BIBLIOTECA

Año 1918 Núm. 3460

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EL AZUCAR DE LA SANGRE

LAS GLUCEMIAS

CONTRIBUCIÓN A SU ESTUDIO

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

JUAN A. ORIBE

Ex-practicante honorario del Instituto Jenner, 1914
Ex-practicante por concurso del Hospital de Niños, 1915
Ex-practicante menor por concurso de la Asistencia Pública (Casa central), 1916-17
Ex-practicante menor interno del Hosp. Nacional de Clínicas, 1916
Ex-practicante mayor interno del Hospital N. de Clínicas, 1917

LIBRERÍA "LAS CIENCIAS"
CASA EDITORA É IMPRENTA DE A. GUIDI BUFFARINI
845, JUNIN, 845 - BUENOS AIRES
1918

BIBLIOTECA MEDICA ROMA

EL AZUCAR DE LA SANGRE

LAS GLUCEMIAS

CONTRIBUCIÓN A SU ESTUDIO

Año 1918 Núm. 3460

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EL AZUCAR DE LA SANGRE

LAS GLUCEMIAS

CONTRIBUCIÓN A SU ESTUDIO

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

JUAN A. ORIBE

Ex-practicante honorario del Instituto Jenner, 1914
Ex-practicante por concurso del Hospital de Niños, 1915
Ex-practicante menor por concurso de la Asistencia Pública (Casa central), 1916-17
Ex-practicante menor interno del Hosp. Nacional de Clínicas, 1916
Ex-practicante mayor interno del Hospital N. de Clínicas, 1917

"LAS CIENCIAS"
LIBRERÍA Y CASA EDITORA DE A. GUIDI BUFFARINI
JUNIN 845 - BUENOS AIRES

F. MED. BIBLIOTEC. ROMA

La Facultad no se hace solidaria de las opiniones vertidas en las tesis.

Artículo 162 *del R. de la F*

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ACADEMIA DE MEDICINA

Presidente

DR. D. DANIEL J. CRANWELL

Vice-Presidente

DR D. MARCELINO HERRERA VEGAS

Miembros titulares

1. Dr. D. EUFEMIO UBALLES
2. „ „ PEDRO N. ARATA
3. „ „ ROBERTO WERNICKE
4. „ „ JOSÉ PENNA
5. „ „ LUIS GÜEMES
6. „ „ ELISEO CANTON
7. „ „ ANTONIO C. GANDOLFO
8. „ „ ENRIQUE BAZTERRICA
9. „ „ DANIEL J. CRANWELL
10. „ „ HORACIO G. PIÑERO
11. „ „ JUAN A. BOERI
12. „ „ ANGEL GALLARDO
13. „ „ CARLOS MALBRAN
14. „ „ M. HERRERA VEGAS
15. „ „ ANGEL M. CENTENO
16. „ „ FRANCISCO A. SICARDI
17. „ „ DIOGENES DECOUD
18. „ „ DESIDERIO F. DAVEL
19. „ „ GREGORIO ARAOZ ALFARO
20. „ „ DOMINGO CABRED
21. „ „ EDUARDO OBEJERO
22. „ „ JOSE A. ESTEVES
23. „ „ Vacante
24. „ „ Vacante

Secretario general

Vacante

Secretario

Dr. DIÓGENES DECOUD

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ACADEMIA DE MEDICINA

Miembros Honorarios

1. DR. D. TELÉMACO SUSINI
2. „ „ EMILIO R. CONI
3. „ „ OLHINTO DE MAGALHAES
4. „ „ FERNANDO WIDAL
5. „ „ ALOYSIO DE CASTRO
6. „ „ CARLOS CHAGAS
7. „ „ MIGUEL DE OLIVEIRA COUTO

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CONSEJO DIRECTIVO

Decano

DR. D. ELISEO CANTON

Vice Decano

DR. D. DOMINGO CABRED

Consejeros

DR. D. ENRIQUE BAZTERRICA
„ „ ELISEO CANTON
„ „ ANGEL M. CENTENO
„ „ DOMINGO CABRED
„ „ MARCIAL V. QUIROGA
„ „ JOSÉ ARCE
„ „ EUFEMIO UBALLES (con lic.)
„ „ DANIEL J. CRANWELL
„ „ CARLOS MALBRAN
„ „ JOSÉ F. MOLINARI
„ „ MIGUEL PUIGGARI
„ „ ANTONIO C. GANDOLFO (Suplente)
„ „ FANOR VELARDE
„ „ IGNACIO ALLENDE
„ „ MARCELO VIÑAS
„ „ PASCUAL PALMA

Secretarios

DR. D. P. CASTRO ESCALADA
DR. D. JUAN A. GABASTOU

ESCUELA DE MEDICINA

PROFESORES HONORARIOS

DR. ROBERTO WERNICKE
„ JUVENCIO Z. ARCE
„ PEDRO N. ARATA
„ FRANCISCO DE VEYGA
„ ELISEO CANTON
„ JUAN A. BOERI
„ FRANCISCO A. SICARDI
„ TELÉMACO SUSINI

ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos Titulares
Zoología Médica	Dr. PEDRO LACAVERA
Botánica Médica	„ LUCIO DURAÑONA
Anatomía Descriptiva	„ RICARDO S. GOMEZ
	„ R. SARMIENTO LASPIUR
	„ JOAQUIN LOPEZ FIGUEROA
	„ PEDRO BELOU
Histología	„ RODOLFO DE GAINZA
Física Médica	„ ALFREDO LANARI
Fisiología General y Humana	„ HORACIO G. PIÑERO
Bacteriología	„ CARLOS MALBRÁN
Química Biológica	„ PEDRO J. PANDO
Higiene Pública y Privada	„ RICARDO SCHATZ
Semiología y ejercicios clínicos	„ GREGORIO ARAOZ ALFARO
	„ DAVID SPERONI
Anatomía Topográfica	„ AVELINO GUTIERREZ
Anatomía Patológica	(Vacante)
Materia Médica y Terapéutica	„ JUSTINIANO LEDESMA
Patología Externa	„ DANIEL J. CRANWELL
Medicina Operatoria	„ LEANDRO VALLE
Clínica Dermato-Sifilográfica	(Vacante)
„ Génito-urinarias	„ PEDRO BENEDIT
Toxicología Experimental	„ JUAN B. SEÑORANS
Clínica Epidemiológica	„ JOSÉ PENNA
„ Oto-rino-laringológica	„ EDUARDO OBEJERO
Patología Interna	„ MARCIAL V. QUIROGA
Clínica Oftalmológica	„ ENRIQUE B. DEMARIA
„ Médica	„ LUIS GUEMES
	„ LUIS AGOTE
	„ IGNACIO ALLENDE
	(Vacante)
„ Quirúrgica	„ PASCUAL PALMA
	„ DIOGENES DECOUD
	„ ANTONIO C. GANDOLFO
	„ MARCELO T. VIÑAS
„ Neurológica	„ JOSÉ A. ESTEVES
„ Psiquiátrica	„ DOMINGO CABRED
„ Obstétrica	„ ENRIQUE ZARATE
„ Obstétrica	(Vacante)
„ Pediátrica	„ ANGEL M. CENTENO
Medicina Legal	„ DOMINGO S. CAVIA
Clínica Ginecológica	„ ENRIQUE BAZTERRICA

ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos extraordinarios
Botánica Médica	Dr. D. RODOLFO ENRIQUEZ
Zoología Médica	,, DANIEL J. GREENWAY
Histología normal	,, JULIO G. FERNÁNDEZ
Física Médica	,, JUAN JOSÉ GALIANO
Bacteriología	,, JUAN CARLOS DELFINO ,, LEOPOLDO URIARTE ,, ALOIS BACHMANN
Anatomía Patológica	,, JOSÉ BADIA
Higiene Médica	,, FELIPE A. JUSTO
Clínica Dermato-sifilográfica	,, MAXIMILIANO ABERASTURY
,, Génito urinaria	,, BERNARDINO MARAINI
Patología externa	,, CARLOS ROBERTSON LAVALLE
,, interna	,, RICARDO COLON
Clínica oto-rino-laringológica	,, ELISEO V. SEGURA
,, Neurológica	(Vacante) ,, MARIANO ALURRALDE
,, Pediátrica	,, ANTONIO F. PIÑERO ,, MANUEL A. SANTAS ,, MAMERTO ACUÑA
,, Quirúrgica	,, FRANCISCO LLOBET ,, MARCELINO HERRERA VEGAS ,, JOSÉ ARCE
,, Psiquiátrica	JOSÉ T. BORDA ,, BENJAMIN T. SOLARI
,, Obstétrica	,, ARTURO ENRIQUEZ ,, ALBERTO PERALTA RAMOS
,, Ginecológica	,, JOSÉ F. MOLINARI
,, Médica	,, PATRICIO FLEMING

ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Zoología Médica	„ GUILLERMO SEEBER
	„ SILVIO E. PARODI
Anatomía Descriptiva	„ EUGENIO GALLI
	„ JUAN JOSE CIRIO
	„ FRANCISCO ROPHILLE
Fisiología general y humana	„ FRANK L. SOLER
	„ BERNARDO HOUSSAY
	„ RODOLFO RIVAROLA
Bacteriología	„ SALVADOR MAZZA
Química Biológica	„ BENJAMIN GALARCE
Higiene Médica	„ MANUEL V. CARBONELL
	„ SANTIAGO M. COSTA
Semeiología y ejercicios clínicos	„ CARLOS BONORINO UDAONDO
	„ ALFREDO VITON
	„ PEDRO J. HARDOY
Anatomía Patológica	„ JOAQUIN LLAMBIAS
	„ ANGEL H. ROFFO
	„ PEDRO ELIZALDE
Materia Médica y Terapia	„ JOSE MORENO
Medicina Operatoria	„ PEDRO CASTRO ESCALADA
	„ ENRIQUE FINOCCHIETTO
	„ FRANCISCO P. CASTRO
Patología externa	„ CASTELFORT LUGONES
	„ ENRIQUE M. OLIVIERI
	„ ALEJANDRO CEBALLOS
Clínica Dermato-sifilográfica	„ NICOLAS V. GRECO
	„ PEDRO L. BALIÑA
„ Génito-urinaria	„ JOAQUIN CERVERA
	„ JOAQUIN NIN POSADAS
„ Epidemiológica	„ FERNANDO R. TORRES
	„ FRANCISCO DESTEFANO
	„ ANTONINO MARCO DEL PONT
	„ DANIEL THAMM
„ Oftalmológica	„ ADOLFO NOCETI
	„ RAUL ARGAÑARAZ
„ Oto-rino-laringológica	„ JUAN DE LA CRUZ CORREA
	„ MARTIN CASTRO ESCALADA
	„ FELIPE J. BASAVILBASO
	„ ANTONIO R. ZAMBRINI
	„ ENRIQUE FERREIRA
Patología Interna	„ PEDRO LABAQUI
	„ LEONIDAS JORGE FACIO
	„ PABLO M. BARLARO
	„ EDUARDO MARINO
	„ ARMANDO R. MAROTTA
	„ LUIS A. TAMINI
	„ MIGUEL SUSSINI
	„ ROBERTO SOLE
	„ PEDRO CHUTRO
Clínica Quirúrgica	„ JOSE M. JORGE (hijo)
	„ OSCAR COPELLO
	„ ADOLFO F. LANDIVAR
	„ JORGE LEYRO DIAZ
	„ ANTONIO F. CELESIA
	„ TOMAS B. KENNY
	„ GUILLERMO VALDÉS (hijo)
Clínica Neurológica	„ VICENTE DIMITRI
	„ ROMULO H. CHIAPPORI
	„ JUAN JOSE VITON
	„ PABLO J. MORSALINE
	„ RAFAEL A. BULLRICH
	„ IGNACIO IMAZ
	„ PEDRO ESCUDERO
„ Médica	„ MARIANO R. CASTEX
	„ PEDRO J. GARCIA
	„ JOSE DESTEFANO
	„ JUAN R. GOYENA
	„ JUAN JACOBO SPANGENBERG
	„ TULIO MARTINI
	„ CANDIDO PATIÑO MAYER
	„ GENARO SISTO
„ Pediátrica	„ PEDRO DE ELIZALDE
	„ FERNANDO SCHWEIZER
	„ JUAN CARLOS NAVARRO
	„ JAIME SALVADOR
	„ TORIBIO PICCARDO
„ Ginecológica	„ CARLOS R. CIRIO
	„ OSVALDO L. BOTTARO
	„ JULIO IRIBARNE
	„ CARLOS ALBERTO CASTAÑO
	„ FAUSTINO J. TRONGE
	„ JUAN B. GONZALEZ
	„ JUAN C. RISSO DOMINGUEZ
„ Obstétrica	„ JUAN A. GABASTOU
	„ ENRIQUE A. BOERO
	„ JOSUE BERUTI
	„ NICANOR PALACIOS COSTA
	„ VICTORIO MONTEVERDE
	„ JOAQUIN V. GNECCO
Medicina Legal	„ JAVIER BRANDAN
	„ ANTONIO PODESTA
Clínica Psiquiátrica	„ AMABLE JONES
Anatomía topográfica	„ ANGEL J. SAN MARTIN
Toxicología	„ ALFREDO BUZZO

ESCUELA DE PARTERAS

Asignaturas	Catedráticos titulares
Primer año:	
Anatomía, Fisiología, etc.	Dr. J. C. LLAMES MASSINI
Segundo año:	
Parto fisiológico	„ MIGUEL Z. O'FARRELL
Tercer año:	
Clínica obstétrica	„ FANOR VELARDE
Puericultura	„ UBALDO FERNANDEZ

ESCUELA DE FARMACIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
Zoología general: Anatomía y Fisiología comparadas	Dr. ANGEL GALLARDO
Física farmacéutica	„ JULIO J. GATTI
Química farmacéutica inorgánica..	„ MIGUEL PUIGGARI
Botánica y Micrografía vegetal...	„ ADOLFO MUJICA
Química farmacéutica orgánica ...	(Vacante)
Técnica farmacéutica (1er. curso).	„ J. MANUEL IRIZAR
Higiene, Etica y Legislación.....	„ RICARDO SCHATZ
Química analítica general	„ FRANCISCO P. LAVALLE
Farmacognosia especial	Sr. JUAN A. DOMINGUEZ
Técnica farmacéutica (2.º curso)..	Dr. J. MANUEL IRIZAR

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Zoología general.—Anatomía y fisiologías comparadas.....	Dr. ANGEL BIANCHI LISCHETTI
Física farmacéutica	„ TOMAS J. RUMI
Química farmacéutica inorgánica..	„ ANGEL SABATINI „ EMILIO M. FLORES
Botánica y Micrografía vegetal.....	„ ILDEFONSO C. VATTUONE
Química farmacéutica orgánica....	Dr. PEDRO J. MÉSIGOS „ LUIS GUGLIALMELLI
Técnica farmacéutica	Sr. RICARDO ROCCATAGLIATA „ PASCUAL CORTI „ CLEOFE CROCCO
Química analítica general	Dr. JUAN A. SANCHEZ
Farmacognosia especial	Sr. OSCAR MIALOCK

