

Los reflejos tróficos glucemiantes

POR

A. PI SUÑER

A partir del libro de Turró (1) se hace preciso el concepto de sensibilidad trófica. Las influencias nerviosas centrífugas sobre la nutrición de los órganos eran conocidas desde largo tiempo, y hoy, que todavía se discute su mecanismo, todos reconocen, por numerosos y ya vulgares ejemplos, cuán efectiva es la intervención nerviosa en el metabolismo, de igual manera que lo es en toda función.

Pero si son tenidos por ciertos los que bien pudiéramos denominar *efectores químicos*, en cambio, de las corrientes centrípetas, originadas por excitaciones nerviosas que resultan modificaciones de la nutrición de los tejidos, no se ha hablado concretamente hasta ahora. Y el mismo Turró se refiere a ellas como a un postulado que hay que aceptar, aunque todavía no esté demostrado experimentalmente. Turró habla de la sensibilidad trófica considerándola origen de un orden de sentimientos cenestésicos que despiertan por la deficiencia química de los plasmias vivos: hambre global, hambres específicas, sed.

Se dan con esto por implícitas excitaciones producidas por la situación química de los órganos, de cuyas excitaciones derivan corrientes, que van a los centros, en los cuales incluso pueden provocar sensaciones. Pero lo normal es que tales excitaciones no den lugar a fenómenos de conciencia, sino que los actos fisiológicos por ellas gobernados se desarrollan por debajo de la personalidad consciente, sumándose a aquel conjunto indiscriminable, confuso y proteiforme de las más diferentes y numerosas sensaciones internas, la cenestesia, sentimiento fundamental de la existencia. Sólo la agudización anor-

mal de la necesidad trófica — de la misma manera que la agudización de cualquier otra necesidad interna, visceral, cenestésica, y también externa — dará lugar a una sensación diferenciada.

La admirable intuición de Turró, que le ha permitido definir una de las más profundas raíces del conocimiento, tenía también que influir en la investigación fisiológica. Nosotros recogimos esta noción — que tan fecunda se ha mostrado y se mostrará todavía — y hablamos de *reflejos tróficos*, atribuyéndoles todo el valor que han de tener en los procesos de regulación metabólica (2). Este concepto de reflejo trófico, extendiendo su influencia a las funciones más diversas, interviniendo constantemente, constituyendo el mecanismo más eficaz para asegurar la constancia de la composición química del organismo, encontrará, sin duda, interesantes aplicaciones en Fisiología.

Hoy, nuestros conocimientos y los medios técnicos de que disponemos permiten tan sólo el estudio experimental de la regulación hidrocarbonada. Ciertamente, que esta regulación es de la mayor importancia para la unificación metabólica en el organismo, que hace de la glucosa — de cualquier procedencia, exógena y endógena — el material energético tipo, y, por lo tanto, de más significación y el más utilizable.

Por otra parte, en la sistematización del concepto de reflejos tróficos hay mucho material utilizable. Material elaborado sin que los investigadores fueran dirigidos por esta idea central, sino obtenido con ocasión de otras investigaciones, pero que nosotros analizaremos aprovechándolo como preliminar necesario, como compilación bibliográfica imprescindible en que basar nuestras propias investigaciones experimentales. Una vez demostrado el reflejo trófico que regula el metabolismo hidrocarbonado, será lógico aceptar que los demás sectores de la nutrición, los más diferentes, se encuentren sometidos a influencias iguales o similares. Y esto, con tanto mayor motivo cuando se prueba que las hambres específicas se refieren a otros principios nutritivos, de la misma manera que se observa diferenciada el hambre de hidratos de carbono.

I

Por la constante y exacta correlación entre la cantidad de glucógeno en los músculos y en el hígado, según el estado fisiológico, no se puede dudar de la existencia de un estricto factor de correlación que ligue el metabolismo muscular con el hepático. El hígado y los músculos se encuentran estrechamente solidarizados, porque son los

principales tejidos formadores de glucógeno. El músculo necesita para su trabajo cantidades importantes de glucógeno, y por eso resulta más difícil — cosa lógica — agotar el sistema muscular que el hígado.

Pero en las grandes descargas, por ejemplo, por la picadura repetida, por la intoxicación floridzínica, los músculos acaban por ceder también su glucógeno, y puede ocurrir, como acontece sobre todo en la inanición avanzada, que no se encuentre en el organismo rastro de glucógeno, ni en el miocardio mismo.

El equilibrio hepatomuscular se establece seguramente por doble mecanismo, como el equilibrio entre el hígado y todos los demás tejidos que necesitan glucosa. Hay que tener en cuenta, sin duda alguna, un factor humoral: la concentración, la constante hidrocarbonada, que nosotros denominamos *tensión fisiológica* (3). Hoy se estudian una tras otra las constantes físico-químicas y químicas celulares (4). La constante de concentración es una relación aritmética entre tejidos y plasmas circulantes, y es un verdadero equilibrio físico-químico el que interviene en primer término en la repartición de la glucosa y, por tanto, en la economía del glucógeno. Así parece deducirse de los trabajos de Nishi (5), Epstein, Baehr (6) sobre la hiperglucemia por hemorragia.

Pero además de esta acción *in situ*, y también de otras acciones a distancia, interviniendo influencias hormonales específicas, debe ser tenido en cuenta el factor nervioso.

Los músculos gastan su glucógeno, y no obstante esto, si el trabajo no es extraordinario, su proporción de glucógeno apenas baja; el que se gasta va siendo sustituido por la glucosa que llega del hígado, en el cual la cantidad de glucógeno disminuye más ostensiblemente.

Dice V. Fürth (7): "Mientras el organismo cuente con reservas hidrocarbonadas los músculos en trabajo encontrarán manera y camino de procurárselos. *Cómo esto se haga es hoy todavía una cuestión no resuelta.* Se ha pensado si mediante la excitación de las terminaciones nerviosas intramusculares se podía reclamar, como por telégrafo, al gran depósito del hígado la remesa de nuevos materiales; *pero esta relación nerviosa no la ha demostrado nadie.* Probablemente no es el telégrafo nervioso el que relaciona en estos casos el hígado y los demás órganos; no es por un mecanismo nervioso por el que se explicaría el auxilio hidrocarbonado al músculo necesitado. Es más verosímil suponer que sea la sangre circulante misma la que — por descender en ella la proporción de azúcar — dé lugar,

automáticamente, a la movilización de reservas". Como se ve, este concepto es idéntico al nuestro, de tensión fisiológica.

