

Don.
de la

JUNTA PARA AMPLIACIÓN DE ESTUDIOS E INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Anales: Tomo XVII.

Memoria 3.^a

INVESTIGACIONES ACERCA DE LA
INERVACIÓN DEL PÁNCREAS COMO
GLÁNDULA DE SECRECIÓN INTERNA

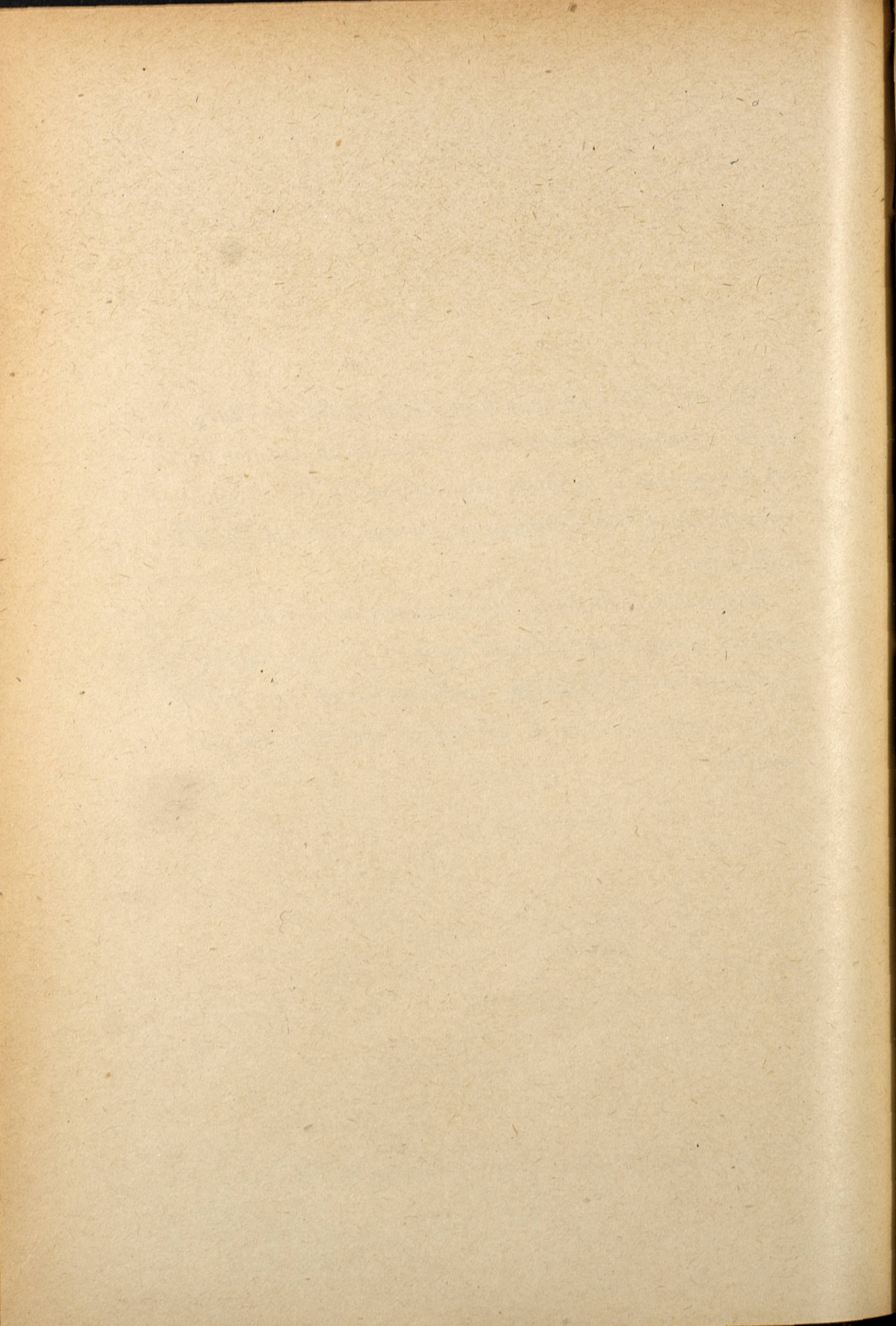
POR

JOSÉ MARÍA DE CORRAL

(Trabajo del Instituto de Fisiología de Berna.)

MADRID

1918



INVESTIGACIONES ACERCA DE LA INERVACIÓN DEL PÁNCREAS COMO GLÁNDULA DE SECRECIÓN INTERNA (1)

Desde que las investigaciones de Asher y sus colaboradores Flack y v. Rodt (2) demostraron que la secreción interna de la glándula tiroides está regida por el sistema nervioso, y más aún después que Asher (3) demostró que lo mismo sucede con la de las glándulas suprarrenales, es lógico extender esta acción del sistema nervioso a todas las demás glándulas de secreción interna. Con lo cual el sistema nervioso recobraría de nuevo en la Fisiología el papel predominante en el establecimiento de las correlaciones funcionales del organismo, que un momento pareció arrebatárle la acción de las hormonas.

Era de gran interés, por tanto, continuar estas investigaciones en otras glándulas de secreción interna, y de ellas muy especialmente en el páncreas, por su gran importancia.

En esta glándula, por otra parte, la *necesidad* de que su secreción interna fuera regida por acción nerviosa es tan grande, que ha sido ya admitida desde hace largo tiempo por numerosos autores, aun faltando toda prueba experimental. Y entre ellos

(1) Esta Memoria fué presentada a la Junta para ampliación de estudios e investigaciones científicas en Julio de 1917. Después ha sido publicada en alemán en la *Zeitschr. f. Biologie*. Munich, 1917.

