempo considerablemente más largo hasta que se alcanza la normal distribución de la glucosa entre músculo y plasma sanguíneo.

En el tiempo entre el 23° y el 30° minuto después de la inyección vuelve a subir ligeramente la glucosa del plasma, bajando consecutivamente el cociente. Ambos fenómenos ocurren en animales en ayunas y en digestión en iguales proporciones. Quizás pudiera atribuirse a lo siguiente: posiblemente la glucosa del plasma desciende por bajo del valor correspondiente al azúcar del resto del organismo («Restkörperzuckers») y entonces desde éste pasa glucosa al plasma.

Resulta de interés singular estudiar el comportamiento de la glucosa del plasma, del músculo, así como el cociente después de inyección intravenosa de glucosa e insulina. La curva de la glucosa del plasma desciende gradualmente como es conocido y alcanza a los 15 minutos una cifra que expresa ligera hipoglicemia. Entre 22 y 25 minutos se observa fuerte hipoglicemia.

Ya a los 5 minutos de inyección se obtienen valores de glucosa en el plasma más bajos que los correspondientes a animal en ayunas sin insulina, pero son todavía algo más altos que los correspondientes a animal en digestión. Las cifras de glucosa muscular alcanzan sólo una vez la curva de animal en ayunas; de ordinario quedan mucho más bajas. Puesto que sabemos por las experiencias de BISSINGER y LESSER que en el ratón en estas condiciones tiene lugar una rápida combustión de la glucosa, juntamente con síntesis de glicógeno, cuyos fenómenos según trabajos de DALE, BURN, BEST, HOET y MARKS (1) se efectúan en el músculo principalmente, dedúcese de aquí la importante conclusión siguiente: La velocidad de combustión, la glucosa en el músculo es independiente de la altura que aquella haya alcanzado en éste, pero está en relación con la cantidad de insulina contenida en plasma y músculo.

La cifra más baja de glucosa muscular aparece hacia los 15 minutos, a esto sigue un leve ascenso de la misma aunque la glucosa del plasma continúa bajando. Este ascenso puede ser ocasionado por hidrólisis del glicógeno muscular sintetizado precedentemente. Sorprendente en verdad es el curso del cociente. Cinco minutos después es igual al correspondiente a animal en ayunas. (Esto no debe depen-

der de que, la insulina no haya actuado aún en ese tiempo, pues el hecho de que la glucosa del plasma 5 minutos después de la inyección de azúcar e insulina resulte en 74 mg. más baja que la misma en ayunas tras inyección de glucosa sola, habla en favor de un enérgico efecto de la insulina en este tiempo. Este resultado hace poco probable que el primer efecto de la insulina sea una alteración de la distribución de la glucosa entre músculo y plasma). Desde este momento asciende el cociente bruscamente, de tal modo que hacia los 10 minutos se observa una distribución de glucosa entre músculos y plasma muy próxima de la normal; la cual en 30 minutos no se alcanza por el animal en ayunas, y en el mismo en digestión sólo se observa hacia los 23 minutos. Pero el cociente continúa subiendo; hacia los 15 minutos es igual a 1 y todavía sube hasta valores de 2,8 después de la aparición de una fuerte hipoglicemia. Cómo explicarse un valor tan alto del cociente, nos parece muy difícil. Acaso podría pensarse que en la hipoglicemia se hidrolizaría más glicógeno muscular que glucosa es quemada. Pero también podría ser que en ulteriores estadios de la acción de la insulina tiene lugar adsorción de glucosa por el músculo. Las condiciones experimentales en que hemos trabajado no nos permiten una decisión entre ambas posibilidades. La revisión de los resultados de otros investigadores tampoco. No obstante, nos parece necesario en primer lugar señalar el curso de la formación de glicógeno e hidrólisis del mismo bajo iguales condiciones experimentales; el hecho ha sido observado por todos los investigadores que han hecho determinaciones simultáneas de glucosa en músculo y sangre en hipoglicemia por insulina. En la siguiente table recojo algunos datos referentes a este asunto:

TABLA XII

Glucosa en mgr. después de administrar insulina		Cociente	Especie animal	Observadores
Por 100 gr. de sangre	Por 100 gr. de músculo			
44	79	1,79	Ratón . . .	CORI y CORI, JI. pharm. a. ther. 24, 474, 1925.
42	94	2,24	Conejo . . .	El mismo, L. c.
48	48	1,0	Conejo . . .	HETENYI, Ztschr. ges. exp. Med. 45, 439, 1925.
50,5	81	1,6	Rata . . .	MÜLLER, Biochem. Ztschr. 175, 491, 1926.
88	182	2,1	Gatos decapitados y desvicerados . . .	BEST, HOET, a. MARKS, BEST, DALE, HOET a. MARKS, Proc. Roy. Soc. V. 100, p. g. 32, 1926. V. 100, pág. 55, 1926.
130	190	1,5		
34	240	7,0		