Ambos mecanismos, humoral y nervioso, aquí como en todas partes, no se excluyen. En la correlación hepato-muscular, en la regulación de la glucemia, intervienen, sin duda alguna, la composición de la sangre, la tensión de la glucosa, y, seguramente, también otros factores químicos; pero interviene, asimismo, el factor nervioso. Desde Cl. Bernard (8), conocido el mecanismo de la glucosuria por picadura — descarga de glucosa por el hígado, hiperglucemia, glucosuria — no puede discutirse la influencia nerviosa sobre la regulación hidrocarbonada.

Es el hecho fundamental que la excitación de ciertas regiones del suelo del cuarto ventrículo actúa sobre el hígado aumentando su tono glucogenético, lo que hace que se consuman las reservas del glucógeno, por aumentada glucogenolisis, y que la glucosa, consiguientemente liberada, pase en tal exceso a la sangre, que dé ocasión a eliminación por la orina. El proceso íntimo de la descarga hepática no es conocido todavía, como no lo son tampoco los mecanismos de otros incrementos e inhibiciones del tono funcional, comenzando por la misma contracción muscular.

El bulbo se encuentra estrechamente relacionado con el hígado, sobre el cual ejerce una acción continuada (como es continuada toda influencia nerviosa) con momentos de aumento y de disminución del tono. Del bulbo partirían excitaciones centrífugas que, por mediación del hígado, influirían en la composición de la sangre, como asimismo, y en consecuencia, sobre la regulación general metabólica.

Esta influencia centrífuga recibe al mismo tiempo influencias superiores cerebrales, tal como lo demuestran, por ejemplo, los efectos de la emoción (9), y se ejercen por vías hoy exactamente determinadas (10). Sabemos si es cierta la intervención del sistema nervioso en el metabolismo y conocemos el camino de las vías eferentes. La primera hipótesis, dada la situación anatómica de la picadura eficaz, debía ser que las excitaciones bulbares se transmitieran por el neumogástrico. No es así. Ya veremos la importancia del neumogástrico en la constitución de los reflejos tróficos, y como las neuronas de asociación de su raíz sensitiva intervienen en aquellos reflejos, de manera que su excitación despliega la corriente centrífuga; cosa parecida a la que acontece en los centros respiratorios por intervención de los mismos neumogástricos. Pero estos nervios no constituyen la vía centrífuga, por lo menos la totalidad de la vía centrífuga; cosa parecida, otra vez, a la que acontece en los centros respiratorios y sus vías eferentes. La vía de excitación en la pi-

cadura es la de los espláncnicos, tal como probara ya Cl. Bernard. Así se ha confirmado por los estudios de Macleod y sus colaboradores (11). La excitación eléctrica del esplácnico provoca la descarga glucogénica del hígado y la hiperglucemia subsiguiente, local o general, según la intensidad y duración del estímulo. De igual manera se conducen las fibras derivadas del esplácnico en el plexo celiaco y las que van con el pedículo hepático. La sección de los espláncnicos hace inefectiva la picadura, como asimismo la sección medular a la altura de las últimas vértebras cervicales o primeras dorsales.

Las fibras parten del centro bulbar, bajan por la médula cervical y dorsal hasta los pares raquídeos torácicos, del cinco al diez, pasan a la cadena ganglionar simpática paravertebral del lado correspondiente. Desde allí marchan con los nervios espláncnicos — espláncnicos mayores, y sobre todo el izquierdo — y entran a formar parte del plexo celiaco, constituyendo nuevas sinapsis en los ganglios correspondientes. De este plexo van fibras a las vísceras abdominales, y ahora nos interesan las que terminan — muy numerosas — en las cápsulas suprarrenales y las que van a constituir el plexo del pedículo hepático, que llegan al hígado por el hilio. La excitación de estas fibras en cualquier punto de su trayecto, provoca, como la del centro bulbar en su origen, la descarga de glucógeno por parte del hígado, la glucogenolisis y la hiperglucemia subsiguiente.

Hasta aquí nos encontramos nada más que con fenómenos referibles a toda intervención glandular de efectos funcionales. La vía esplácnica conduciría fibras secretoras — secreción de glucosa — destinadas al hígado, siendo el glucógeno una forma intermediaria de reserva, preparada y conservada por la célula en espera de transformarla en el producto de secreción. Cosa que vemos repetirse en muchas secreciones. El esplácnico sería para el hígado, en su función glucogénica, lo que la cuerda del tímpano es, por ejemplo, para la glándula submaxilar.

Pero cabe preguntarse si los fenómenos se realizan con tanta sencillez, si se trata de una sencilla excitación nerviosa sobre el hígado, o bien si intervienen otros factores. Seguramente el mecanismo es de mayor complejidad, y este caso constituye un ejemplo típico de correlación neuro-humoral, por la influencia de la secreción suprarrenal sobre la glucogénesis hepática, por el papel jugado por la adrenalina en la regulación de la glucemia.

II

Blum (12) descubrió en 1902, que la inyección subcutánea o intravenosa de adrenalina es causa de glucosuria que dura unas horas, asemejándose, por su evolución, dicho fenómeno, a la glucosuria por picadura. Pollak (13) estableció con precisión las relaciones entre esta glucosuria y la coincidente hiperglucemia, en general desproporcionadamente intensa. Doyon y Kareff (14) demostraron que la acción local de la adrenalina es evidente, y que su inyección en las venas mesentéricas determina un empobrecimiento del glucógeno del hígado; y Ritzmann (15) probó que existe cierta relación entre la intensidad del fenómeno — hiperglucemia, glucosuria — y la cantidad de las reservas de glucógeno. Vemos con esto, que paralelamente a la influencia nerviosa — glucogenolisis, aumentada por excitación de la vía aferente — actúan factores hormonícos; que la impregnación del hígado por la adrenalina ocasiona hiperglucemia por mecanismo igual: descarga de las reservas hidrocarbonadas.