(2) Asher y Flack: *Zentralbl. f. Physiologie*, 24, 211, 1916.—*Zeitschrift. f. Biologie*, 55, 83, 1911. — Asher y v. Rodt: *Zentralbl. f. Physiologie*, 26, 223, 1912.

(3) Asher: *Zentralbl. f. Physiologie*, 24, Nr. 20, 1910; y *Zeitschr. f. Biologie*, 58, 274, 1911.

páncreas, de análoga manera a como paraliza las de su secreción externa. Pero, en vista de que no sucedía así, y de que, por otra parte, la anestesia con uretano era imperfecta, volvimos a utilizar la morfina en nuestros últimos experimentos.

Una vez anestesiado el animal, hacíamos traqueotomía y seccionábamos los nervios vagos en el cuello, para evitar el *shock* operatorio al abrir luego la cavidad peritoneal. Preparábamos después ya una carótida primitiva, ya una vena yugular externa, según los experimentos, y colocábamos en ellas cánulas para recoger luego la sangre necesaria para el análisis del azúcar.

Con objeto de poder tomar la sangre circulante y no sangre estancada, cuando queríamos tomar sangre venosa colocábamos la cánula en una de las ramas de origen de la yugular externa, y dejábamos que la sangre afluyera a la yugular por la otra rama. Para tomar la sangre, colocábamos sencillamente una pinza en la yugular externa, y separando la pinza que cerraba la rama venosa donde estaba la cánula, la sangre procedente de la otra rama salía por la cánula, y era sangre circulante, si se prescindía de las primeras gotas.

Abríamos en seguida el abdomen con una sección en la mitad superior de la línea alba, teniendo la precaución de proteger los órganos abdominales contra la acción del frío, por medio de un termóforo, compuesto de una serie de lámparas eléctricas de filamento de carbón. Buscábamos la vena porta, y con una pinza, armada de algodón empapado en fenol puro, pincelábamos cuidadosamente toda la región periportal hasta que se volviese completamente blanca, con objeto de destruir todos los nervios del hígado. De este modo obteníamos la seguridad de que la denervación de éste era completa, cosa difícil de afirmar si se quieren destruir los nervios mecánicamente.

En los dos primeros experimentos buscamos después los nervios vagos a su entrada en el abdomen, y colocamos en cada uno un electrodo, para nervios profundos, de Ludwig. En los restantes experimentos colocábamos los electrodos en la porción intratorácica de los vagos, justamente al salir del tórax, siguiendo la

técnica empleada por Asher y Pearce (1), y manteníamos durante el resto del experimento la respiración artificial que comenzábamos al abrir el tórax.

Terminadas las operaciones, recogíamos sangre para el análisis del azúcar, y empezábamos inmediatamente la excitación de los vagos, utilizando el aparato de inducción de Kronecker y siguiendo el método de Asher (2), de largos períodos de excitación. Método que consiste en excitar, durante un largo período de tiempo, alternando un minuto de excitación con un minuto de reposo. Con lo cual podemos excitar largo tiempo los nervios, evitando en lo posible la fatiga.

En general, pasados diez minutos recogíamos de nuevo sangre y volvíamos a excitar otros diez minutos. Pasados los cuales tomábamos otra vez sangre y dejábamos un largo período de reposo. Terminado éste repetíamos la toma de sangre y excitábamos de nuevo los nervios durante dos períodos seguidos, de diez minutos, tomando sangre al final de cada uno de ellos.

Las tomas de sangre se hicieron introduciendo en la cánula arterial o venosa una pipeta de pequeño calibre y bastante larga, y dejándola llenar con dos o tres centímetros cúbicos de sangre. Las primeras gotas que dejábamos caer de la pipeta —que eran las últimas recogidas— procedían de la sangre circulante y servían para el análisis. En el primer experimento recogimos la sangre directamente de la cánula, después de haber dejado derramarse una parte para no analizar la sangre estancada.

Los análisis de azúcar de la sangre han sido hechos con el micrométodo de Bang, según el proceder usado en este Instituto, y que ya he descrito en otros lugares (3).

Como puede verse allí, la manera de tomar la sangre en mis

(1) Asher y Pearce: *Zeitschrift für Biologie*, 63, 83, 1913.

(2) Asher y Pearce: *l. c.*

(3) Corral: *Ztschr. f. Biologie*, Munich, 1917; y *Anales de la Junta para ampliación de estudios*, 17-1. Madrid, 1918.

experimentos no da mayores errores que la manera corriente, que consiste en tomarla de una vena de la oreja.

Recordaré también, por lo que hace a la exactitud del método de Bang usado por mí, que la media de las diferencias entre las determinaciones dobles o triples del azúcar de la sangre en 94 casos en que le he analizado (196 dosificaciones) es de 0,012 por 100 de sangre.

Y diré, por último, que en mis experimentos se evitó, del modo allí dicho, la glucolisis de la sangre que tomamos de los animales.

Experimentos.

Si examinamos las tablas I y II, donde hemos resumido los datos más importantes del protocolo, vemos primeramente que los valores del azúcar sanguíneo, inmediatamente después de la operación, varían extraordinariamente en los diversos casos, desde 0,10 a 0,25 por 100 de sangre.

