

## Las vías de los reflejos glucemiantes

POR

A. PI SUÑER

Una de las series más importantes en nuestros trabajos sobre la sensibilidad trófica de los tejidos es la demostración de los reflejos glucemiantes por excitación interna, dependiente del estado de nutrición celular. Es bien conocida la estrecha relación que existe entre el trabajo muscular y las descargas de glucógeno por parte del hígado. De manera tan precisa que, según dice Fürth (1), sucede como si existiese una comunicación telegráfica que avisase al hígado de las necesidades de los músculos. Hasta ahora no ha sido probado que la interrelación músculo-hepática se haga por vía nerviosa, y es necesario no olvidar la probabilidad, la seguridad de ello, sin dudar, empero, de que se ejerzan influencias químicas, ni los efectos de los posibles cambios de concentración de la glucosa de la sangre.

No obstante, nosotros opinamos que no se puede dudar de la realidad de las relaciones nerviosas. Para probarlo hemos realizado nuestros experimentos de ligadura de la aorta y la cava inferior, buscando confirmar el descubrimiento de Schiff, hace más de medio siglo, de que la inanición y la asfixia total son causas de hiperglucemia.

En su día publicaremos el protocolo completo de nuestros experimentos (hoy muy numerosos). No son todos positivos, creemos que por la complejidad del proceso de regulación glucémica, pero nos han llevado a la convicción de la existencia de reflejos tróficos glucemiantes. Cuando una parte del organismo (sistema muscular sobre todo) necesita glucosa, se produce por vía nerviosa un estí-



mulo hepático que aumenta la glucogenolisis. Se trata de un reflejo de receptor químico, trófico, que se resuelve en un efecto secretor por parte del hígado.

La vía eferente es bien conocida a partir de Cl. Bernard: centro bulbar, excitable experimentalmente por la picadura, por ejemplo, trayecto descendente medular, paso a los ganglios del simpático torácico origen de los espláncnicos mayores, plexo celiaco, plexo perivascular hiliar hepático, hígado.

Este camino ha sido nuevamente determinado por los trabajos continuados de Macleod, y Macleod y Pearce (3) y es el mismo por el que se ejercen otras influencias centrales sobre las inervaciones víscero-abdominales, vía espláncnico.

Ahora bien, si está demostrado el arco centrífugo de una sistematización funcional nerviosa, arco cuya excitación a diferentes alturas ocasiona constantemente glucogenolisis, hiperglucemia y glucosuria, es lógico que existan, asimismo, vías aferentes que cierren el reflejo.

Tengamos en cuenta que son numerosas las estimulaciones sensitivas que muestran su acción sobre la glucemia: el enfriamiento periférico, diversas excitaciones dolorosas. Por otra parte la inanición predispone a una más fácil movilización del glucógeno. Es posible que en el caso de la hiperglucemia por hemorragia tome parte un factor nervioso completando la influencia humoral, y recordemos aún la ya señalada movilización de glucógeno del hígado para satisfacer las necesidades musculares, y los resultados de nuestros experimentos de hambre local por ligadura.

Pero es el mismo Cl. Bernard quien habla bien explícitamente de reflejos glucemiantes. En su lección de 17 de febrero de 1855 (4) decía: "Esto me ha conducido a examinar con más detención la influencia del sistema nervioso sobre las secreciones y he llegado a pensar que esta influencia en lugar de ser diferente, se produce siempre por acción refleja pasando por algún ganglio del sistema simpático. Tuve que renunciar a la explicación que me había servido de punto de partida, que suponía que la acción excitadora nacida en los centros nerviosos, bajaba por el neumogástrico para llegar al hígado. La verdad es otra: el neumogástrico parece conducir una impresión centrípeta que llega al centro nervioso, desciende por la médula y llega al hígado por mediación de los filetes de los ganglios simpáticos".