DOCTORADO EN FARMACIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
Complementos de Matemáticas...	——
Mineralogía y Geología.....	——
Botánica (2.º curso). Bibliografía botánica argentina	——
Química analítica aplicada (Medicamentos)	Dr. JUAN A. SANCHEZ (supl. en ejer.
Química biológica	„ PEDRO J. PANDO
Química analítica aplicada (Bromatología)	——
Física general	——
Bacteriología	Dr. CARLOS MALBRAN
Toxicología y Química legal.....	„ JUAN B. SEÑORANS

ESCUELA DE ODONTOLOGIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
1er. año	Dr. RODOLFO ERAUZQUIN
2.º año	„ LEON PEREYRA
3er. año	„ N. ETCHEPAREBORDA
Protesis Dental	Sr. ANTONIO J. GUARDO

Catedráticos sustitutos

DR. D. ALEJANDRO CABANNE (3.er año)
DR. D. TOMAS S. VARELA (2.o año)
SR. D. JUAN U. CARREA (Protesis)
SR. D. CORIOLANO BREA »
SR. D. CIRO DURANTE AVELLANAL (1er año)

Padrino de tesis:

Dr. PEDRO J. HARDOY

Profesor suplente de Semiología

A MIS QUERIDOS PADRES

Con toda el alma

AL DR. BERNARDO HOUSSAY

Mi homenaje de respeto y admiración y la seguridad de mi reconocimiento por las atenciones y enseñanzas que le debo.

A MI ABUELO:

ANGEL ORIBE

Con todo cariño

A MI AMIGO:

DR. FRANCISCO ROMERA

Afectuoso recuerdo y la seguridad de mi sincera amistad.

A MI AMIGO:

DON TOMAS ENCERA

Con el afecto de nuestra vieja amistad.

A MIS MAESTROS, LOS DRES.

GREGORIO ARÁOZ ALFARO
IGNACIO ALLENDE
ANTONIO GANDOLFO
DAVID SPERONI
PEDRO BENEDIT
ENRIQUE B. DEMARÍA
ENRIQUE BAZTERRICA
ARMANDO MAROTTA
PEDRO BELOU

Respeto y admiración.

A MI NOVIA

(PARA CUANDO LA TENGA)

A MIS COMPAÑEROS DE ESTUDIO Y AMIGOS

A MIS COMPAÑEROS DE INTERNADO EN EL HOSPITAL
DE CLINICAS, HOSPITAL DE NIÑOS Y DE GUARDIA
EN LA ASISTENCIA PUBLICA

Señores Académicos:

Señores Consejeros:

Señores Profesores:

Hojeando las tesis presentadas en el corriente año, he encontrado en una de ellas una proposición accesoria que muy atinadamente había formulado un distinguido profesor de nuestra escuela «Objeto y significación de una tesis de Doctorado», ya que no para todos, la tesis tiene la misma significación.

Para algunos, no representa más que el último requisito que exige la escuela y que los ata a ella; para otros, significa una obligación que tienen que llenar y sin lo cual no pueden considerarse como profesionales y, finalmente, para algunos es una simple fórmula, sin más valor que el de satisfacer el reglamento.

La tesis, a mi modo de ver, es algo más que un requisito, una fórmula o una obligación que es necesario cumplir; es el primer paso del profesional, el primer fruto que recibe la escue-

la de toda la simiente que magnánimamente esparció durante los siete años que uno permaneció en ella; es la primera obra que llevará, cuando no la significación del esfuerzo y el estudio, por lo menos, algo de nuestra personalidad.

Porque la tesis, debe ser como la clarinada que pregona la obra futura del profesional, como el exponente de su mentalidad y que nos da la norma de su producción venidera.

Pero... y he aquí lo inevitable, lo humano, porque el inexorable «To be or not to be» del gran trágico, no siempre puede realizarse. Algunos factores de orden material se oponen, sino de una manera terminante, por lo menos atenuante para algunos, a que las tesis no sean en todos los casos la expresión de lo que dijimos anteriormente, y para otros, porque préfieren pasar por modestos y no realizar el máximum que sus facultades les permiten, porque así los demás no tienen la medida de su justo valor, que siempre es menor que el que ellos se atribuyen.

La elección del tema a tratar, suele ser una de las preocupaciones que muchas veces hacen perder tiempo y desmoralizan.

Los trabajos pueden ser o de síntesis, vale decir, una recopilación de lo ya publicado tratando de aclarar y completar los conceptos vertidos;

o experimentales, comprobando, modificando o investigando los asuntos en estudio, ya que sería excesivo pedirle a uno trabajos originales.

He elegido un tema de experimentación, porque a pesar de sus detractores, y los hay, creo que es el único medio que nos permite explicar algunos de los complejos problemas de la medicina y comprender el complicado mecanismo de las funciones orgánicas.

Es así, como el método experimental, esbozado ya por el más grande artista del Renacimiento, Leonardo de Vinci, el que luego en manos de una pléyade de hombres de ciencia, que por demasiado conocidos no menciono, han colocado las ciencias médicas, en el lapso de tiempo comprendido desde comienzos del siglo pasado hasta nuestros días, en el nivel de progreso que actualmente se encuentra.

Además, mi trabajo es de síntesis, pues en él he recopilado casi todo lo que sobre el tema se ha escrito, tratando de dilucidar experimentalmente algunos de aquellos puntos que no estaban bien claros.

Y antes de terminar estas breves consideraciones, séame permitido expresar mi agradecimiento a todos aquellos que ya desde la cátedra, el laboratorio y las salas de hospital, con-

tribuyeron con sus enseñanzas a formar mi pequeño bagaje de conocimientos, y al doctor Pedro Julio Hardoy, mi mayor reconocimiento por acompañarme como padrino de este modesto trabajo.

PRIMERA PARTE

Generalidades y Fisiología de los hidratos de carbono

CAPITULO I

Generalidades

Importancia de la investigación de la glucemia

Se entiende en general por glucemia, la presencia y el tenor del azúcar en la sangre.

Sabemos que normalmente dicha substancia se encuentra en la sangre en una proporción dada, que oscila dentro de estrechos límites.

El conocimiento de la presencia del azúcar en la sangre remonta al año 1816, en que Tiedman y Gemelin por primera vez lo enunciaron.

Anteriormente, en 1803, ya Nicolas y Guendeville (1), pensando que la diabetes era producida por una alteración de la sangre, buscaban el azúcar en ella, dejándola coagular al aire libre y sometiendo luego el suero a una serie de destilaciones. Pero siguiendo ese procedimiento era en vano buscarla, pues, como luego vere-

mos, una gran parte del azúcar es destruída con esas operaciones.

Segalas y Vauquelin, tampoco la descubren, buscándola 24 horas después de sacada la muestra de sangre. Soubeirán llega a idénticos resultados.

Pero es necesario tener en cuenta, que todos estos autores olvidaban las precauciones necesarias, para evitar la destrucción del azúcar por glucolisis.

Recién en 1848, entra en una faz verdaderamente científica este problema con Claude Bernard, cuando este célebre y sabio investigador inaugura la serie de sus admirables descubrimientos que prueban la presencia normal y constante del azúcar en la sangre, independientemente de los períodos de digestión y de la naturaleza de la alimentación.