Las relaciones entre estos dos mecanismos han sido objeto de numerosas investigaciones, y de discusiones largas y aun no terminadas. Sería necesario demostrar, en primer término, si, para los efectos glucogenolíticos de la excitación de la vía nerviosa, es imprescindible la intervención de la adrenalina; esto es, si la hiperglucemia por picadura o por excitación esplácnica no se produciría en el animal, en el cual por diferentes artificios se hiciese imposible la adrenalinemia, resultado de aquella excitación. Se ha de probar, en una palabra si la glucosuria por picadura no sería otra cosa, en último término, que una glucosuria adrenalínica.

Los experimentos sobre esta cuestión han sido muy numerosos. Se ha investigado en primer lugar si la doble extirpación de las suprarrenales suprime el efecto de la picadura, la excitación de los espláncnicos o la centrípeta del pneumogástrico. Kahn y Starkenstein (16) así lo afirman, lo mismo que Meyer y London, que sostienen la ineficacia de la excitación nerviosa hasta unos cuantos días después de la extirpación suprarrenal. Macleod (17) observa que, destruyendo el plexo hiliar hepático, la excitación del esplácnico no da lugar a hiperglucemia o la provoca en grado insignificante; y, en cambio, afirma Jarisch (18) que, aun cortando las comunicaciones nerviosas del hígado, la picadura sigue siendo hiperglucemiante. Declararía lo primero en contra de la intervención inexcusable de la adrenalina (Trendelenburg y Fleischhauer), que resultaría ineficaz

en dicho caso, y lo segundo parece demostrar todo lo contrario, esto es, la participación, bien importante, del factor hormonal en el gobierno funcional del hígado, glándula glucógena. De otra parte Stewart y Rogoff (19), en una serie de trabajos recientes, han probado que algunos animales después de la extirpación completa de una cápsula suprarrenal y de la enervación de la otra (gatos), y hasta después de la doble capsulectomía (conejos), viven normalmente sin perturbaciones, y, por tanto, regulando su metabolismo hidrocarbonado, y han probado también que por la manipulación operatoria de las vísceras abdominales, tan intensa que pueda llegar a producir el *shock*, que sabemos es causa frecuente de glucosuria, no se observa una mayor secreción de adrenalina por parte de las suprarrenales, mientras que la adrenalinemia se produce por la intoxicación estrícnica.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que es innegable la descarga de adrenalina por la picadura. Si se extirpa una suprarrenal y se determina la cantidad de substancia cromafina existente en ella, y se practica la picadura, al comparar la riqueza cromafina de la cápsula no extirpada con la otra, véase clara la diferencia: cómo al excitar la vía nerviosa aferente, se ha exagerado la secreción adrenalínica, Kahn (20). Estos resultados han sido confirmados por Negrín (22) con el método de Spalfholz y junto con Sopenña determinando, mediante el método de Folin, Cannon y Denis, la riqueza media de adrenalina en cápsulas de animales de una especie, antes y después de la picadura (23). Los resultados han sido concordantes. Kahn (24) ha probado que la sección de un esplácnico protege la cápsula correspondiente de la descarga por picadura; cosa que se comprende, porque, recíprocamente, Stewart (25) había observado descargas adrenalínicas por excitación de los esplácnicos.

Aquí hay, de hecho, expulsión de adrenalina capsular por la picadura y por excitación de la vía eferente. Ahora, si esta adrenalina producida en exceso puede encontrarse y actuar en la sangre, es cosa controvertida. Wattermann y Smith (26), valiéndose del método de Ehrmann, han descrito resultados positivos, pero, en cambio, Kahn (27), Brücke (28) y Negrín (29) utilizando el método de Trendelenburg no han podido confirmarlo. Gley y Quinquaud (30) han demostrado cómo desaparece rápidamente la adrenalina en la sangre, porque se destruye a medida que se va formando y ni siquiera llega a la desembocadura de la cava inferior en el corazón.

Se ha de tener en cuenta, como dice Kahn, que pueden ser, no obstante, fisiológicamente efectivas cantidades de adrenalina, no revelables por los métodos de laboratorio, tal como sucede sin duda en

muchos casos evidentes de glucosuria adrenalínica, en los cuales el efecto es marcado, aunque no sea posible descubrir el exceso de adrenalina en la sangre. No olvidemos tampoco que Negrín, en colaboración con Hernández-Guerra y Sopeña (31), y paralelamente Cervera (32), en nuestro laboratorio han demostrado la vaso-constricción por la picadura y el aumento de la tensión arterial una vez cortados los pneumogástricos, esto es, una especie de autotrendelenburg. Esta vaso-constricción parece ser de origen adrenalínico al mismo tiempo que directamente nerviosa, según opinan Houssay y Houssay y Cervera (33), distinguiendo los dos elementos de estos fenómenos. El esplácnico es, en efecto, el nervio vaso-constrictor de una gran área abdominal. Recordemos, además, que, según es bien sabido, Cannon y sus colaboradores (34) explican algunos de los efectos emotivos por la adrenalinemia que resulta de la excitación cerebral.

Hoy se admite, en general, que si la hiperglucemia por picadura no es una simple hiperglucemia adrenalínica, la hormona suprarrenal juega de todos modos un papel, muy importante, en la glucogenolisis. Y no sólo en esta segunda fase del metabolismo hidrocarbonado hepático, de desprendimiento de glucógeno, sino también en la de producción de reservas. Señalaremos que Pollak (35) ha encontrado que, en el conejo en inanición y con las reservas de glucógeno agotadas por convulsiones estrícnicas, la inyección repetida y a dosis crecientes de adrenalina es causa de acumulación de glucógeno hepático, mientras que los músculos se encuentran exhaustos. Se ejercería una influencia tónica por la adrenalina comparable a la del sistema nervioso, a la influencia tónica vigilante, reguladora, que impide perturbaciones cuantitativas en uno y otro sentido. Freund y Popper (36) probaron que la enervación del hígado dificulta la regulación glucogénica, y, en consecuencia, que aquella enervación facilita la acumulación anormal y altera la glucogenia y la glucogenolisis. Una vez más encontramos sinérgicas las acciones humorales y las acciones nerviosas: intervención sobre el tono hepático en las dos modalidades de la función reguladora del metabolismo de los hidratos de carbono: formación y secreción.