Los primeros que han fijado atención sobre este interesante fenómeno han sido BEST, DALE, HOET y MARKS (l. c. pág. 66). Estos autores han obtenido los mismos resultados en sus animales de experimentación (gatos decapitados y desvicerados); pero lo más curioso es que el fenómeno ha sido idéntico

(1) DALE, BURN, BEST, HOET and MARKS, JI. of physiol. 59, 164, 1924. Doc. royal Society B. 100, pág. 32, pág. 55, 1926.

cuando sin administrar insulina han provocado hipoglicemia por la exclusión del hígado. Ellos hallaron entonces para una glicemia de 68 un valor de glucosa muscular de 229, lo que da un cociente de 3,4 (l. c. pág. 60). Por consiguiente, es posible que la aparición de un cociente 1 ó por encima sea una consecuencia de la hipoglicemia, independiente, por tanto, del genuino efecto de la insulina.

Las experiencias efectuadas con inyección de adrenalina difieren de las llevadas a cabo en animales en digestión en que la hiperglicemia obtenida es muy pequeña. Una considerable alteración del equilibrio de distribución entre glucosa muscular y hemática no aparece, porque la velocidad de difusión de la glucosa en el músculo es lo suficiente grande para anular pronto la caída de difusión, aunque la glucosa del plasma ascienda hasta 254. La curva del cociente demuestra que el animal en digestión en iguales valores de glicemia (20 minutos después de la inyección aproximadamente) se comporta igual que un animal sometido a la inyección de adrenalina. El mismo resultado ha sido obtenido por PALMER en 1927 en el perro en hiperglicemia adrenalínica (l. c. pág. 92). Este autor halló en perros normales y 2 horas después de la inyección de adrenalina las siguientes cifras:

	Glucosa sanguínea	Glucosa muscular	Cociente
Perro normal . . .	112	68,3	0,61
Perro normal 2 horas después de inyección de adrenalina . . .	323	200	0,62

La comparación de la distribución de la glucosa entre plasma sanguíneo y músculo en las diversas condiciones experimentales por mí elegidas (animal en ayunas con escasa secreción de insulina; animal en digestión con secreción insular máxima; animal en ayunas después de inyección de insulina) demuestra que después de la sobrecarga del plasma con glucosa se alcanza la normal distribución: 1.º Lo más rápidamente en animal bajo la acción de la insulina (10 minutos); 2.º necesita un tiempo bastante más largo el mismo en fase digestiva (23 minutos) y 3.º en los tiempos por mí elegidos no tiene lugar en el animal en ayunas. (1)

La explicación más sencilla de estos fenómenos sería admitir que la superficie de que dispone el músculo para la difusión es distinta en los tres casos; es decir, que el número de capilares abiertos del músculo sería el mayor bajo la acción de la insulina; el menor en el animal en ayunas. Entonces este hecho no debería ocurrir en el músculo separado del cuerpo. Al efecto, se hacen en este laboratorio determinaciones de la constante de difusión

(1) Las variaciones en la riqueza de agua de músculo y plasma en las condiciones en que se han desarrollado nuestras experiencias son tan escasas que no tienen ninguna influencia esencial sobre los precedentes resultados. En el siguiente cuadro resumimos las variaciones del contenido acuoso de músculo y plasma:

de la glucosa en el músculo separado del animal en ayunas, en digestión y en ayunas en presencia de insulina; cuyas investigaciones, si bien no terminadas todavía, van dando hasta ahora idénticos valores en los distintos casos citados.

CONCLUSIONES

- 1.ª El cociente $\frac{\text{sustancias reductoras en 100 gr. de músculos}}{\text{sustancias reductoras en 100 c. c. plasma sang.}^0}$ importa en el ratón en ayunas desde 18 horas $0,72 \pm 0,05$; en el mismo en digestión de hidrocarbonados $0,77 \pm 0,06$.
- 2.ª El cociente $\frac{\text{sustancias reduct. en 100 gr. de agua muscular}}{\text{sustancias reduct. en 100 gr. de agua del plasma}}$ importa para el animal en ayunas 0,88; para el mismo en digestión 0,95. Agua muscular y agua del plasma tienen aproximadamente igual poder disolvente para la glucosa.
- 3.ª Si se inyecta al ratón 0,04 gr. de glucosa en solución al 10 % en una vena de cola, a los 5 minu-