Esta influencia refleja neumogástrica ha sido mucho después confirmada por Starkenstein (5). Es verdad que Macleod (6) ha atribuido los efectos hiperglucemiantes de la excitación del cabo central



del neumogástrico a la asfixia provocada por los trastornos de la mecánica respiratoria producidos por tal excitación, ya que utilizando la respiración artificial con ventilación forzada, estos efectos no se observan; pero el mismo Macleod (7) más tarde ha confesado, una vez conocida la influencia deprimente de la exagerada oxigenación de la sangre sobre la glucemia, que podría ser que en esta clase de experimentos la sobreoxigenación misma perturbase los resultados.

Sea o no cierta la intervención de las corrientes centrípetas neumogástricas en la regulación de la glucemia, es un hecho que la idea de los reflejos que intervienen en esta regulación tiene ya cerca de setenta años, formulada por el genial creador de la fisiología moderna. Nosotros, en un largo y sostenido trabajo de investigación, hemos intentado señalar la existencia de reflejos de este orden, con receptores químicos intersticiales, reflejos tróficos, y determinar además las vías centrípetas de estos reflejos, ya que las centrífugas son bien conocidas.

Los experimentos de nuestras series de ligaduras y de secciones de los centros nerviosos aportan unos datos más a la cuestión. Hemos probado (8) que después de la ligadura abdominal de la aorta y la cava se observa ordinariamente la descarga glucogénica hepática, con frecuencia hiperglucemia y algunas veces glucosuria. La doble vagotomía, como era de esperar según lo dicho, no modifica los resultados. La sección de la médula por encima del nacimiento de los filetes destinados a los esplácnicos (médula cervical, médula dorsal alta) como la doble sección de los mismos esplácnicos, evita los efectos de la ligadura, por destrucción de la vía eefectora. De igual manera, cortando la médula lumbar, tampoco se produce por la ligadura la excitación glucogenolítica hepática por hambre local, debido a la sección de las fibras sensitivas del tren posterior del animal bloqueado por la ligadura.

Transcribamos las siguientes observaciones:

A) Sección alta de la médula, entre la 6.<sup>a</sup> y 7.<sup>a</sup> cervicales.

1.<sup>o</sup> Perro de 20 kilos. Anestesia por cloral-morfina.

11 h. 45 m.	Anestesia.
12	Diseción yugular y vagos.
12 5	1. <sup>a</sup> muestra sangre: 1,33 por 1000 de glucosa.
12 15	Sección médula y doble vagotomía.



4 h.	5 t.	2. <sup>a</sup> muestra: 0,95 por 1000.
4	30	<i>Ligadura.</i>
5	15	3. <sup>a</sup> muestra: 1,04 por 1000.
6	15	4. <sup>a</sup> muestra: 0,90 por 1000.

14 mayo 1919.

2.<sup>o</sup> Perro de 18'5 kilos. Anestesia cloral-morfina.

11 h.	40 m.	Anestesia.
12	5	1. <sup>a</sup> muestra: 1,10 por 1000 de glucosa.
12	10	Sección médula.
12	40	Doble vagotomía.
4 h.	t.	2. <sup>a</sup> muestra: 1,19 por 1000.
4	30	<i>Ligadura.</i>
5	30	3. <sup>a</sup> muestra: 0,90.
6	40	4. <sup>a</sup> muestra: 0,70.

19 mayo 1919.

3.<sup>o</sup> Perro de 19 kilos. Anestesia cloral-morfina.

12 h.	30 m.	Anestesia.
12	45	1. <sup>a</sup> muestra: 1,25 por 1000.
12	55	Sección médula.
1	30	Sección vago derecho.
1	45	Sección vago izquierdo.
4 h.	20 t.	2. <sup>a</sup> muestra: 0,92.
4	45	<i>Ligadura.</i>
5	30	3. <sup>a</sup> muestra: 0,85 por 1000.
6	20	4. <sup>a</sup> muestra: 0,88 por 1000.

11 junio 1919.

4.<sup>o</sup> Perro de 9 kilos. Anestesia cloral-morfina.