¿Cómo obra la adrenalina? ¿Directamente sobre la célula hepática, o bien sobre el aparato nervioso del hígado? En primer lugar no olvidemos la influencia antes citada de la adrenalina *in situ*, ya por pincelación del pedículo hepático, ya por inyección en las venas mesentéricas (Doyon y Kareff), y, a continuación, los resultados de Hirayama y Loewy, que han obtenido la hiperglucemia adrenalínica después de la intoxicación inhibidora de las terminaciones simpá-

ticas mediante la nicotina y la crisotoxina, y también las de Polak (37), que prueban que la sección del simpático, de los espláncnicos, no impide aquella hiperglucemia. Macleod (38) opina que para la hiperglucemia obtenida por excitación esplácnica parece ser necesario un cierto tono suprarrenal. De esto se deduciría que la adrenalina obra sensibilizando — como hacen otras hormonas sobre otras sistematizaciones nerviosas — las terminaciones nerviosas en el hígado, ya actuando sobre el elemento nervioso, ya sobre la sustancia intermediaria. Aquí también obrarían sinérgicamente lo humoral y lo nervioso sumando y favoreciendo su acción. De este modo comprendemos que pueda tener efecto la excitación simpática, aunque todavía no haya intervención suprarrenal, y que, recíprocamente, la adrenalina pueda a su vez sin que aumente el tono nervioso, provocar la descarga del hígado; pero que, en cambio, lo normal sea la intervención doble y mancomunada, paralela y solidaria.

Se explica de esta manera que sean exactamente comparables los efectos de la picadura y los de la adrenalinemia (Closson, 39).

La acción hiperglucemiante del éter, que Keeton y Ross (40) creen debida a la excitación de la vía eferente, de las fibras espláncnicas, por el hecho de que esta hiperglucemia tóxica no se observe con tanta intensidad, después de la doble esplacnotomía y que sí persista intensa a pesar de la enervación del pedículo hepático, hace creer, en efecto, en una hipersensibilización simpática que favorezca la descarga adrenalínica y, consiguientemente, la hiperglucemia; mecanismo diferente de la sensibilización del efector hepático por la adrenalina. Del mismo modo, las investigaciones de Cushing, Weed y Jacobson (41), han enseñado que la excitación de la hipófisis en el conejo produce hiperglucemia, que se observa igualmente después de la sección medular (segunda torácica), y después de la doble esplacnicotomía. Se trataría de una influencia central de las hormonas hipofisarias, de un aumento de la excitabilidad de los centros, que resonaría sobre el hígado glucogénico por fibras nerviosas relacionadas directa o indirectamente con el ganglio cervical superior. La sensibilización química puede tener lugar, como se ve, a distintas alturas de la vía eferente.

En el caso la intervención de las suprarrenales en la glucemia se trata, como se ve, de una de tantas acciones combinadas, en que intervienen paralelamente, conjuntamente, el factor nervioso y el factor hormonal. De estos mecanismos de correlación, y en particular de la correlación simpática, nos hemos ocupado en otro lugar (42). Son lo químico y lo nervioso dos órdenes de mecanismos interfuncionales que de ninguna manera se excluyen, sino que, por el con-

trario, actúan, en lo fisiológico, al mismo tiempo y con mutua dependencia.

III

Queda, como se ve, demostrada y ya de tiempo, la influencia eferente de los centros nerviosos, especialmente del centro bulbar, sobre la glucogenolisis, y el trayecto de las vías bulbo-mielo-simpático-espláncicas. Se ejerce esta influencia lo mismo si actúa el estímulo nervioso directamente, como si lo hace por mediación de las suprarrenales, o bien si interviene la función nerviosa sinérgicamente con la humoral.

Pero queda aún por determinar si es ésta la única intervención nerviosa que experimenta el hígado en su función glucogénica, o si llegan estímulos por otro camino; es decir, si es aplicable al fisiologismo del hígado la sistematización fisiológica por la que pueden considerarse opuestos en su acción el llamado sistema nervioso parasimpático y el simpático: en este caso, los espláncicos y el neumogástrico.

Hace pensar en la posibilidad de esto, la oposición entre estas dos inervaciones extendida a múltiples funciones viscerales. Esta doble influencia sobre las vísceras digestivas es bien conocida, sobre todo a partir de los trabajos de Bayliss y Starling (43): la excitación del neumogástrico intensifica el tono gástrico y de los segmentos intestinales superiores; la del espláncico lo deprime. Análogamente, pudo afirmar Falta (44) que en el hígado actúan también estas dos influencias contrarias: una estimuladora del proceso de desintegración glucogenética con intervención suprarrenal, por vía espláncica, y otra inhibidora, que hace descender el tono glucogénico, y se ejerce por el sistema parasimpático — neumogástrico — con intervención humoral del páncreas. Experimentos ulteriores de Rossi (45), de Roncato (46), de Eiger (47), parecen confirmar esa acción inhibitoria sobre la glucogenia en el hígado, ejercida por fibras eferentes del vago.

Del equilibrio de estas dos influencias opuestas resultaría el equilibrio de la glucemia, y de esta manera, al aumentar el tono espláncico o suprarrenal, o bien al descender el autónomo o pancreático, sobrevendría la hiperglucemia, y en caso de prolongarse el desequilibrio, la diabetes, endocrina y nerviosa. En la endocrina, de origen pancreático sobre todo, o suprarrenal, y también por otras alteraciones de glándulas de secreción interna de función sinérgica, incluíbles en los grupos bien conocidos, y opuestos en mucho artificialmente por la escuela de Viena (48).

Paralelamente a estas influencias humorales sobre el tono glucogénico se dan las influencias nerviosas equivalentes. De la misma manera contraria que actúan espláncnicos y pneumogástrico sobre la motilidad y seguramente también sobre el trabajo de las glándulas digestivas, hay aquí hechos que hacen pensar en la influencia depresora del pneumogástrico sobre el tono glucogénico, en oposición a la acción excitadora del espláncnico.