Claudio Bernard (²) publica su primera observación, debida casi a la casualidad, pero de la que el experimentador supo sacar un gran partido, sobre la presencia del azúcar en el suero de la sangre del ventrículo derecho, de un perro alimentado solamente con carne.

Después de este descubrimiento son muchos los que se han ocupado desde un punto de vista fisiológico o químico, del azúcar contenido en

la sangre. Pero en cambio, desde un punto de vista patológico, vale decir, el estudio de las glucemias en ciertas afecciones, son muy pocos los que han encarado el asunto. Todos o casi todos, al ocuparse de las afecciones en que el metabolismo de los hidratos de carbono se encuentra alterado, nos hablan de glucosurias y no de glucemias, quizás debido a que no le daban importancia a la glucemia, o quizá, y ésto es lo más razonable, a que no se tenía un procedimiento de dosage de la glucosa en la sangre, que fuera clínicamente práctico.

El conocimiento de la glucemia es mucho más importante que el de la glucosuria, ya que ésta no es más que una consecuencia de aquélla; un medio de que se vale el organismo para defenderse de la hiperglucemia, puesto que ésta constituye un permanente y grave peligro para el individuo, actuando el riñón como regulador y eliminando el exceso de azúcar que el organismo no puede fijar.

Pero ésto no sucede siempre; a veces la eliminación del azúcar sanguíneo, por causas que luego pasaremos en revista, no puede realizarse, y en estos casos si sólo nos servimos de los datos que nos proporciona la glucosuria, nos formaremos un juicio pronóstico, cuando no diag-

nóstico, equivocado, que puede en ciertos casos llevarnos a consecuencias fatales. Así Falta (3) por ejemplo, nos dice: «No existe en la diabetes azucadora glucosuria sin hiperglucemia, pero no es raro encontrar hiperglucemia sin glucosuria».

Según Claudio Bernard, la glucosuria no aparecería sino con una hiperglucemia de 3 por mil, pero en la práctica, y nosotros ya lo veremos, aún con menores cantidades de azúcar en la sangre aquella aparece en la orina y otras veces con cantidades mayores, la glucosuria no se presenta. Es a la permeabilidad del riñón principalmente, a quien nosotros debemos atribuir esta falta de correlación entre los dos fenómenos: hiperglucemia y glucosuria.

Pero, aun cuando no aparezca glucosuria, siempre que el tenor de azúcar sanguíneo aumenta, la cantidad de azúcar urinaria normal también aumenta, aunque en tan débil cantidad que pasa inadvertida, ya que la investigación y dosage de pequeñas cantidades de azúcar en la orina, son operaciones muy delicadas.

Como vemos, éstos son otros tantos ejemplos de la importancia de la investigación de la glucemia.

Hemos dicho recién, que debíamos atribuir al riñón la falta de relación existente entre el

grado de la hiperglucemia y la glucosuria, que Pavy y otros investigadores han demostrado; y ahora lo probaremos. Myers y Bailey (4) demuestran que esa relación se rompe cuando la nefritis reduce marcadamente la permeabilidad del riñón para el azúcar; el cuadro nº. 1 resume los resultados obtenidos por dichos autores.

CUADRO Nº 1

Influencia de la nefritis en la excreción de azucar en la diabetes

Nombre Edad	Fecha	Azúcar de la sangre (Por ciento)	Azucar de la orina (Por ciento)	Gravedad de la nefritis	Observaciones referentes a la nefritis
M. G 63 años	VI-3/914	0.19	0	++	Presión de la sangre (sistólica-diastólica) 185 - 100; pequeñas cantidades de albúmina y pocos cilindros en la orina. No hay edema.
F. R. 47 años	II-17/915	0.22	0	++	Presión sanguínea 190 - 100; rastros de albúmina y algunos cilindros hialinos y granulosos constantemente presentes en la orina.
C. L. 57 años	II-18/915	0.24	5.0	++	Rastros de albúmina y cilindros hialinos y granulosos en la orina; endarteritis obliterante; arterias marcadamente escleróticas.
E. J. 27 años	V-15/915	0.31	6.0	+	Rastros de albúmina en ocasiones; algunos cilindros hialinos; poliuria. No hay edemá ni jaquecas; presión de la sangre 95-60.
M. M.C. 61 años	IV-15/915	0.33	0.5	++	Presión de la sangre 190 - 110; orina, poca cantidad; muchos cilindros; gran cantidad de albúmina; endarteritis obliterante.

Nombre Edad	Fecha	Azucar de la sangre (Por ciento)	Azucar de la orina (Por ciento)	Gravedad de la nefritis	Observaciones referentes a la nefritis
J. F. 61 años	XI 20/915	0.33	6.3	•+	Algunos cilindros hialinos; albúmina por prostatitis.
A. M. 68 años	XI-6/915	0.34	0	+++	Gran cantidad de albúmina; muchos cilindros granulosos; presión de la sangre 160-90. Muerte.
Q. U. 60 años	X-8/915	0.35	Rastr.	?	Diagnóstico: carcinoma de la cabeza del páncreas; síntomas de obstrucción del conducto común, 6 semanas; no hay albuminuria.
I. E. 23 años	VI-4/914	0.36	7.0	—	Caso clínico; no hay síntomas de nefritis.
R. J. 47 años	V-16/915	0.36	1.2	+++	36 % de fenolftaleina; albuminuria moderada, cilindros granulosos; presión sanguínea 200 - 100; jaquecas y debilitamiento de la vista.
M. W. 53 años	IX 10/915	0.37	1.7	++	44 % de fenolftaleina; albuminuria, tabla de la sangre como en la nefritis intersticial; sólo ligera acetonuria; muerte.
P. F. 48 años	VI-4/914	0.39	2.2	++	42 % de fenolftaleina; albuminuria moderada; sólo ligera acetonuria.
C. R. 35 años	V-21/915	0.38	6.2	?	Diabetes 6 años; amputación del pie izquierdo por gangrena.
A. M. D. 30 años	III21/915	0.42	5.0	?	Ligera albuminuria, en ocasiones; marcado edema.
B. S. 46 años	VIII - 26 1915	0.42	3.6	+++	Excesiva albuminuria; muchos cilindros granulares; marcada acidosis; muerte en coma.
I. C. 50 años	XI-26/915	0.46	0	+++	34 % de fenolftaleina; rastros de albúmina, ocasionalmente; algunos cilindros; presión sanguínea 190 - 130; diabetes 15 años; excreción de azúcar 0 - 2,5 por ciento.

Nombre Edad	Fecha	Azucar de la sangre (Por ciento)	Azucar orina de la (Por ciento)	Gravedad de la nefritis	Observaciones referentes a la nefritis
M M. C. 56 años	II-12/915	0.57	8.0	+	52 % de fenolftaleina; rastros de albúmina en la orina, en su admisión; no hay edema; presión sanguínea 176-105; tolerancia a los carbohidratos, 80 gr.
R. B. 15 años	III 10/914	0.70	8.7	+	Marcada poliuria; considerable acidosis; ocasionalmente, rastros de albúmina en la orina; tuberculosis.
L. F. 52 años	X-29/915	0.80	2.2	++	Muerte del paciente después del examen; albuminuria; retención de nitrógeno.

El examen de algunos de estos casos, nos demuestra claramente que en ellos no hay relación entre el monto de azúcar en la orina y el tenor de la misma substancia en la sangre.

Otro ejemplo nos da Von Noorden (5), que dice: «Yo mismo he dedicado mi atención al caso de un enfermo de diabetes que falleció por coma urémico (no coma diabético). La orina contenía 1.4 por ciento de azúcar y la sangre al mismo tiempo 8.50 grs. por mil».