No es cosa fácil saber si estos valores son normales o indican una hiperglucemia. Bang dice (1) que no se puede hablar de un determinado valor medio del azúcar en el perro normal, puesto que las variaciones fisiológicas que se observan en los datos de los diversos autores alcanzan más del 100 por 100. Los valores oscilan entre 0,08 y 0,22 por 100, y sólo podría considerarse como hiperglucemia un valor mayor que 0,22 por 100. Admitida esta opinión, sólo en nuestro experimento sexto habría habido una hiperglucemia.

Sin embargo, Bang reconocía ya que cabía la posibilidad de que valores tan diversos para la sangre normal fueran debidos a análisis hechos con técnicas deficientes.

Por otra parte, creo que aun con análisis correctos se podría explicar esta diversidad de valores por la aparición de una hi-

(1) Bang: *Der Blutzucker*. Wiesbaden, 1913, pág. 31.

perglucemia producida por el dolor, o en general por la excitación causada por la operación hecha para tomar la sangre, que es la explicación que Loewy y Rosenberg han dado (1). En perros, en los que estos investigadores hacían la arteriotomía bajo anestesia local, los valores del azúcar sanguíneo eran de 0,11 a 0,15 por 100; y, en cambio, sin anestesia local los valores eran hasta de 0,20 y 0,23 por 100. Y aun suponen que acaso estos valores de 0,11 a 0,15 por 100 sean demasiado elevados, y que esto sea debido a que la anestesia no era absoluta. Una opinión análoga ha sustentado también Bang (2) más tarde.

En apoyo de que esas oscilaciones tan grandes encontradas en el perro normal sean debidas o a técnicas analíticas defectuosas o a hiperglucemias nerviosas, pueden aportarse también las observaciones de Hirsch y Reinbach (3).

Estos autores, empleando el micrométodo de Bang y tomando la sangre de la oreja, con lo cual se evita, seguramente, una hiperglucemia nerviosa, obtienen en 22 perros normales valores que oscilan sólo entre 0,08 por 100 y 0,12 por 100. Valores sobre 0,12 por 100 deberían considerarse como hiperglucemias para estos autores.

Por otra parte, Lépine (4) —el autor seguramente de más experiencia en análisis del azúcar de la sangre del perro, ya que trabaja casi exclusivamente con este animal, y los análisis del azúcar sanguíneo hechos en su laboratorio se cifran por decenas de mil— dice que en el animal y hombre sanos la cantidad de azúcar oscila entre 0,070 y 0,095, por 100 próximamente. Y en todos sus experimentos en el perro considera ya valores de 0,13-0,14 por 100 como anormalmente elevados. Por cierto que este autor no hace nada para evitar la hiperglucemia nerviosa.

(1) Loewy y Rosenberg: *Biochem. Zeitschr.*, 56, 114, 1913.

(2) Bang: *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 88, 44, 1913.

(3) Hirsch y Reinbach: *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 91, 292, 1914.

(4) Lépine: *Le diabète sucré*. París, 1909, pág. 71.

En vista de todo esto, creo que se pueden considerar ya seguramente como hiperglucemias valores de 0,13-0,14 por 100.

Yo, en cuatro perros en los que he analizado con el micro-método de Bang la sangre, tomada de la oreja, he obtenido valores de 0,10 por 100, 0,09 por 100, 0,09 por 100 y 0,07 por 100, respectivamente. Advertiré, sin embargo, que si los dos primeros perros eran completamente normales, los otros dos, en cambio, eran tiroo-privos: el tercero desde hacía poco tiempo, el cuarto desde algunos meses.

Debemos, pues, contar en nuestros experimentos 2.º, 4.º, 5.º, 6.º, 7.º, 9.º y 10.º con la existencia de una hiperglucemia, sobre la que insistiré más adelante.

Examinando ya por separado los distintos experimentos de la tabla I vemos que en el primero el nivel del azúcar sanguíneo desciende tras de la excitación de los vagos, para elevarse considerablemente en el período de reposo siguiente, y volver a descender, tras de un nuevo período de excitación, al nivel anterior.

En el segundo experimento los resultados son los mismos; aquí, sin embargo, la elevación de la cantidad de azúcar en el período de reposo es pequeña y está cerca del límite de error del método.

En el tercero el azúcar no baja hasta después del segundo período de excitación. Desgraciadamente nos faltan aquí los valores del azúcar después del período de reposo; pero el hecho de que tras del tercer período de excitación la cantidad de azúcar sea mayor que tras del segundo hace muy verosímil que en el período de reposo haya habido una elevación también en este experimento. Tras del cuarto período de excitación baja de nuevo el nivel del azúcar.

En el cuarto experimento disminuye el azúcar sanguíneo tras de los dos primeros períodos de excitación. En el reposo, a pesar de haber durado más que en los otros experimentos, permanece constante, pero baja de nuevo considerablemente tras de cada nuevo período de excitación, en los que se excita con

más intensidad y duración que en los dos primeros períodos.

Los resultados de estos cuatro experimentos son concordantes, y nos demuestran, indudablemente, la existencia de una disminución de la glucemia tras de la excitación de los pneumogástricos. No pudiendo atribuir esta disminución a una acción de esos nervios sobre el hígado, ya que éste ha sido completamente denervado, hay que admitir que los pneumogástricos encierran fibras secretoras para la secreción interna del páncreas.

Además, una disminución tan rápida de la cantidad de glucosa de la sangre no es admisible que pueda ser producida por una disminución de la producción de azúcar, ya que el consumo de azúcar del organismo en 10-20 m., y en un estado como el de nuestros animales, no puede ser muy grande, si la glucolisis fuera la normal. Es, pues, muy de creer que en nuestros experimentos sea un aumento de la glucolisis la causa de esa disminución; y, por consiguiente, que la excitación de los vagos haya producido aquel aumento.