Bang y otros (49) han demostrado que, después de la vagotomía, crece la capacidad diastásica del hígado, como en el caso de la picadura, de la glucosuria adrenalínica, floridzínica, etc. Ciertamente que Starkenstein (50) discute el hecho; pero Corral (51), contradiciendo a Cavazzani y Finzi (52), advierte los efectos hipoglucemiantes de la excitación de las fibras pneumogástricas torácicas, incluso después de la destrucción del plexo nervioso del pedículo hepático, lo que haría pensar en la concomitancia del factor humoral pancreático. Es posible que, por el pneumogástrico, vayan fibras moderadoras de la glucemia que obren, ya directamente sobre el hígado, ya indirectamente, por excitación endocrina pancreática, o simplemente por la acción conjunta de los dos factores coordinados, nervioso y humoral.

Esto es cuanto hoy se conoce del gobierno nervioso de la función glucogénica del hígado y de las influencias eferentes del sistema nervioso que parten del centro bulbar: la intervención espláncnica excitadora, bien demostrada, con la colaboración cromafina, y la intervención pneumogástrica inhibitoria, todavía dudosa, con la colaboración pancreática.

Quedan así sistematizados los principales elementos hormonales y nerviosos que intervienen en la regulación de la glucemia por mediación del gran órgano metabolizador, el hígado.

IV

Estas descritas vías eferentes entran en relación, en los centros, con otras vías de asociación y con vías centrípetas, aferentes. A la acción de las vías de asociación ya nos hemos referido, al recordar como los centros superiores, la misma corteza gris cerebral, influyen en la glucemia (caso de las emociones, por ejemplo). Falta señalar lo que haya de conocido respecto a influencias reflejas.

En primer lugar, la excitación del cabo central del pneumogástrico, como demostró Starkenstein (53), confirmando las observaciones antiguas de Cl. Bernard, provoca hiperglucemia. La excitación se transmite centrípetamente al centro bulbar, y de allá, por vía

esplácnica, al hígado. En efecto, esta excitación aferente se compara por V. Fürth (54) a la excitación del esplácnico, a la picadura, a la influencia de la asfixia (Bang, 55), etc., factores de hiperglucemia, cuyo mecanismo conocemos.

Cierto que Macleod (56) creyó que esta excitación del pneumogástrico produce hiperglucemia por la asfixia, ocasionada por perturbaciones de la motricidad respiratoria consiguientes a la excitación del pneumogástrico. Si se someten los animales a la respiración artificial con aire excesivamente oxigenado, no se produce la hiperglucemia; pero, últimamente, el mismo Macleod (57) ha suprimido en sus experimentos la sobreoxigenación, convenciéndose de que los efectos del oxígeno en exceso perturban a su vez el fisiologismo de los centros bulbares. Las alteraciones derivadas del exceso de oxígeno se observan sobre la reacción actual de la sangre y sobre la glucemia—deprimiéndola, según es sabido—modificando y enmascando, con ello, los resultados obtenidos.

No es sólo el pneumogástrico la vía aferente del reflejo glucemiante. Por otros nervios sensitivos diferentes se puede influir sobre la glucemia, particularmente por estímulos dolorosos en especial sobre el ciático (58). Señalemos, en primer lugar, las excitaciones sensitivas del simpático abdominal, causa frecuente de hiperglucemia (59): operaciones, manipulaciones, diferentes sustancias aplicadas dentro o fuera del abdomen, etc.; toda la profusión de hechos interesantes aducidos por Pflüger (60), al discutir la secreción interna del páncreas.

Son muchas, sin duda, aunque no todavía exactamente determinadas, las vías sensitivas—viscerales y periféricas—que pueden influir sobre la glucemia, actuando por el trayecto antes descrito: la *vía efectora común*, tal como sucede en todo otro reflejo. Pero la doctrina de los reflejos glucemiantes, de los reflejos tróficos, no será completa y científica hasta tanto no se determine el excitante o los excitantes específicos, y las particularidades de su actuación, de tal manera que pueda entreverse la adecuación de la respuesta. Las observaciones transcritas lo son de excitaciones por estímulos arbitrarios, de laboratorio, eléctricos, tal como se emplean de ordinario en la demostración experimental de los reflejos de la vida de relación. Téngase en cuenta que no se ha constituido la doctrina cierta de los reflejos hasta que se ha podido establecer la relación cualitativa y cuantitativa entre el estímulo y el efecto, hasta que se ha probado la adecuación del acto motor.

Veremos aquí que esta rigurosa adecuación, la especificidad del

estímulo y la coordinación perfecta de la respuesta, existen también al producirse los reflejos glucemiantes.

V

Repitamos que el consumo de glucosa por los músculos en trabajo es uno de los motivos más eficaces de la descarga compensadora en el hígado. El ejercicio intenso, la faradización, las convulsiones estrícnicas, pueden llegar a agotar las reservas de glucógeno, musculares y hepáticas. El trabajo muscular es causa, en general, de hiperglucemia. La relación de glucógeno entre los músculos y el hígado resulta tan precisa y exacta, que sólo se comprende por mediación nerviosa. El hígado va cediendo glucosa por hidrólisis del glucógeno, progresiva y gradualmente, según las necesidades metabólicas, y en particular las de los músculos (Weidland, 61). Hemos observado que la sección de la medula lumbar impide la producción de hiperglucemia por hambre local del tren posterior. Las vías sensitivas medulares juegan un papel en la regulación de la glucemia.

De la misma manera que el consumo muscular, la necesidad de acelerar las combustiones, sea cual fuere el motivo, exagera el reflejo glucemiante.

Los músculos constituyen por definición los órganos de la producción térmica, sobre todo en los animales de sangre caliente. Las contracciones repetidas y violentas, el tono aumentado, las convulsiones clónicas o tónicas, elevan la temperatura; el reposo, la parálisis, la curarización, la deprimen. La regulación térmica se ejerce combinando mecanismos físicos y químicos: los primeros, especialmente, de facilitación de la irradiación, para defenderse contra el calor, y los segundos (superproducción térmica) contra el frío (Rubner).

Pues bien, esta superproducción térmica se hace intensificando el metabolismo, y, sobre todo, el metabolismo hidrocarbonado en los músculos.

Se comprendè, pues, que la defensa contra el frío sea, por sus efectos tróficos, equivalente al trabajo muscular; una y otra consumen glucosa, y una y otro pondrán en juego reflejos glucemiantes.