Así es que, cuando en estos casos por regímenes dietéticos especiales, nosotros hacemos desaparecer la glucosa en la orina, la hiperglucemia no ha desaparecido, siendo, por lo tanto, los datos que nos da el análisis de la orina, de escaso va-

lor, y nos hacen creer en una curación que no se ha realizado. De más está hacer resaltar el enorme valor pronóstico y terapéutico (por ejemplo, para el tratamiento de la inanición de Allen) que tiene el dosaje de la glucosa en la sangre, cuando nos encontramos en frente de sujetos en las condiciones antes enunciadas.

Por otra parte, sin que existan verdaderas lesiones del riñón que hagan gravitar su afección sobre el tenor de glucosa en la sangre, tenemos que tener en cuenta lo que nos dice Landau de Vasovia ([6]): «El filtro renal se hace con el tiempo menos sensible para el azúcar contenido en la sangre y poco a poco él se acomoda a una mayor cantidad de glucosa en la misma. Al comienzo de la diabetes, por ejemplo, la presencia de 1.50 gr. por mil de azúcar en la sangre provoca ya la glucosuria, mientras que algún tiempo después, en el mismo sujeto, una glucemia mucho mayor no produce la glucosuria. Estas variaciones dependen exclusivamente de los trastornos de la función renal y no se los debe confundir con un estado inflamatorio de los riñones».

Este es otro factor que hace que debamos darle mayor importancia a la glucemia que a la glucosuria.

Pasemos ahora a considerar los hechos in-

versos, es decir, cuando apareciendo la glucosa en la orina el monto de ella en la sangre ha permanecido normal y en algunos casos por debajo de la normal.

Experimentalmente muchos autores se han ocupado de este asunto. Como ya veremos en el capítulo correspondiente, la inyección subcutánea de floritzina, gracias a la irritación renal que produce, determina una glucosuria (a veces muy intensa) y, sin embargo, la glucemia es normal cuando no se produce una verdadera hipoglucemia. Frank y Isaak (7), Lépine (8) y otros, nos citan casos en que aparece una fuerte glucosuria con hipoglucemias de 0.40 por mil.

Los venenos llamados renales (urano, cromo, cantárida, etc.) determinan glucosurias sin que en la sangre aumente la glucemia; glucosurias determinadas en la opinión de Pollak (9) y Lépine (10), por un aumento de la permeabilidad del riñón para el azúcar.

Wilenko (11) con inyecciones intravenosas de soluciones salinas concentradas y Fürth y Schwartz (12) con la excitación del peritoneo, han conseguido hacer desaparecer la glucosuria adrenalínica sin que la hiperglucemia sufriera ningún descenso.

Las conclusiones de valor diagnóstico que

nos da la averiguación del tenor de glucosa sanguínea en todos estos casos, son de indudable utilidad para el clínico, porque le evitan el probable error que cometería, si sólo se basara en los datos proporcionados por el protocolo urinario.

Un dato de valor pronóstico nos da la investigación de las glucemias en la diabetes, pues Gilbert y Baudouin (13) nos dicen que las diabetes que presentan variaciones diarias del tenor de glucosa en la sangre, es decir, hiperglucemias intermitentes, son leves, mientras que son graves las que tienen hiperglucemias continuas.

Otro dato de valor pronóstico, aportado por la investigación de la glucemia, nos lo da la conclusión de Lépine (14), que piensa que en los diabéticos, aun cuando se reuna un aumento de producción de azúcar y una disminución del consumo de la misma (demostrado esto último por el profesor Bouchard y otros experimentadores), la hiperglucemia no se produce fatalmente. Esta no aparecerá si el riñón elimina el exceso de azúcar vertido en la sangre, presentando el enfermo en este caos, un estado mórbido diabético, pero sin hiperglucemia. La constatación de este hecho es un índice de menor gravedad de la diabetes.

En los estados prediabéticos o en las diabe-

tes en latencia, es de mucha importancia el dosaje de la glucosa en la sangre, ya que es el único medio que nos pone sobre el diagnóstico de ese estado patológico antes que el análisis de la orina y el resto de la sintomatología nos lo acuse, permitiéndonos tomar medidas que pueden evitar la aparición del mal y también tratar algunas de las complicaciones que aparecen (como ser las úlceras), y que sin el conocimiento de ese estado, no sería posible hacerlo de una manera eficaz.

Podríamos citar aún mayor número de argumentos, proporcionados por otras afecciones en que la glucemia juega un papel más o menos importante, como por ejemplo, en el sindrome de Vaquez Josué, enfermedad de Addison, etc., para afirmar la importancia de su investigación; pero sólo nos hemos referido a la más común, la diabetes, creyendo que con lo que dejamos dicho queda claramente demostrado lo que enunciamos en el comienzo de este capítulo.

CAPITULO II

Metabolismo de los hidratos de carbono

Fisiología

En este capítulo nos ocuparemos, aunque de una manera muy por encima, del metabolismo de los hidratos de carbono, porque es necesario recordar esos principios de fisiología para comprender, luego, con mayor claridad la patología del mismo.

Si examinamos cualesquiera de los regímenes alimenticios para el hombre normal, veremos que encontramos siempre los hidratos de carbono en una proporción muy superior a la de los otros elementos primordiales, albúmina y grasa.

Así Voit y Rubner dan la siguiente ración normal para un trabajo mediano (15).

	VOIT	RUBNER
Albúmina	118 grs.	127 grs.
Grasa	56 „	52 „
Hidratos de carbono	500 „	509 „

Gautier (16) da como ración alimenticia mediana, es decir, para un hombre en reposo relativo.

Albúmina	107 grs.
Grasa	65 „
Hidratos de carbono	400 „

Los hidratos de carbono priman en las raciones alimenticias contribuyendo con más de la mitad de las calorías que necesita el organismo normal para su sostenimiento.

Las cantidades de hidratos de carbono aumentan o disminuyen proporcionalmente en las raciones alimenticias para un hombre normal sometido a un intenso trabajo o en reposo absoluto, respectivamente.

Los hidratos de carbono entran en la constitución de un gran número de alimentos ordinarios del hombre, constituyendo la casi totalidad de los que provienen del reino vegetal.

Los hidratos de carbono químicamente, se pueden dividir en dos grandes grupos: los azúcares y los hidratos de carbono, propiamente dichos (17).

La principal fuente de azúcar cuotidianamente consumida por el hombre la constituyen las substancias amiláceas, azúcares y celulosa.

Bajo cualquier forma que sean ingeridos, los hidratos de carbono en el tubo digestivo son transformados en glucosa, azúcar monosacárida, única forma en la que el organismo es capaz de asimilarla.

El almidón crudo es muy poco atacado por los jugos digestivos; pero si no está crudo es casi completamente transformado en azúcar.

La digestión de los hidratos de carbono comienza en la boca.

La saliva segregada por tres pares de glándulas, además de favorecer la masticación humedeciendo los alimentos introducidos en la boca, contiene un fermento amilolítico especial, la ptialina, que va a actuar sobre los hidratos de carbono, comenzando su digestión.