Los resultados de los tres experimentos siguientes se diferencian algo de los anteriores. En ellos vemos que, como en los cuatro primeros, tras de una excitación de los vagos descende la cantidad de azúcar sanguíneo, si bien en el séptimo muy poco (1). Pero en el período de reposo vemos que lejos de elevarse el nivel del azúcar sanguíneo sobre el valor obtenido tras el último período de excitación, o al menos de mantenerse a la misma altura, descende.

Este hecho es fácil de interpretar pensando que la excitación del nervio no puede ser seguida inmediatamente de la disminución máxima del azúcar de la sangre, sino que necesariamente ha de necesitarse para ello un cierto tiempo. Primeramente, es posible que en la excitación nerviosa de la secreción interna del páncreas haya un período de excitación latente análogo, por

(1) Advertiré que en este experimento se excitó sólo el pneumogástrico derecho.

ejemplo, al que existe para su secreción externa. La excitación nerviosa de ésta por electrización de los vagos no es seguida de una secreción, como es sabido, hasta que pasan cinco o seis minutos. Y, además, aunque no existiera tal excitación latente para la secreción interna y el páncreas produjera inmediatamente su secreción hormonal, no hay que olvidar que hará falta algún tiempo para que la hormona o las hormonas obren disminuyendo la cantidad de azúcar de la sangre.

Si en los cuatro primeros experimentos no hemos observado durante el período de reposo menor cantidad de azúcar en la sangre que la encontrada en el período anterior de excitación, ha sido, sin duda alguna, debido a la existencia de un mecanismo regulador que ha elevado de nuevo el nivel del azúcar antes de que en el período de reposo tomáramos otra vez sangre.

La diferencia, pues, entre los cuatro primeros experimentos y los 5.º, 6.º y 7.º estribaría, verosíblemente, en que en los últimos ha faltado ese mecanismo regulador o compensador, o ha sido al menos insuficiente.

En los tres experimentos últimamente considerados se presenta también el hecho de que las excitaciones de los nervios consecutivas al período de reposo no producen variación alguna en el azúcar de la sangre, que persiste a la misma altura.

Esto indicaría o una fatiga de los nervios vagos o un agotamiento del páncreas.

En el experimento 8.º vemos que el azúcar disminuye también después del primer período de excitación y de un modo considerable. Pero durante el segundo período, en lugar de disminuir más, aumenta hasta llegar de nuevo al valor primitivo, en el que se conserva ya prácticamente constante, a pesar del reposo y de las nuevas electrizaciones de los vagos. No encuentro otra explicación posible de estos hechos más que el admitir que la fatiga de la glándula o de los nervios, observada en los experimentos anteriores, se ha hecho ya sentir en éste a consecuencia del primer período de excitación. Pero aquí debía persistir el mecanismo regulador del azúcar y el nivel sanguíneo se

ha elevado a su valor normal, porque fijémonos que en este experimento no ha habido hiperglucemia.

¿Por qué falta este mecanismo regulador en alguno de los experimentos y cuál es su naturaleza? Estos son problemas que nuestras investigaciones no permiten aún resolver. Acaso el poder de elevar el nivel del azúcar sanguíneo existe únicamente en los casos en que el azúcar ha descendido por debajo de su nivel normal por la acción de la hipersecreción hormonal del páncreas. Si después de la última excitación eficaz de los vagos el azúcar sanguíneo tiene su valor normal o un valor más elevado, es natural que el organismo no tenga necesidad de elevar el nivel por encima de lo normal. Pero, aunque esta hipótesis sea muy verosímil, y aunque, en general, mis experimentos estén bastante acordes con ella, no debo considerarla aún como probada.

Quiero ahora ocuparme de otra interpretación que, a primera vista, podría darse de los resultados de varios de nuestros experimentos, sin tener necesidad de admitir la existencia de una excitación nerviosa de la secreción interna del páncreas. Explicación que merece ser atentamente considerada.

En los experimentos 2.º, 4.º, 5.º, 6.º y 7.º hay, al terminar la operación, una hiperglucemia. Se podría pensar que esta hiperglucemia era una hiperglucemia pasajera. Y que si en estos experimentos el azúcar sanguíneo desciende continuamente hasta alcanzar un cierto valor, en alguno de los cuales se mantiene constante, esto sería debido sencillamente a que esa hiperglucemia había disminuído durante nuestra observación. La glucemia descendería hasta que el azúcar haya alcanzado su nivel normal en la sangre, y la excitación nerviosa de la secreción interna del páncreas nada tendría que ver con ello.

Contra esta posibilidad haré notar en seguida que el nivel normal del azúcar no fué alcanzado en los experimentos 6.º y 7.º. Antes por el contrario, los valores de 0,17 por 100 en el 6.º y de 0,14 por 100 en el 7.º, aunque anormalmente altos, persistieron a la misma altura durante el resto del experimento, aunque éste duró largo tiempo.

Sería, además, mucha casualidad que en el experimento 4.º el azúcar sanguíneo que en 30 minutos ha bajado de 0,19 a 0,16 por 100, se mantenga durante 40 minutos al mismo nivel de 0,16; y, en cambio, en los 22 minutos siguientes baje a 0,14 por 100 y a 0,08 por 100 después de los 18 minutos siguientes, de no haber influido en este descenso la excitación de los pneumogástricos.