La intervención del sistema nervioso en la regulación térmica es cosa axiomática. Desde los clásicos experimentos de Pflüger, que demuestran se impide, por sección medular, la regulación en las metámeras correspondientes — las cuales se hacen poiquilotermas — hasta los recientes trabajos de O'Connor (62) sobre el control ner-

vioso en la regulación de la temperatura animal, encontramos pruebas repetidas de la existencia de reflejos tróficos que intervienen en la economía térmica del organismo.

La regulación de la temperatura es un proceso de suma complejidad; cuentan en ella influencias directas procedentes de los centros — temperatura de la sangre y de los tejidos — pero también influencias sensitivas — temperatura de la piel. Tanto en la defensa contra el frío — como hemos dicho, predominantemente químico-trófica — como en la defensa contra el calor, de orden físico — vasodilatación periférica, sudor exagerado, polipnea térmica, etc. — es evidente la intervención de las corrientes nerviosas aferentes, sensitivas, motivadas por la temperatura ambiente, sentida por la piel (63).

Estas influencias se resuelven en numerosas y diferentes reacciones al llegar a los centros bulbares. Allí, en efecto, pueden provocar reflejos de naturaleza distinta, ya mediando los centros vasomotores, de la secreción del sudor, del ritmo respiratorio, actuando sobre el tono muscular general, o ya, finalmente, influyendo sobre el centro glucemiante regulador del metabolismo hidrocarbonado. Recordemos ahora la importancia que, según Stefani (64), tiene el pneumogástrico en el proceso de la termorregulación.

Y no sólo el pneumogástrico, sino otros nervios, como hemos visto. El mismo Stefani (65) sistematizó recientemente resultados propios, conseguidos por una obstinada labor experimental sobre la inervación del metabolismo y los trabajos de los hermanos Cavazzani (1892-94) respecto de los nervios glucosecretores y los de Vassoin, Farini, Berti, Rossi (66) y Roncato (67) acerca de los glucosinhibidores.

En los actos de termorregulación es donde se muestran sin duda con mayor evidencia los efectos de los reflejos tróficos, y en particular de los glucemiantes. El tono muscular, como el trabajo mismo, es una manifestación de la intensidad nutritiva, del tono metabólico. La mayor o menor producción de calor por los músculos depende del trabajo que realicen o del tono, llegando hasta la contractura o las contracciones fibrilares.

Como natural consecuencia de esto, del mayor consumo de glucosa que dicho aumento del tono supone, se observa la movilización hidrocarbonada congruente al defenderse el animal contra el frío: la descarga del hígado y la hiperglucemia resultante. El músculo dispone así de la necesaria cantidad de combustible para subvenir al mayor consumo. Se trata, como se ve, de un mecanismo absolutamente comparable a la descarga refleja por trabajo muscular.

Existe, efectivamente, una estrecha relación entre la regulación

de la temperatura y el metabolismo, en particular de los hidratos de carbono. En tiempo frío, como en todas las circunstancias en que hay que activar la producción térmica, se facilita la glucogenia y la glucogenolisis. Lo mismo sucede en la fiebre, uno de los casos más típicos y evidentes de sobreproducción de calor. Hay desprendimientos glucogénicos en el hígado bajo la influencia del sistema nervioso (Lepine y Boulond, 68), y consecutivamente, muchas veces, hiperglucemia.

Embsen, Lüthje y Liefemann (69) obtuvieron resultados contrarios a los esperados al estudiar la influencia del frío y del trabajo, en perros diabéticos por extirpación del páncreas: en lugar de disminuir la glucosuria por el trabajo y por el enfriamiento, encontraron que aumentaba. Esto concuerda perfectamente con el hecho descrito por nosotros (70) referente al metabolismo hidrocarbonado de los perros sin páncreas, más o menos glucosúricos según la estación: el invierno favorece la glucosuria. En todo caso, la falta de páncreas es causa de muy graves perturbaciones del metabolismo, y, en plazo, por lo general, breve, ocasiona la muerte del animal, tal como fué descrito por Minkowski y von Mering. Producense una serie de trastornos equivalentes a los de la inanición, con destrucción anormal de materias nitrogenadas y con profundas alteraciones de metabolismo de los hidratos de carbono que se traducen casi siempre por glucosuria. No obstante, algunas veces — a pesar de una completa extirpación del páncreas — no se observa glucosuria; y estos casos excepcionales son más frecuentes en el verano que en el invierno. Nosotros, al publicar el trabajo en que esto referíamos, relacionamos estos casos excepcionales con las necesidades de la regulación térmica. En invierno, cuando el consumo es más activo, los hidratos de carbono, o las materias que pueden producirlos, se encuentran en potencia de movilización más fácil: los materiales glucemiantes son más lábiles. En una palabra, el organismo se encuentra en estado de alta tensión glucógena. Por eso, en el invierno es más fácil la producción de hiperglucemia y se favorece la glucosuria. Cuando, inversamente, las temperaturas externas son altas, el metabolismo hidrocarbonado se adapta a un tono menos intenso, produciéndose una mayor fijeza, una estabilidad más profunda de la molécula glucogeniante, y así resulta más difícil la sobreproducción de azúcar. Esta *educación metabólica* se hace, probablemente, con mediación del sistema nervioso, cosa que no excluye la intervención de factores humorales.

Ha sido, en efecto, repetidamente demostrada la influencia de la temperatura ambiente sobre la glucemia (71). Al enfriar un animal

se empobrece el hígado y todo el organismo de glucógeno, con el aumento correspondiente de glucosa en la sangre (Freund y Marchand, Bierry y Ranc) (72). La hiperglucemia se observa también, como hemos visto, en la fiebre de duración suficiente (73), y parece desprenderse de las observaciones de Bierry y Fandard (74) que hay una cierta relación entre el valor de la glucemia y la temperatura de las diferentes especies, y el volumen de los animales. En todos los casos, al forzar la termogenia, se facilita la glucosuria.

Gaglio (75) describió en los animales curarizados y sometidos a respiración artificial una glucosuria ligera que clasificó entre las tónicas. Esta glucosuria no se presenta si se mantiene a los animales a temperaturas de 37 a 40° y, en cambio, se aumenta tanto más cuanto más desciende la temperatura ambiente. Lattes (76) observó asimismo una relación entre la intensidad de la glucosuria en la intoxicación floridzínica y la temperatura exterior. Y sin estos artificios tóxicos, Graham Lusk (77) probó el gasto aumentado de glucógeno por el temblor *a frigore*; Böhm y Hoffmann y Löwit (78) han provocado la glucosuria en los animales mediante baños fríos o rodeándolos de hielo, y Glässner (79) la observó en el hombre después de largas inmersiones frías.