Veamos cómo nos explica Gley (18) la acción de este fermento: «La ptialina transforma rápidamente por hidrólisis, al engrudo de almidón o almidón cocido y al glucógeno en dextrina y maltosa. Esta transformación es progresiva; prodúcense cuerpos no muy bien definidos, pero caracterizados por su reacción al agua yodada; la amilodextrina, almidón soluble que el yodo colorea en azul, la eritrodextrina en rojo, la acrodextrina, sobre la que el yodo no tiene ninguna acción y por fin la maltosa; de manera que el

fermento sustrae a la amilasa una molécula de dextrina ($C^6H^{10}O^5$) que al hidratarse da maltosa $C^{12}H^{22}O^{11}$, el fermento prosigue su ataque a la molécula de dextrina, formándose una nueva dextrina y una nueva molécula de maltosa y así sucesivamente hasta que la dextrina últimamente formada resiste a la diastasa, siendo posible encontrar siempre en todos los líquidos de digestiones salivares cantidades apreciables de dextrina».

Además de este activo fermento amilolítico que aparece desde los primeros meses de la vida, según algunos fisiólogos existirían en la saliva, pequeñísimas cantidades de otro fermento, la maltasa, que transformaría en glucosa a la maltosa que había producido la acción de la ptialina sobre el almidón. Sin embargo, la presencia de este segundo fermento, la maltasa, en la saliva, no está aceptada por todos los fisiólogos.

Para algunos fisiólogos, la saliva como el jugo gástrico, no tiene acción sobre la sacarosa.

La acción de la saliva sobre los hidratos de carbono que comienza en la boca, para unos se detiene en el estómago, debido a la acidez del medio del mismo y según otros continúa, aunque no con tanta energía como en un comienzo.

Así OEhl (19) sostiene que la sacarificación

intra-estomacal es abundante en el hombre, y según Müller, una media hora después de la ingestión de un caldo de harina, del 60 al 80 por ciento por lo menos de lo que ha quedado en el estómago se encuentra al estado de maltosa. Roger (20) también afirma que la cantidad de almidón transformado en azúcar en el estómago no es despreciable.

Respecto a la transformación de la sacarosa en glucosa y levulosa en el estómago y la boca, que según Frerichs y Cl. Bernard no se produciría y que en la opinión de Höbner (21) y Uffelmann (22) sólo se operaría en un estómago atacado de catarro, Seegen (23) acepta que una pequeña cantidad es invertida y Leube (24) lo comprueba en el hombre. Para Ferris y Lusk (25), la inversión de la sacarosa en el estómago sería muy activa, debido a la presencia del ácido clorhídrico, pero indudablemente deben existir grandes diferencias individuales.

Que la digestión amilolítica continúa en el estómago, lo prueban los conocidos experimentos de Grützner (26), que demuestran que la materia amilácea embebida de la saliva, escapa durante un cierto tiempo a la acidez del jugo gástrico.

Por otra parte, sabemos que la hidratación de la inulina da levulosa y que esta transfor-

mación se efectúa por medio de un fermento, la inulasa y también por el jugo gástrico, como Richaud (27) lo ha demostrado, y en cambio no se efectúa bajo la acción del jugo pancreático (Bierry) (28).

Al pasar el bolo alimenticio al intestino se encuentra en presencia del jugo intestinal.

Los fisiólogos no han estado de acuerdo para considerar si el jugo intestinal tiene o no propiedades sacarificantes.

Algunos autores como Bidder y Schmidt, Frerichs, Gumilewski (29), Grunert (30), Schiff (31), Turbing y Manning (32), Krüger (33), afirman su existencia, mientras que Thiry y Lehmann la niegan. Röhmann (34), para explicar estas divergencias, piensa que son debidas a que los diferentes autores tomaron jugo intestinal de distintas porciones del mismo, lo que se justifica con las conclusiones de Lépine y Lannois (35), que afirman que la parte superior del intestino delgado sacarifica el almidón mucho mejor que la parte inferior.

Los fermentos contenidos en el jugo intestinal, son la amilasa y la maltasa y en la mucosa se encuentra la invertina o sucrasa, que actúa especialmente sobre la sacarosa o azúcar de ca-

ña, desdoblándola en dos cantidades iguales de glucosa y levulosa.

La invertina intestinal fué descubierta en 1873 por Claudio Bernard. Las experiencias de Bierry y Frouin efectuadas en 1906, prueban que el jugo intestinal puro no provoca el desdoblamiento de la sacarosa; pero las maceraciones de mucosa, aún en presencia de substancias antisépticas, que alejan la intervención de la invertina de origen microbiano, la desdobla enérgicamente.

La mucosa intestinal contiene otro fermento, la lactasa, que desdobla la lactosa (que como ha demostrado Dastre ([36]) no puede como tal ser utilizada por los tejidos) en dos monosacáridos, la glucosa y la galactosa, y que no la contiene el jugo intestinal aislado puro.

Esto lo han demostrado Dastre ([37]), Pregl, Mendel, Long y otros. Se trata, por lo tanto, de un fermento endocelular.

Según Röhmann y Nagano ([38]), la parte inferior del intestino delgado no desdoblaría la lactosa.

Se sabe que el jugo pancreático, el más completo y complejo de todos los jugos digestivos, contiene tres fermentos primordiales, uno de los

cuales, el amilolítico, actúa sobre los hidratos de carbono.

La acción sacarificante del jugo pancreático fué descubierta por Valentin en 1882 al estudiar la acción de la infusión acuosa de páncreas sobre los principios alimenticios, observando que el almidón, tanto el de origen vegetal como el de origen animal, era transformado en dextrina y maltosa. Pero además de este fermento amilolítico, contiene otros como la maltasa, cuya acción tanto en el jugo pancreático como en la mucosa intestinal, fué descubierta por Brown y Héron (39) en 1880, y que desdobla la maltosa, un disacárido, en dos moléculas de glucosa, un monosacárido; estado al cual es absorbida e introducida al torrente circulatorio.

La existencia de la lactasa en el jugo pancreático ha sido muy discutida.

Weiland la ha encontrado en el extracto de páncreas de animales alimentados con leche, y piensa que la presencia de lactosa en el páncreas, depende de un reflejo cuyo punto de partida sería la mucosa intestinal. Bainbridge admite que el páncreas se adapta a la alimentación.

Esto no sería más que un caso particular de una ley biológica general, de que una glándula adaptaría su secreción a la función que tie-

ne que desempeñar. Sin embargo, algunos fisiólogos como Bierry (40) y Plimmer (41) no lo aceptan, a pesar de que Bierry niega esta activación fundándose en una serie de experiencias efectuadas por él.

La bilis, por otra parte, ejerce una acción reforzadora sobre los fermentos de los jugos pancreático y entérico.

Absorción del azúcar

Acabamos de ver cómo los hidratos de carbono ingeridos son transformados en glucosa, transformación que comienza en la boca y concluye en la mucosa intestinal. Veamos ahora cómo esta glucosa es absorbida y pasa al torrente circulatorio.

Cuando en 1820 Dutrochet nos habló por primera vez de la osmosis, es decir, de la difusión de las substancias en solución a través de membranas permeables, algunos autores creyeron que en la absorción intestinal se producía un fenómeno análogo, es decir, que las substancias finales de la digestión de los alimentos (glucosa, etc.), pasaban por difusión a través de las

membranas del tractus gastro-intestinal, sometidas a las leyes de la osmosis.

Höber (42) supuso que el azúcar lo mismo que las sales, para ser absorbidas, pasaban por los intersticios que separan las células intestinales sin atravesar a éstas, y Friedenthal afirmaba la poca permeabilidad de las células de la economía para el azúcar de leche.

Actualmente está ya aceptado, que el paso de los líquidos intestinales al torrente circulatorio es debido a una actividad especial del epitelio vivo de la mucosa intestinal y no a un fenómeno físico que obedece a leyes establecidas, como se pretendía en un principio.