Y aun hablan en contra de aquella interpretación los experimentos 1.º, 3.º y 8.º, en los que el azúcar sanguíneo disminuye con la excitación, aunque en ellos no ha habido hiperglucemia.

De todos modos, debemos tratar de indagar la causa de la hiperglucemia de nuestros experimentos para conocer el curso que debiera haber seguido en ellos, de no haber sido modificada por la excitación nerviosa del páncreas.

Hay en nuestros experimentos hechos numerosos capaces de producir una hiperglucemia. Realmente no es difícil hallar un medio de intervenir en el animal capaz de producir hiperglucemia: lo difícil es, precisamente, encontrar uno que no la produzca.

Ya el simple hecho de atar al animal, y más aún, el verificar en él una operación, siquiera sea tan sencilla como la de aislar una carótida y colocar en ella una cánula, puede producirle hiperglucemia, según han demostrado, en estos tiempos, en el conejo Jacobsen (1) y, sobre todo, Hirsch y Reinbach (2).

Un fenómeno análogo se conocía de antiguo en el gato (*Fesselungs-diabetes*, de Bohm y Hoffmann). Y lo mismo pasaría en el perro, según Loewy y Rosenberg (*l. c.*) e Hirsch y Reinbach (3).

Las hemorragias, aunque pequeñas, inevitables en operaciones como las nuestras, también pueden haber producido hiperglucemia. Y lo mismo la sección de los vagos, por la excitación

(1) Jacobsen: *Biochem. Ztschr.*, 51, 443, 1913.

(2) Hirsch y Reinbach: *Ztschr. f. physiol. Chemie*, 87, 122, 1913.

(3) Hirsch y Reinbach: *Ztschr. f. physiol. Chemie*, 91, 292, 1914.

que ha de haber producido en su cabo central; y la acción de los anestésicos y narcóticos empleados.

A pesar de esta complejidad en la posible etiología de la hiperglucemia observada en mis perros, podemos ver el problema con un poco más de claridad gracias a las investigaciones tan interesantes de Bang (1). Este autor, que ha hecho, por cierto, sus estudios en el conejo, reduce todas esas hiperglucemias a dos grupos: hiperglucemias psíquicas —o, hablando con más corrección, hiperglucemias nerviosas— e hiperglucemias de narcosis.

Las hiperglucemias nerviosas serían condicionadas por un aumento de la adrenalinemia producido por una excitación del simpático. Estas hiperglucemias —a las que une, contra la opinión de Nishi, la hiperglucemia de la sangría— se caracterizarían por su rápida aparición, por alcanzar rápidamente un máximo y por ser evitadas por una narcosis moderada (2).

En cambio, las de narcosis aparecerían más tarde, una o más horas después de actuar el narcótico, y alcanzarían gradualmente una altura moderada, más pequeña que la de las anteriores. No serían debidas, también según Bang, a una movilización de adrenalina, sino a una suspensión de la secreción hormonal del páncreas.

La duración de esta hiperglucemia de narcosis varía en las distintas observaciones de Bang, pero, en general, el máximo es alcanzado cuatro o cinco horas después de haber dado el éter (3).

Si extendemos estos resultados al perro, resulta que en nuestros experimentos sólo debía haberse presentado una hiperglu-

(1) Bang: *Biochem. Ztschr.*, 58, 236, 1914.

(2) Una narcosis profunda, decía Bang, que, en cambio, las favorecía, pero en un trabajo posterior (*Biochem. Ztschr.*, 65, 283, 1914) abandona esta opinión, al menos para alguna forma de hiperglucemia nerviosa (la producida por la diuretina).

(3) Bang usa en estos experimentos como narcosis el uretano, seguido, a la hora de su administración, de la inhalación de éter durante unos diez minutos.

cemia de narcosis, no una hiperglucemia nerviosa. Y dado que nuestra operación ha durado, en general, de una hora a una hora treinta minutos, al terminar ésta la hiperglucemia o no debería haberse presentado o haría poco que había empezado, pero nunca podría estar ya en período de descenso.

Con esto nos explicaríamos fácilmente el por qué de los valores normales del azúcar sanguíneo después de la operación en los experimentos 1.º, 3.º y 8.º Y coincide también con ello el que el valor de 0,25 por 100, el más alto hallado para el azúcar de la sangre después de la operación, haya sido obtenido en el experimento 6.º, donde la operación, por circunstancias extrañas a ella, duró, el máximum, dos horas y veinticinco minutos.

Ahora la dificultad es saber si estos resultados de Bang en el conejo son extendibles al perro. La cosa me parece muy verosímil, pero en la literatura no he encontrado prueba de ello.

En el trabajo últimamente citado de Hirsch y Reinbach se ve que la hiperglucemia psíquica es algo diferente en el conejo que en el perro; en éste no es tan frecuente, ni es tan elevada, ni se presenta con tanta rapidez como aquél. Y por lo que hace a la de narcosis, no tarda tanto en aparecer en los casos de anestesia con éter o cloroformo, como en los conejos de Bang. Se explica fácilmente esta última divergencia porque Hirsch y Reinbach anestesian al perro en sus experimentos sólo con éter o cloroformo, sin la acción previa de un narcótico, y en estas condiciones la excitación preanestésica del éter o cloroformo será suficiente para que aparezca una hiperglucemia nerviosa. En los perros que anestesian con morfina la hiperglucemia aparece una hora después de la anestesia aproximadamente. Pero la duración de la hiperglucemia, que es lo más interesante para nosotros, es también muy grande relativamente en las observaciones de estos autores. Sólo en un experimento (el núm. 13) encontramos un descenso de la hiperglucemia a las dos horas cuarenta minutos de empezar la anestesia con éter. En los otros tarda más en presentarse un descenso claramente apreciable de la hiperglucemia y al cabo de tres o cuatro horas aun dura el máximum de ésta.