Gr. H ₂ O en 100 gr. de		Condiciones experimentales	Valores medios deducidos de
Plasma	Músculo		
93.0	76.7	En ayunas.	Tres animales en cada caso
93.9	77.0	En digestión.	
93.0	76.3	En ayunas, 12 minutos después de inyecc. intrav. de glucosa.	
93.4	78.0	En digestión 12 minutos después de inyecc. intrav. de glucosa.	
92.2	75.7	En ayunas, 12 minutos después inyecc. intrav. glucosa más 0,09 U insulina BRAND por 100 gr. de ratón	

tos se alcanza el valor más alto de glicemia en el animal en ayunas (551 mg. por 100 c. c. de plasma); el más bajo de este tiempo en el animal en digestión (453); la glicemia de animal en ayunas después de inyectarle la misma cantidad de azúcar más 0,09 unidades de insulina por 100 gramos de animal, queda entre ambos, si bien más próxima de la correspondiente a animal en digestión (477).

4.ª Sin embargo, el cociente que expresa la distribución de la glucosa entre sangre y músculo es el mismo en ayunas y bajo la acción de la insulina (con inyección de azúcar en ambos casos) (0,28 y 0,26), si bien considerablemente bajo.

5.ª Hasta que se alcanza el normal coeficiente de distribución transcurren en ayunas con insulina 10 minutos y en digestión 23. En el ratón en ayunas no se llega a la normal distribución de los 30 minutos.

6.ª De aquí se sigue que la glucosa se fija en el músculo, lo más rápidamente bajo la acción de la insulina y lo más lentamente en ayunas. La explicación más sencilla de este hecho sería admitir que

el número de capilares abiertos en el músculo sería el más grande bajo la acción de la insulina, el más pequeño en ayunas.

7.^a La experiencia de otros autores (CORI y CORI, HETENYI, BEST, DALE, HOET y MARKS) confirma que en la hipoglicemia por insulina el cociente $\frac{\text{Glucosa muscular}}{\text{Glucosa del plasma}}$ es superior a la unidad.

RÉSUMÉ

Le quotient de la division de la chiffre qui exprime les substances reductrices dans 100 grammes de muscle par où elle exprime les substances reductrices dans 100 centimètres cubiques de plasma sanguin, est de 0.72 ± 0.05 dans le souris à jeun depuis 18 heures; dans le même souris en digestion d'hydrocarboné le quotient est de 0.77 ± 0.06 .

Le quotient de la division de la chiffre qui exprime les substances reductrices dans 100 grammes d'eau musculaire par où il exprime ces mêmes substances dans 100 grammes d'eau plasmatique est de 0.88 pour l'animal à jeun; quant à l'animal en digestion le quotient est de 0.95 . L'eau musculaire et l'eau du plasma ont, à peu près, le même pouvoir dissolvant pour la glucose.

Si l'on injecte au souris 0.04 gr. de glucose en solution au 10 pour cent dans une veine de la queue, après 5 minutes, on atteint la plus haute valeur de glycémie dans l'animal à jeun (551 mgr. pour 100 centimètres cubiques de plasma); le plus bas dans ce temps est dans l'animal en digestion (453). La glycémie d'un animal à jeun après lui avoir injecté la même quantité de sucre, plus, 0.09 unités d'insuline par 100 grammes d'animal, reste entre eux, bien que plus proche à la glycémie qui correspond à l'animal en digestion (477).

Toutefois, le quotient qui exprime la distribution de la glucose entre le sang et le muscle, est le même à jeun et sous l'action de l'insuline, bien que beaucoup plus bas, avec une injection de sucre dans les deux cas (0.28 et 0.26).

Jusqu'à ce qu'on atteigne le coefficient de distribution normale, 10 minutes s'écoulent où le souris est à jeun avec de l'insuline; et 23 minutes quand il est en digestion. Dans le souris à jeun on n'arrive à la distribution normale qu'après 30 minutes.

On tire de cela que la glucose se fixe le plus vite possible dans le muscle sous l'action de l'insuline, et très lentement à jeun.

L'explication la plus simple de ce fait serait d'admettre que le nombre des capillaires ouverts dans le muscle est le plus grand sous l'action de l'insuline et le plus petit à jeun.

L'expérience d'autres auteurs confirme que dans l'ypoglycémie par insuline, le quotient: glucose musculaire par glucose du plasma, est supérieur à l'unité.