«Los cambios celulares se verifican, aquí como en todas partes, por un proceso bien complejo que resulta de una serie de acciones físico-químicas de naturaleza a veces desconocida y coordinadas hacia el cumplimiento de fines fisiológicos que les son propios. Tiene la mucosa intestinal una capacidad selectiva fisiológica y se cumplen al pasar a su través (los líquidos intestinales), fenómenos, como la regeneración por síntesis de las proteosas y peptonas en proteínas genuinas y el desdoblamiento de algunos azúcares, de que no son capaces ninguna membrana no viva» (43).

El descubrimiento de los fermentos endocelulares, lactasa e invertina, ha hecho abandonar la teoría que admitía que los azúcares, al atravezar las células del epitelio intestinal, al revés de lo que sucede con los proteídos y las grasas, no sufrían transformación alguna, y en cambio no hace admitir que tanto la sacarosa como la lactosa sufra su proceso digestivo en el pasage a través de la mucosa, es decir, durante su absorción.

Hemos visto como son absorbidos los azúcares por la mucosa del intestino, los que pasan así, a los capilares de las vellosidades intestinales y por éstas a las ramas vasculares sanguíneas, más fácilmente que a los quilíferos situados en un plano más profundo. En condiciones normales son casi exclusivamente absorbidas por las vías venosas, que las conducen ante todo al hígado y sólo en condiciones especiales el pasage a los quilíferos es algo apreciable.

Según Röhmann y Nagano ([44]) los monosacáridos, es decir, las exosas y especialmente la galactosa, sería la mejor absorbida. Entre los disacáridos la sacarina sería la que se obserbe mejor, después la maltosa y por fin la lactosa.

Los disacáridos en condiciones normales, antes de ser absorbidos son hidratados y desdobla-

dos por la acción del jugo entérico en dos monosacáridos. En el caso en que fueran ingeridos en gran cantidad, entonces son absorbidos en parte como tales, pero no permanecen mucho en la sangre, siendo rápidamente eliminados por el riñón (galactosuria, levulosuria, etc., experimental).

En cuanto a los polisacáridos (dextrina, substancias gomosas, almidón, celulosa, etc.), sólo pueden ser absorbidos, cuando han sufrido todo el proceso digestivo que los ha llevado a los últimos términos de simplificación celular.

Sin embargo, para algunos autores la dextrina y la amidulina podrían en pequeñas cantidades ser absorbidas como tales, pero ésto no está aún aceptado.

En qué estado circula la glucosa en la sangre

Ante todo, nos podemos hacer la siguiente pregunta, ¿circula al estado libre en simple disolución en el plasma, o está combinada con una substancia proteica? La cuestión es tan difícil de resolver como el estado en que se encuentra el ácido clorhídrico en el jugo gástrico, y ha sido

diversamente resuelta por los diferentes autores que se han abocado el estudio de este problema.

Schenk, basado en sus experiencias de diálisis, llega a la conclusión que el azúcar se encuentra en la sangre al estado libre.

Arthus deja la cuestión indecisa, repitiendo las mismas experiencias de Schenk.

Para Henriquez y Bing, el azúcar de la sangre se encuentra en gran parte al estado de jecorina.

Kolisch después de haber aceptado y rechazado la última teoría, cree que se encuentra formando una combinación, pero no precisa su naturaleza.

Lœwi cree también como Kolisch que la glucosa se encuentra al estado de combinación; en cambio Ascher sostiene que está libre.

Lépine y Boulud (45), después de una larga serie de experimentos de diálisis del azúcar del suero de la sangre, llegan a la siguiente conclusión: «En resumen, el azúcar del suero normal no dializa, pero ésto puede efectuarse en casos anormales, especialmente cuando el suero contiene azúcar de nueva formación. Estos hechos están en favor de la idea, que al estado normal, el azúcar no está libre en la sangre».

Edie y Spence admiten también, según sus

experiencias de diálisis, que el azúcar se encuentra en gran parte combinado en la sangre.

Como se ve, la cuestión no está aún resuelta, aunque hay mayor número de partidarios en favor de la teoría de Schenk, Lépine y Boulud, Ascher, etc.

Otra cuestión interesante a conocer, es si la glucosa sólo se encuentra en el plasma o se reparte entre éste y los glóbulos de la sangre.

Desde Ludwig se acepta que la cantidad de glucosa contenida en una cantidad dada de plasma es mayor que la que hay en la misma cantidad de sangre. Pero esta afirmación del sabio fisiologista reposaba sobre dos inexactitudes de sentido inverso, porque durante la centrifugación se destruye el azúcar de los glóbulos, mientras que no se destruye el azúcar del suero, y por otra parte, en el mismo tiempo se desprende mucho azúcar, sobre todo en el suero en contacto con los glóbulos blancos, como Lépine y Boulnd (46) lo han demostrado.

Estos últimos autores se ocupan del mismo problema sin poder llegar a conclusiones precisas por dificultades de técnica. Ellos admiten, sin embargo, que a peso igual, el plasma contiene un poco más de azúcar que los glóbulos.

En una experiencia encontraron para 1000

gramos de plasma 2.80 grs. de glucosa y 2 grs. solamente en 1000 de sangre total; en otra 1.48 en el plasma y 1.06 grs. de glucosa en la sangre, ambas en igual cantidad (1000 gramos).

Por otra parte, como es el plasma el que trasuda a través de los capilares, desde un punto de vista biológico, es sólo el tenor de glucosa del mismo el que nos interesa y no el de la sangre total.

Glucogénesis

Una vez que los hidratos de carbono ya digeridos, son absorbidos a través de la mucosa del intestino, pasan al torrente circulatorio aferente del canal intestinal.

Pero nosotros veremos, que normalmente, la cantidad de glucosa en la sangre dentro de oscilaciones fisiológicas, es constante, a pesar que el organismo la recibe de una manera irregular y a veces tumultuosa. Debemos, por lo tanto, aceptar que existen en el organismo depósitos de dicho substancia que a su vez son fuentes proveedoras de glucosa, siempre que las necesidades del organismo exijan una mayor cantidad de dicha substancia, para su regular funcionamiento.

Estas reservas de hidratos de carbono se depositan en casi todos los órganos, pero es en el hígado y los músculos donde se las encuentra en mayor cantidad.

Claudio Bernard en sus primeras publicaciones nos dice que sólo el hígado es el órgano que produce la glucosa que el organismo necesita, aun cuando en la alimentación no entrasen los hidratos de carbono. Así en 1849 (47), demostró que el azúcar de la sangre no sólo provenía de origen vegetal, es decir, del almidón ingerido, como hasta entonces se creía, sino que también provenía de otro origen, y es así como perros alimentados con carne solamente o sometidos dute dos días a dieta, su sangre contenía glucosa.

Entonces el mismo Bernard se pregunta: «¿De dónde proviene la glucosa que existe en la sangre de los animales alimentados con carne o bien que son sometidos a la abstinencia?».

Y después de una serie admirable de experiencias, llega a la conclusión de que el hígado era el órgano formador de la glucosa, y para afirmarse aún más en esta idea, hace la investigación del azúcar en el hígado, obteniendo siempre grandes cantidades.

Algunos años después, en 1855, el mismo Claudio Bernard (48) realiza su experiencia del

hígado lavado, con la que prueba: 1° que este órgano puede producir azúcar sin la participación de la sangre; 2° que proviene de una substancia fijada en el tejido hepático (que él denominaba *fécula animal*), y que dos años más tarde aisló llamándola *glucógeno* (49).