Considerando todo esto, creo que podría descartarse la posibilidad de que haya existido en nuestros experimentos una hiperglucemia tan rápidamente pasajera como sería necesario para explicar algunos de nuestros resultados.

Para mayor seguridad he hecho, no obstante, dos experimentos *contrôle*. En ellos, tanto la narcosis como la operación han sido iguales a los de las anteriores; la única diferencia ha consistido en que en ellos no excitamos eléctricamente los vagos.

Los resultados, que resumo en la tabla II, prueban la justeza de mis suposiciones. En el 9.º experimento vemos que cincuenta minutos después de terminar la operación el nivel del azúcar sanguíneo está notablemente más elevado que en ese momento. Y en todos nuestros experimentos anteriores hemos visto en cincuenta minutos descender la cantidad de azúcar bajo la excitación de los vagos.

Treinta y cinco minutos más tarde el azúcar sanguíneo disminuye ya un poco en este experimento, pero conserva un valor muy elevado, en el que se mantiene aún diez minutos después. Desgraciadamente los análisis correspondientes a estos dos últimos datos son un poco dudosos, vista la gran divergencia que hay en las triples determinaciones, según puede observarse en el protocolo.

En el experimento 10 vemos, por de pronto, un hecho que nos confirma en nuestra idea de que valores por encima de 0,13 a 0,14 por 100 indican ya una hiperglucemia. Un valor de 0,13 por 100 después de nuestra operación hubiera podido pasar por normal, y, sin embargo, el análisis hecho antes de ésta indica que ha habido un apreciable aumento a consecuencia de ella.

Veinte minutos después del final de la operación el azúcar sanguíneo ha aumentado también aquí, aunque ligeramente, en lugar de disminuir como en los experimentos, en los que se excitan los vagos. Y en el resto del experimento se sostiene constante.

No puede, pues, quedar duda alguna acerca de la hiperglucemia observada en nuestras investigaciones. Si la excitación de los vagos no hubiera ejercido ninguna acción, la hiperglucemia debería haber aumentado durante nuestra observación, o al menos

haber quedado constante. Es, pues, a esa excitación a la que debemos atribuir la disminución o desaparición de la hiperglucemia en nuestros experimentos y acaso también el hecho de no haberse presentado en los experimentos 1.º, 3.º y 8.º

Si admitimos la citada hipótesis, tan sugestiva, de Bang, según la cual los narcóticos obran produciendo una hiperglucemia por suspensión de la función pancreática, resultaría demostrado con mis experimentos que la excitación de los vagos sería capaz de anular o aun de evitar esta suspensión.

CONCLUSIONES

En los nervios vagos del perro existen fibras nerviosas excitadoras de la secreción interna del páncreas. Se demuestra su existencia por el hecho de que la excitación eléctrica de los vagos, por debajo de la emergencia de las fibras cardíacas, y realizada después de destruidos los nervios del hígado, produce una disminución del azúcar de la sangre.

Esta disminución se presenta tan rápidamente que se debe admitir que la secreción interna del páncreas obra, por lo menos en gran parte, aumentando la glucolisis, sea en los tejidos, sea en la sangre.

Esta disminución del azúcar se presenta tanto en los casos en que a consecuencia de la anestesia había una hiperglucemia, como en aquellos en que la glucemia era normal.

Si después de la excitación se deja un período de reposo, el azúcar de la sangre asciende de nuevo en algunos casos. Según parece, es en aquellos en que el azúcar sanguíneo, a consecuencia de la excitación de los vagos, ha alcanzado un valor menor que el normal.

En los perros, en que no he excitado eléctricamente los vagos, pero en los que he realizado absolutamente la misma intervención operatoria que en aquellos en que los excité, el azúcar de la sangre aumenta después de terminar la operación, y se mantiene después constante durante largo tiempo.

PROTOCOLO

Experimento 1.º

2-VI-1916.— Perro pequeño.— Anestesia con 0,04 gr de clorhidrato de morfina y continuada con éter. Traqueotomía, sección de los vagos en el cuello. Destrucción con fenol del plexo nervioso periportal. Se coloca un electrodo de Ludwig sobre el tronco del nervio vago derecho, en su parte abdominal, muy cerca del diafragma, y otro sobre dos gruesas ramas del vago izquierdo, también tocando al diafragma. Se coloca una cánula en la carótida primitiva izquierda. Duración de la operación: una hora. La anestesia es muy buena, por lo que se suprime el éter.

Se toma sangre directamente de la cánula arterial.

Análisis del azúcar: *a*) 0,100 por 100; *b*) 0,093 por 100.

Excito los vagos con el carrete de Kronecker, con una intensidad de 800 unidades, y durante doce minutos. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: 0,067 por 100.

Se estimula de nuevo durante diez minutos. Toma de sangre.

Análisis del azúcar: 0,073 por 100.

Reposo de diez y ocho minutos. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: 0,128 por 100.

Quince minutos de excitación de los vagos, siempre con la misma intensidad. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: 0,065 por 100.

Experimento 2.º

9-VI-1916.— Perro pequeño.— Anestesia con 0,04 gr. de clorhidrato de morfina y continuada con éter. La anestesia es mala, lo que obliga a dar éter durante todo el experimento.