SUMMARY

The quotient of division of the number stating the reductive substances in 100 gr. of muscle by that expressed by the reductive substances in 100 cc. of blood plasma, is 0.72 ± 0.05 in the mouse fasting since 18 hours; in the same mouse in digestion of hydrocarbonated is 0.77 ± 0.06 .

The quotient of division of the number stating the reductive substances in 100 gr. muscular water by the one expressed by the reductive substances in 100 gr. plasmatic water, amounts to 0.88 in the animal fasting; for the same in digestion 0.95 . Muscular and plasma water possess about the same dissolving power for sugar.

If 0.04 gr. of 10% glucose solution is injected into a vein of a mouse tail, it reaches within 5 minutes the highest glycemia value in the animal fasting (551 mgr. for 100 cc. plasma); the lowest in that time in the animal in digestion (453); glycemia of animal fasting, after injecting equal amount of sugar plus 0.09 insulin units by

100 grams of animal remains between the two, although nearer the corresponding to animal in digestion (477). The quotient stating the sugar distribution between blood and muscle is, however, the same when fasting and under the action of insulin, injecting sugar in both cases (0.28 and 0.26), although considerably low. Until the normal coefficient of distribution is attained there elapse 10 minutes when fasting with insulin and 23 minutes in digestion. In the mouse fasting the normal distribution is not reached until 30 minutes.

It therefore follows that glucose fixes into the muscle, the more rapidly under the action of the insulin and the more slowly when fasting. The easiest explanation of this fact would be to admit that the number of capillaries open in the muscle would be larger under the effect of the insulin and smaller fasting.

The experiments of other authors confirm that in hypoglycemia by insulin the quotient muscular glucose by plasma glucose is superior to the unit.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Teilungs-Quotient derjenigen Zahl, die reduzierenden Substanzen in 100 Gramm Muskel ausdrückt, durch diejenige Zahl, welche die reduzierenden Substanzen in 100 Kubik-Zentimeter blutreiches Plasma ausdrückt, ist 0.72 ± 0.05 in einer Maus, die seit 18 Stunden nichts gegessen hat, und in derselben Maus, die Hydrocarbonat verdaut, 0.77 ± 0.06 .

Der Teilungs-Quotient derjenigen Zahl, welche die reduzierenden Substanzen in 100 Gramm Muskelwasser ausdrücken, durch diejenige Zahl, welche die reduzierenden Substanzen in 100 Gramm Plasmawasser ausdrücken, ist 0.88 für ein Tier, das nichts gegessen hat; für dasselbe Tier, während der Verdauung, ist die Zahl 0.95 . Muskelwasser und Plasmawasser haben ungefähr die gleiche Auflösungskraft für Glukose.

Wenn man einer Maus 0.04 Gramm Glukose, in einer 10 prozentigen Lösung, in eine Vene des Schwanzes injiziert, so wird nach 5 Minuten der höchste Grad der Glycämie bei dem Tiere, das nichts gegessen hat, erreicht (551 mgr. für 100 Kubik-Zentimeter Plasma); der niedrigste Grad besteht, während der Verdauung des Tieres (453); die Glycämie der Tiere, die nicht gegessen haben, nachdem man ihm dieselbe Menge Zucker und 0.09 Einheiten Insulin pro 100 Gramm Tiergewicht eingespritzt hat, bewegt sich zwischen beiden Ziffern, nähert sich aber derjenigen des Tieres, welches verdaut (477). Jedenfalls ist der Quotient, der die Verteilung der Glukose zwischen Blut und Muskel ausdrückt, derselbe nüchtern und unter der Aktion des Insulins—mit Einspritzung von Zucker in beiden Fällen (0.28 und 0.26)—obgleich verhältnismässig niedrig.

Bis zur Erreichung des normalen Verteilungs-Quotienten vergrhen nüchtern mit Insulin 10 Minuten und in der Verdauung 23 Minuten. Bei der nüchternen Maus tritt die normale Verteilung erst nach 30 Minuten ein.

Hieraus geht hervor, dass die Glukose sich am schnellsten unter dem Einfluss des Insulins und am langsamsten in nüchternem Zustande am Muskel festsetzt. Die einfachste Erklärung für diese Tatsache wäre die Annahme, dass die Zahl der offenen Kapillarien am Muskel unter dem Einfluss des Insulins am grössten und im nüchternen Zustande am kleinsten ist.

Die Erfahrung anderer Autoren bestätigt, dass bei Hypoglycämie mittels Insulins der Quotient: Muskelglukose durch Plasmaglukose, grösser als die Einheit ist.