Del mismo modo que la temperatura, ponen en acción el reflejo glucemiante, la inanición, el agotamiento: la disminución, cualquiera que sea su motivo, de las reservas de glucógeno en los tejidos, en particular los músculos. Ya hemos visto la influencia del trabajo, de la intervención del sistema muscular en la regulación térmica, de todo lo que represente consumo de reservas. Todo cuanto haga descender a un cierto límite el contenido de glucógeno en los tejidos aumentará el tono de los reflejos glucemiantes.

El caso de la inanición es bien conocido. El glucógeno desaparece de los músculos y del hígado a consecuencia de la inanición, y Mawk (80) demuestra cómo la dieta predispone a la glucosuria. Recordemos, por otra parte, la *diabetes por hambre* en el perro y la llamada *diabetes de los vagabundos* en el hombre.

El *vaciamiento* de azúcar, en cualquier lugar del organismo, es causa de la movilización compensadora de las reservas. Es un hecho de adaptación como tantos otros. Y en esta movilización interviene — aunque seguramente no es el único factor — el elemento nervioso. Así actúan, por iguales mecanismos, el trabajo, el frío, la inanición auténtica, la intoxicación floridzínica (que, abriendo el paso a la glucosa, liquida rápidamente las reservas, agotando el azúcar del organismo), la diabetes experimental y espontánea, tanto si se trata, en estos últimos casos, de un incremento primario de la tensión glu-

cógena, como de la dificultad de aprovisionamiento de glucosa por perturbaciones de la glucolisis, según la escuela de Lepine (81), o bien de la ausencia de factores intermediarios que Allen (82) denominó genéricamente *amboceptor*. El hecho, cualquiera que fuese la hipótesis verdad, es que una influencia estimuladora actúa sobre la glucogenia. Primitiva en la primera de las hipótesis (impulsando el tono de la tensión glucogénica, tal como se impulsa el de la termogenia en la fiebre), secundaria en la otra, por las reclamaciones tróficas de los tejidos que se encuentran sin glucosa suficiente: la glucosa que no pueden aprovechar y que en el metabolismo sería sustituida por otros materiales energetógenos.

Digamos, pues, en conclusión, que, innegable la influencia nerviosa centrífuga sobre la regulación de la glucemia, la intervención de distintos centros sobre dicha regulación, demostrada también la influencia aferente que resulta de la estimulación de los nervios sensitivos (en el caso de la defensa contra el frío sobre todo y en otros casos), y probada finalmente la estricta adaptación del efecto trófico — glandular hepático en nuestro ejemplo — queda cerrado el arco del reflejo glucemiante, equivalente en un todo a los demás reflejos, y el cual puede ser puesto en acción por distintos estímulos de orden interno y externo, que actuarán sobre el correspondiente efector por la vía eferente común, *the common path* de Sherrington. Abrese, con esto, camino a la doctrina tan comprensiva de los reflejos tróficos, interviniendo, junto con otros factores, en los procesos de regulación del metabolismo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) R. TURRÓ: *Les Origines de la Connaissance*. París, 1914.
- (2) A. PI SUÑER: *Conferencia en la R. Acad. de Med.* Madrid, 1916.
- (3) PI SUÑER Y TURRÓ: *XVI Cong. Intern. de Med.* Budapest, 1909.
- (4) MAYER Y SCHAEFER: *Journ. de Phys. et de Path. gén.* XVI, 1, 1914.
- E. TERROINE: *Ibid.*, XVI, 212, 1914.
- (5) M. NISHI: *Arch. für exper. Path. u. Pharm.* LXI, 186, 1909.
- (6) EPSTEIN Y BAEHR: *Journ. of Biol. Chemistry.* XVIII, 21, 1914.
- (7) O. VON FÜRTH: *Probleme der phys. und path. Chemie.* II, 221, 1913.
- (8) CL. BERNARD: *Leçons sur la Physiologie expérimentale.* I, 296, París, 1855.
- (9) W. B. CANNON: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage.* 70, New York y Londres, 1915.
- (10) CANNON Y DE LA PAZ: *The amer. Journ. of Phys.* XXVIII, 64, 1911.
- (11) J. R. MACLEOD: *Ibid.*, XIX, 388, 1907. — MACLEOD Y PEARCE: *Ibid.* LXXVIII, 415, 1915.
- (12) O. BLUM: *Arch. für die ges. Phys.* XL, 628, 1902.