Se hace la misma operación que en el experimento anterior. Pero aquí se colocan los dos electrodos sobre el mismo tronco de los vagos, en lugar de colocarlos en las ramas. Duración de la operación: una hora quince minutos.

Se toma sangre de la cánula arterial con una pipeta.

Análisis del azúcar: *a*) 0,098 por 100; *b*) 0,104 por 100.

Se excitan los vagos con 900 de intensidad, durante doce minutos. Toma de sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,112 por 100; *b*) 0,109 por 100.

Nueva excitación de diez minutos con la misma intensidad. Toma de sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,074 por 100; *b*) 0,075 por 100.

Veintitrés minutos de reposo. Toma de sangre. Los análisis se pierden.

Doce minutos de excitación. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,106 por 100; *b*) 0,088 por 100.

Diez minutos de excitación. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,068 por 100; *b*) 0,068 por 100.

Experimento 3.º

30-VI-1916.—Perro pequeño.—Anestesia con 0,06 gr. de clorhidrato de morfina y continuada con éter durante todo el experimento. La anestesia era buena, sin embargo.

La misma operación que en los anteriores, excepto la colocación de los electrodos, que se hace aquí sobre la porción intratoracal de los vagos, muy cerca del diafragma. Respiración artificial. Duración de la operación: una hora quince minutos.

Se toma sangre de la cánula arterial con una pipeta.

Análisis del azúcar: 0,189 por 100.

Doce minutos de excitación de los vagos con 800 unidades de intensidad. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,157 por 100; *b*) 0,161 por 100.

Nueva excitación de trece minutos. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,143 por 100; *b*) 0,157 por 100.

Veinte minutos de reposo. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,109 por 100; *b)* 0,116 por 100;
c) 0,099 por 100.

Diez minutos de excitación. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,083 por 100; *b)* 0,114 por 100.

Diez minutos de excitación. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,110 por 100; *b)* 0,118 por 100.

Experimento 4.º

7-VII-1916.—Perro de 6,7 kg.—Se le dan con la sonda 7 gr. de uretano. Pasada una hora se da éter, y se continúa así durante una parte del experimento. La operación, como en el experimento anterior, pero sólo se coloca un electrodo sobre el vago derecho. Duración de la operación: una hora diez minutos.

Se toma aquí también sangre con una pipeta de la carótida primitiva izquierda.

Análisis del azúcar: *a)* 0,189 por 100; *b)* 0,160 por 100.

Diez minutos de excitación con 800 de intensidad. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,179 por 100; *b)* 0,145 por 100.

Se estimula de nuevo durante quince minutos. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,176 por 100; *b)* 0,147 por 100.

Veinte minutos de reposo. Se suprime el éter. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,116 por 100; *b)* 0,142 por 100.

Nuevo reposo de catorce minutos. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,139 por 100; *b)* 0,147 por 100.

Diez minutos de excitación. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,145 por 100; *b)* 0,152 por 100.

Cuatro minutos de excitación. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,136 por 100.

Observación.—En las cuatro primeras tomas de sangre, ésta se

coaguló un poco en la pipeta, mientras se impregnaban con ella los papeles. Esto puede explicar las grandes diferencias obtenidas entre las dobles dosificaciones correspondientes.

Experimento 5.º

18-VII-1916.—Perro de 9 kg.—Se le dan con la sonda 9 gr. de uretano. Cinco minutos después vomitó casi todo. Se le inyectó 0,03 gr. de clorhidrato de morfina y se continúa la narcosis con éter durante todo el experimento. Se excitan los vagos en el tórax y se coloca la cánula, para la toma de sangre, en la vena maxilar externa derecha; el resto de la operación se hace como en los otros experimentos. Duración de la operación: una hora treinta minutos.

Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,188 por 100; *b*) 0,188 por 100.

Diez minutos de excitación con 900 de intensidad. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,168 por 100, *b*) 0,186 por 100.

Veinte minutos más de excitación con 900 de intensidad. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,152 por 100; *b*) 0,162 por 100.

Cuarenta minutos de reposo. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,177 por 100; *b*) 0,145 por 100.

Veintidós minutos de excitación, con una intensidad de 1100. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,135 por 100.

Treinta y ocho minutos de excitación, con la misma intensidad. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,093 por 100; *b*) 0,070 por 100.

Experimento 6.º

28-VII-1916.—Perro de 9 kg.—Se le dan 9 gr. de uretano en solución. Cuarenta y cinco minutos después, éter y, en seguida, comienza la operación. Se coloca la cánula para las tomas de san-

gre en la vena maxilar externa derecha. Hay necesidad de reseca-
dos costillas para colocar los electrodos sobre los vagos. El resto
de la operación, como en las anteriores experimentos. La opera-
ción duró dos horas veinticinco minutos, porque, por circunstan-
cias independientes de ella, hubo que interrumpirla. Se toma
sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,252 por 100; *b*) 0,283 por 100.

Veinticinco minutos de excitación con 900 de intensidad. Se
toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,189 por 100; *b*) 0,206 por 100;
c) 0,238 por 100.

Diez minutos de reposo. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,179 por 100; *b*) 0,173 por 100.

Treinta minutos más de reposo. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,179 por 100; *b*) 0,168 por 100.

Se excitan los vagos con 1000 unidades de intensidad, duran-
te diecinueve minutos. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,172 por 100.

Diez minutos de reposo. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,171 por 100; *b*) 0,184 por 100.

Experimento 7.º

17-XI-1916.—Perro de 6,95 kg.—Se le dan 7 gr. de uretano
y cincuenta minutos después éter, con el cual se continúa duran-
te toda la investigación.