11 h.	45 m.	Anestesia.
12		1. <sup>a</sup> muestra: 1,09 por 1000.
12	15	Sección médula.
4 h.	45 t.	2. <sup>a</sup> muestra: 0,82 por 1000.
4	55	<i>Ligadura.</i>
5	45	3. <sup>a</sup> muestra: 0,70.
6	35	4. <sup>a</sup> muestra: 0,76.

18 junio 1919.



B) Ligadura, previa sección doble de los esplácnicos.

1.º Perro de 10 kilos. Anestesia cloral-morfina.

Doble esplancnicotomía por vía lumbar extraperitoneal 48 horas antes del experimento.

11 h. 30 m.	Anestesia.
11 50	1. <sup>a</sup> muestra: 1,03 por 1000.
12	Ligadura.
12 45	2. <sup>a</sup> muestra: 1,06.
1 30	3. <sup>a</sup> muestra: 1,09.

2 agosto 1919.

2.º Perro de 2 kilos. Anestesia cloral-morfina.

Doble esplancnicotomía por vía lumbar extraperitoneal 24 horas antes.

4 h. 30 t.	Anestesia.
4 45	1. <sup>a</sup> muestra: 0,95 por 1000.
5	Ligadura.
5 45	2. <sup>a</sup> muestra: 0,93.
6 30	3. <sup>a</sup> muestra: 0,95.

5 agosto 1919.

3.º Perro de 9 kilos. Anestesia cloral-morfina.

12 h. 10 m.	Anestesia.
12 20	1. <sup>a</sup> muestra: 1,47 por 1000.
12 45	Sección esplácnico izquierdo.
1	Sección esplácnico derecho.
1 5	2. <sup>a</sup> muestra: 1,27 por 1000.

4 h. 30 t.	Ligadura.
4 45	3. <sup>a</sup> muestra: 1,11 por 1000.
5 30	4. <sup>a</sup> muestra: 1,03.
6 15	5. <sup>a</sup> muestra: 1,00.

6 agosto 1919.



4.º Perro de 11 kilos. Anestesia cloral-morfina.

Doble esplanicotomía tres días antes del experimento.

11 h. 45 m.	Anestesia.
12	1. <sup>a</sup> muestra: 1,26 por 1000.
12 5	<i>Ligadura.</i>
12 45	2. <sup>a</sup> muestra: 1,04.
1 30	3. <sup>a</sup> muestra: 1,16.

9 agosto 1919.

C) Ligadura, doble vagotomía previa.

1.º Perro de 16 kilos. Anestesia cloral-morfina.

4 h. t.	Anestesia.
4 10	1. <sup>a</sup> muestra: 1,03 por 1000.
4 20	Sección vago derecho.
4 30	Sección vago izquierdo.
5	2. <sup>a</sup> muestra: 1,42.
5 30	3. <sup>a</sup> muestra: 0,87.
5 45	<i>Ligadura.</i>
6 30	4. <sup>a</sup> muestra: 1,76.
7 20	5. <sup>a</sup> muestra: 1,87.

13 junio 1919.

2.º Perro de 14 kilos. Anestesia cloral-morfina.

11 h. 30 m.	Anestesia.
11 50	1. <sup>a</sup> muestra: 1,38 por 1000.
12	Vagotomía derecha.
12 10	Vagotomía izquierda.

4 h. 20 t.	2. <sup>a</sup> muestra: 1,06 por 1000.
4 35	<i>Ligadura.</i>
5 20	3. <sup>a</sup> muestra: 1,30 por 1000.
6 10	4. <sup>a</sup> muestra: 1,40.

20 junio 1919.



D) Sección baja de la médula, entre la última dorsal y la primera lumbar.

1.º Perro de 23 kilos. Anestesia cloral-morfina.

Sección aséptica de la médula 24 horas antes.

11 h. 45 m.	Anestesia.
12 15	<i>Ligadura.</i>
12 15	1. <sup>a</sup> muestra: 1,03 por 1000.
1	2. <sup>a</sup> muestra: 1,21.
1 45	3. <sup>a</sup> muestra: 1,18.