- (13) L. POLLAK: *Arch. für exper. Path. und Pharm.* LXI, 166, 1909.
 (14) DOYON Y KAREFF (cita de POLLAK): Loc. cit.
 (15) G. RITZMANN: *Arch. für exper. Path. und Pharm.* LXI, 231, 1909.
 (16) KAHN Y STARKENSTEIN: *Arch. für die ges. Phys.* CXXXIX, 181, 1911.
- (17) J. R. MACLEOD: *Diabetes*, 66, Londres, 1913.
 (18) J. JARISCH: *Arch. für die ges. Physiol.* CLVIII, 477, 1914.
 (19) STEWART Y ROGOFF: *Journ. Pharm. exper. Ther.* XI, 1, 1917.—
The amer. Journ. of Phys. XLVIII, 397, 1919.
 (20) H. KAHN: *Arch. für die ges. Phys.* CXL, 254, 1911.
 (22) J. NEGRIN: *Treballs de la Societat de Biologia*. II, 123, 1914.
 (23) NEGRIN Y SOPEÑA: *I Congreso Nacional de Medicina*. Madrid, 1919.
 (24) H. KAHN: *Arch. für die ges. Phys.* Loc. cit.
 (25) J. N. STEWART: *Journ. of exper. Med.* XIV, 377, 1911.
 (26) WATERMANN Y SMITH: *Arch. für die ges. Phys.* CXXIV, 198, 1908.
 (27) H. KAHN: *Ibid.*, CXXVIII, 519, 1909.
 (28) TH. VON BRÜCKE: *Münchener med. Wochenschr.* 26, 1911.
 (29) J. NEGRIN: *Arch. für die ges. Phys.* CXLV, 311, 1912.
 (30) GLEY Y QUINQUAUD: *Journ. de Phys. et de Path. gén.* XVII, 807, 1917.—E. GLEY: *Quatre leçons sur les sécrétions internes*. Barcelona, 1917; Paris, 1920.
 (31) NEGRIN, HERNÁNDEZ GUERRA Y SOPEÑA: *I Congreso Nacional de Medicina*. Madrid, 1919.
 (32) L. CERVERA: *Treballs de la Societat de Biologia*. V, 331, 1917.
 (33) B. A. HOUSSAY: *Asociación Med. Argentina*, 10 nov. 1919.—HOUSSAY Y CERVERA: *Ibid.*
 (34) CANNON, STROHL Y WRIGHT: *The amer. Journ. of Phys.* XXIX, 280, 1911.
 (35) L. POLLAK: Loc. cit.
 (36) FREUND Y POPPER: *Bioch. Zeitschr.* XLI, 56, 1912.
 (37) L. POLLAK: Loc. cit.
 (38) MACLEOD Y PEARCE: *The amer. Journ. of Phys.* XXIX, 419, 1912.
 (39) O. E. CLOSSON: *Ibid.* XVII, 126, 1906.
 (40) KEETON Y ROSS: *Ibid.* XLVIII, 146, 1919.
 (41) CUSHNY, WEED Y JACOBSON: *Ibid.* XXXI, 256, 1913.
 (42) A. PI SUÑER: *La unidad funcional*, 143. Barcelona, 1918.
 (43) BAYLISS Y STARLING: *Journ. of Phys.* XXIV, 99, 1899, y XXVI, 125, 1901.
 (44) FALTA, NEUBURG Y NOBEL: *Zeitsch. für klin. Med.* LXXII, 97, 1911.
 (45) E. ROSSI: *Archivio di Fisiologia*, XIII, 155, 1915.
 (46) R. RONCATO: *Ibid.* XIII, 305, 1915.
 (47) N. EIGER: *Zentralblatt für Phys.*, XXX, 445, 1915.
 (48) EPPINGER, FALTA Y RUDINGER: *Ibid.* LXVI, 1908, y LXVII, 1909, etcétera.
 (49) BANG, LJINGDAHL Y BÖHM: *Hofmeisters Beiträge*. IX, 408, 1907.
 (50) E. STARKENSTEIN: *Bioch. Zeitr.* XXIV, 191, 1910.
 (51) J. M. DE CORRAL: *Anal. de la Junta para Ampl.* XVII, 173, 1918.
 (52) CAVAZZANI Y FINZI: *Arch. ital. de Biol.* L, 66, 1908.
 (53) E. STARKENSTEIN: *Zeitschr. für exper. Path.* X, 212, 1911.
 (54) O. VON FÜRTH: Loc. cit. II, 300; Leipzig, 1913.

- (55) BANG Y STENSTRÖM: *Bioch. Zeitsch.* L, 437, 1913.
- (56) J. R. MACLEOD: *Loc. cit.*
- (57) MACLEOD Y PEARCE: *Loc. cit.*
- (58) O. VON FÜRTH: *Loc. cit.* II, 292, 1913. — W. B. CANNON: *Loc. cit.* 69, 1915.
- (59) O. MINKOWSKY: *Arch. für exper. Path. u. Pharm.* LVIII, 271, 1903.
- (60) E. PFLÜGER: *Arch. für die ges. Phys.* CVI, 181, 1905; CXXII, 267, 1908; CXXIV, 529, 632, 1908; CXXVIII, 125, 1909; etc.
- (61) W. WEIDLAND: *Deutsch. Arch. für klin. Med.* XCI, 223, 1908.
- (62) J. M. O'CONNOR: *Proceed. Roy Soc.* LXXXIX, 201, 1906.
- (63) J. M. O'CONNOR: *Journ. of Phys.* LXII, 267, 1919.
- (64) A. STEFANI: *Archivio di Fsiologia.* V, 258, 1908.
- (65) A. STEFANI: *R. Accad. dei Lincei.* XII, 5^a serie, fasc. VI, 1918.
- (66) E. ROSSI: *Loc. cit.*
- (67) R. RONCATO: *Loc. cit.*
- (68) LÉPINE Y BOULOD: *C. R. de la Soc. de Biol.* LXIX, 379, 1910.
- (69) ÉMBDEN, LÜTHJE Y LIEFEMANN: *Hofmeisters Beiträge.* X, 265, 1907.
- (70) PI SUÑER Y TURRÓ: *Loc. cit.* 1909.
- (71) O. VON FÜRTH: *Loc. cit.* II, 222, 1913.
- (72) FREUND Y MARCHAND: *Arch. für exper. Path. u. Pharm.* LXXII, 276, 1913. — BIERRY Y RANC: *C. R. de la Soc. de Biol.* LXXVII, 386, 1914.
- (73) FREUND Y MARCHAND: *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* CX, 120, 1913.
- (74) BIERRY Y L. FANDARD: *C. R. de l'Acad. des Sciences.* CLIV, 1717, 1913.
- (75) G. GAGLIO: *Arch. für exper. Path. und Pharm. Supl.* 224, 1908.
- (76) L. LATTES: *Arch. per le Scienze Med.* 3, 1908.
- (77) GRAHAM LUSK: *The Amer. Journ. of Phys.* XXVII, 427, 1911.
- (78) H. LÖWIT: *Arch. für exper. Path. u. Pharm.* LX, 236, 1908.
- (79) K. GLASSNER: *Wiener klin. Woch.* XIX, 920, 1906.
- (80) R. H. HAWK: *The amer. Journ. of Phys.* X, 37, 1904.
- (81) Véase E. LÉPINE: *Le diabète sucré.* Paris, 1909.
- (82) F. M. ALLEN: *Studies concerning Glycosuria and Diabetes.* Cambridge, Mass., 1913.

Publicado en ARCHIVOS DE NEUROBIOLOGÍA, I, 1920, pág. 338, y en el volumen noveno de TRENDS DE LA SOCIETAT DE BIOLOGIA, 1922, p. 41.