Traqueotomía, sección de los vagos en el cuello, destrucción
del plexo nervioso que acompaña a la vena porta, con fenol al
90 por 100. Se coloca una cánula en la vena maxilar externa iz-
quierda. Se buscan los vagos en el tórax y se colocan en ellos
los electrodos. Respiración artificial. Duración de la operación.
una hora veinticinco minutos.

Se toma sangre en seguida de la operación.

Análisis del azúcar: *a*) 0,207 por 100; *b*) 0,235 por 100.

No se puede tomar más sangre en la cánula porque aquélla

se coaguló en la vena; hay que colocar otra cánula en la maxilar externa derecha. Se toma sangre, cincuenta minutos después de la anterior, sin haber excitado los vagos.

Análisis del azúcar: *a*) 0,246 por 100; *b*) 0,242 por 100.

La sangre se coaguló también después en la nueva vena y hubo que colocar otra cánula en una de las ramas afluentes de la maxilar externa derecha. Se toma sangre veinticinco minutos después de tomar la anterior.

Análisis del azúcar: *a*) 0,180 por 100; *b*) 0,182 por 100; *c*) 0,227 por 100 (?).

Diez minutos después se toma de nuevo sangre en la misma vena.

Análisis del azúcar: *a*) 0,184 por 100; *b*) 0,242 por 100 (?); *c*) 0,165 por 100.

Experimento 8.º

11-I-1917.—Perro de 9,8 kg.—Se le dan con la sonda 10 gr. de uretano disuelto en agua. Quince minutos después los vomita. Quince minutos más tarde se toma sangre de una vena de la oreja.

Análisis del azúcar: *a*) 0,093 por 100; *b*) 0,098 por 100.

Se le da ahora 0,03 gr. de clorhidrato de morfina. Treinta minutos después, unas bocanadas de éter y se obtiene una anestesia completa. No se vuelve a dar más éter durante el resto del experimento. La operación, exactamente igual a la anterior; la cánula se coloca en la vena maxilar externa derecha. Duración de la operación: una hora diez minutos. Se toma sangre de la cánula.

Análisis del azúcar: *a*) 0,136 por 100; *b*) 0,127 por 100.

Veinte minutos después, sin haber excitado los vagos, se toma también sangre de la cánula.

Análisis del azúcar: *a*) 0,149 por 100; *b*) 0,155 por 100.

Cuarenta minutos más tarde se toma de nuevo sangre de la cánula.

Análisis del azúcar: *a*) 0,130 por 100; *b*) 0,154 por 100.

Cinco minutos después se toma sangre de una vena de la oreja.

Análisis del azúcar: *a)* 0,127 por 100; *b)* 0,124 por 100.

Quince minutos después se toma de nuevo sangre de la cánula.

Análisis del azúcar: 0,140 por 100.

Experimento 9.º

13-II-1917.—Perro de 7,4 kg.—Anestesia con 0,06 gr. de clorhidrato de morfina y éter. Buena anestesia. Se continúa con éter durante toda la operación. La operación, como en el experimento anterior, pero hay que reseca la quinta y sexta costilla derechas para colocar los electrodos en los vagos. Duración de la operación: una hora cuarenta y cinco minutos. Se toma sangre de la cánula.

Análisis del azúcar: 0,119 por 100.

Se excitan los vagos con 1100 unidades durante once minutos. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,079 por 100; *b)* 0,084 por 100.

Once minutos más de excitación con 1100 de intensidad.

Análisis del azúcar: *a)* 0,117 por 100; *b)* 0,131 por 100.

Reposo durante veintidós minutos. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,110 por 100; *b)* 0,108 por 100.

Once minutos de excitación con 1000 de intensidad. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,110 por 100; *b)* 0,088 por 100.

Trece minutos de excitación con 2000 de intensidad. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a)* 0,104 por 100; *b)* 0,113 por 100.

Experimento 10.

20-II-1917.—Perro de 8,9 kg.—Anestesia con 0,06 gr. de clorhidrato de morfina y éter. Buena anestesia. Se le da éter durante toda la operación. La operación, como en los dos anterior-

res. Duración de la operación: una hora quince minutos. Se toma sangre de la cánula.

Análisis del azúcar: 0,163 por 100.

Diez minutos de excitación con una intensidad de 900. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,115 por 100; *b*) 0,123 por 100.

Diez minutos más de excitación. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,116 por 100; *b*) 0,098 por 100.

Veintiún minutos de reposo. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,128 por 100; *b*) 0,138 por 100.

Diez minutos de excitación con 900 unidades. Se toma sangre.

Análisis del azúcar: *a*) 0,121 por 100; *b*) 0,101 por 100.

PERÍODO de excitación. — <i>Minutos.</i>	Azúcar de la sangre por 100 después de este período.	CUARTO PERÍODO DE EXCITACIÓN		Azúcar de la sangre por 100 después de este período.	Duración del tercer período de reposo. — <i>Minutos.</i>	Azúcar de la sangre por 100 después de este período.
		Intensidad. (2)	Duración. — <i>Minutos.</i>			
15	0,07	»	»	»	»	»
10	0,11	»	»	»	»	»
12	0,10	900	10	0,07	»	»
22	0,14	1100	38	0,08	»	»
10	0,10	800	10	0,11	»	»
19	0,17	»	»	»	10	0,17
10	0,15	800	4	0,14	»	»
11	0,10	2000	13	0,11	»	»

MADRID

1918