3 septiembre 1919.

2.º Perro de 6,5 kilos. Anestesia cloral-morfina.

10 h. 30 m.	Sección de la médula.
10 45	1. <sup>a</sup> muestra: 1,09 por 1000.
11 45	<i>Ligadura.</i>
12 30	2. <sup>a</sup> muestra: 0,98 por 1000.
1 15	3. <sup>a</sup> muestra: 0,89.

1 septiembre 1919.

3.º Perro de 14 kilos. Anestesia cloral-morfina-goma.

12 h. m.	Sección médula bajo anestesia por éter.
4 h. 30 t.	Anestesia.
4 40	1. <sup>a</sup> muestra: 1,24 por 1000. Se queja; se inyectan 8 c. c. más de la solución de cloral.
4 50	<i>Ligadura.</i>
	2. <sup>a</sup> muestra: 1,65 por 1000.
5	3. <sup>a</sup> muestra: 1,65.
5 15	4. <sup>a</sup> muestra: 1,62.
5 50	5. <sup>a</sup> muestra: 1,50.
6 25	6. <sup>a</sup> muestra: 1,40.

21 septiembre 1919.

### Conclusiones

1.<sup>a</sup> La glucemia es intervenida por influencias nerviosas que pueden entrar en juego por excitaciones sensitivas externas e internas.

2.<sup>a</sup> Estas excitaciones son transmitidas al hígado por vía refleja, cuyo arco eferente es conocido.



3.<sup>a</sup> El estado de nutrición de los tejidos parece constituir un excitante específico en estos reflejos internos. La correlación glucogénica músculo-hepática se establecería, además de otros mecanismos seguramente humoral, por mediación de estos actos nerviosos.

4.<sup>a</sup> La vía eferente descrita por Cl. Bernard constituye la "*final common path*". Las vías aferentes, sensitivas, pueden ser numerosas y de diversa clase como en todos los reflejos: ya pertenecientes a la vida de relación (efectos de las impresiones de frío, dolores, diferentes excitaciones experimentales de nervios sensitivos) ya a la vida vegetativa (dolores internos, estimulaciones experimentales del simpático abdominal, sentimientos tróficos, excitaciones defectivas musculares). De estos procesos nerviosos, más la acción sinérgica continua y ordenada de los químicos, humorales, resulta esta constante fisiológica tan importante que es la exquisita regulación de la glucemia, bien comparable por todos conceptos y en particular teniendo en cuenta los procesos que intervienen y la naturaleza de los mismos, a las regulaciones térmica, vasomotriz, respiratoria y de la reacción actual de la sangre.

He de agradecer vivamente la constante asistencia, en estas dilatadas investigaciones, de mis colaboradores doctores Bellido y Carrasco. Al primero por la ayuda en los trabajos de vivisección; al segundo por llevar todo el peso de las determinaciones de azúcar en la sangre usando su método personal que cada día se muestra más preciso, práctico y sencillo.

- (1) O. VON FÜRT: *Probleme der physiologischen Chemie*, II, 221; 1913
- (2) J. R. MACLEOD: *The amer. journ. of Physiol.* XIX, 388; 1907 y XXII 373; 1908.
- (3) MACLEOD Y PEARCE: *Ibid.* XXIX, 419; 1912. J. R. MACLEOD: *Diabetes*.
- (4) CL. BERNARD: *Leçons de Physiologie experimentale*, I, 325; 1855
- (5) E. STARKENSTEIN: *Zeitschr. für exper. Path.*, X, 123. 1911.
- (6) MACLEOD Y PEARCE: *Loc. cit.*
- (7) MACLEOD Y PEARCE: *The amer. Journ. of Phys.* XXXVIII, 415; 1915.
- (8) A. PI SUÑER: *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXXII, 1289; 1919.

Publicado en el volumen séptimo de TREBALLS DE LA SOCIETAT DE BIOLOGIA, 1919, página 253.