Este descubrimiento de Cl. Bernard encontró muchos opositores que el mismo fisiologista refutó y venció, pues después de algunos años ya nadie dudó de esa función del hígado que el sabio maestro había descubierto.

Si bien es cierto que en un principio, él creyó que el hígado era la única víscera que poseía glucógeno, él mismo probó que se podía también encontrar en otros órganos.

La presencia del glucógeno en el hígado es muy fácil de poner en evidencia, siendo posible aislarlo, extraerlo y dosarlo, y aún dentro de la misma célula se puede exteriorizar su presencia, tratando los cortes de tejido hepático disociado con una solución yodo-yodurada y examinándolos al microscopio, apareciendo el glucógeno como masas amorfas de un color caoba entre las mallas del protoplasma.

El glucógeno, o zoamilina, como lo ha llamado Rouget, no se encuentra repartido en el hígado en igual proporción, a pesar de que Gru-

be (50) opina que se encuentra uniformemente repartido en toda la víscera. Pero Lambling (51) y Lépine y Boulud (52) han demostrado lo contrario.

El glucógeno contenido en el hígado del hombre una o dos horas después de la muerte es, según los análisis de Lambling y Garnier, de 2 a 4 por ciento.

El glucógeno hepático proviene especialmente de los hidratos de carbono que se ingieren, pero también los otros cuerpos (substancias proteicas y grasas) que entran en la alimentación, pueden proveerlo.

De los hidratos de carbono.—

Los monosacáridos a que son transformados los hidratos de carbono cuando se absorben después de su digestión, van al hígado, donde por deshidratación y polimerización se transforman en glucógeno, que es almacenado. Es por este mecanismo que aún después de una comida rica en hidratos de carbono no aumenta el tenor de glucosa en la sangre.

El ayuno prolongado durante un cierto tiempo (4 a 5 días para los conejos y dos a tres semanas para los perros) hace desaparecer el glucógeno del hígado de los conejos y reduce a ves-

tigios el de los perros; en cambio, la ingestión de azúcar o feculentos lo aumenta de una manera notable.

Voit, por otra parte, demostró que haciendo ingerir o inyectando por vía endovenosa, glucosa a conejos, el hígado se iba cargando de glucógeno.

Otra experiencia muy demostrativa es la efectuada por Pavy: mientras que la inyección de una solución azucarada hecha en la vena porta no produce glucosuria, la misma inyección efectuada en la yugular, la provoca. En el primer caso, la sangre pasa primeramente por el hígado y en el segundo no.

Podríamos enumerar una serie de experiencias que nos demuestran claramente que el hígado transforma y retiene una gran parte de la glucosa absorbida. Además de la glucosa, el hígado puede transformar y retener otros azúcares.

Rosenfeld ([53]) ha visto que una gran parte de la galactosa o azúcar de leche ingerida, es retenida en el organismo bajo la forma de glucógeno.

Según Brocard ([54]), que ha experimentado en cobayos, la levulosa en peso igual, da más

glucógeno que la glucosa y ésta más que la galactosa.

En fin, Grube (55), haciendo circular sangre desfibrinada, a la que se le había adicionado diferentes azúcares al 10 por ciento en el hígado aislado de tortuga, durante dos horas, ha observado que mientras el glucógeno hepático aumenta ligeramente con la glucosa, levulosa y galactosa, no sufría ningún cambio con la sacarosa, lactosa y arabinosa.

En cuanto a las pentosas, en el hombre no parecen ser susceptibles de producir glucógeno en cantidad notable, como ha demostrado Ebstein (56).

Como vemos, casi todos los azúcares en mayor o menor proporción, pueden proveer al organismo de glucógeno.

De las substancias proteicas.—

Mucho se ha discutido respecto a si las substancias proteicas pueden o no, producir glucógeno en un organismo que no recibe hidratos de carbono.

Así Cl. Bernard, cree que también las substancias proteicas pueden producirlo, pues, como ya dijimos, ha observado que el hígado de un

perro alimentado de carne solamente durante varios meses contiene glucógeno.

Pavy y otros muchos experimentadores (Bœhm y Hofmann, Tscherinow) han demostrado que la proporción de glucógeno en el hígado de los animales alimentados a carne solamente, es mucho menor.

Pero debemos tener en cuenta, por otra parte, que la carne no es materia proteica pura, y que contiene además de glucógeno en proporción no despreciable, otros azúcares como glucosa (especialmente en la carne de los animales de sangre fría) ([57]) y maltosa, encontradas por Osborne y Zobel ([58]).

Sin embargo, los progresos de la ciencia le han dado la razón a Cl. Bernard, Voit y otros, pues ciertos ácidos amidados aumentan la cantidad de glucógeno hepático. Cohn ([59]) ha realizado experiencias sobre ocho conejos sometidos a ayuno absoluto; a cuatro de ellos les ha hecho ingerir leucina, obteniendo los resultados siguientes:

	GLUCÓGENO HEPÁTICO DE	
Dias de ayuno	Conejo testigo	Conejo con leucina
4 ½	1,16	4,6
4	1,8	2,3
7	—	2,1
6	—	2,8

De las grasas.—

Las grasas parece que también pueden dar origen al glucógeno por un proceso de oxidación que llevaría a cabo la actividad anabólica de la célula hepática. Algunos fisiólogos, no aceptan este origen del glucógeno, pues alimentando animales con distintas clases de grasa, o inyectando ácidos grasos o sus sales en la vena porta de hígados aislados, pero sobrevivientes, o mezclando células hepáticas con ácidos grasos, no han podido encontrar la menor cantidad de glucógeno.

Para Von Noorden ([60]), en cambio, el hígado normal, sólo forma hidratos de carbono de las grasas, cuando el mantenimiento de la constante glucémica o las necesidades de los tejidos, se lo exigen, ya que él ha demostrado que el hígado posee esa facultad.

Que la formación de azúcar a base de las grasas se haga directamente sin pasar por la faz intermedia de glucógeno, o se forme aquel e inmediatamente sea transformado en glucosa que pasa a la sangre, es otra cuestión no resuelta aún, aunque él piensa que esa transformación se haga directamente sin la faz glucogénica.

Queda sentado, por lo tanto, que el hígado,

siempre que sea necesario, puede emplear las grasas para la formación de azúcar.

Como vemos, para el mantenimiento de las reservas glucogénicas, tenemos ante todo la glucosa y levulosa, que se asimila perfectamente; después tenemos los otros azúcares y en casos especiales, cuando el organismo carece de dichas fuentes de provisión, tenemos las substancias proteicas y las grasas. Sin embargo, hay substancias que por su estructura física no se pueden utilizar.

Así es que, la glucosa llevada por el torrente circulatorio, es transformada y retenida al estado de glucógeno en el hígado. Pero este órgano a su vez la devuelve a la sangre, transformando su glucógeno en glucosa, según las necesidades del organismo.

Estamos pues, en presencia de una doble función inversa; por una parte glucosa que hace glucógeno y por otra glucógeno que se hace glucosa.

Esto había sido ya descubierto por Cl. Bernard mediante una serie de experiencias y probado después por numerosas y distintas pruebas.

La segunda de dichas transformaciones (la del glucógeno en glucosa) es la que mejor se conoce, pues se puede hacer in vitro. Basta po-

ner el glucógeno en presencia de un ácido fuerte o de los fermentos diastásicos; el glucógeno, se hidroliza y se transforma en glucosa, formándose todos los compuestos intermediarios: dextrina y maltosa. En el hígado, esta transformación la efectuaría un fermento soluble que contiene la célula hepática, el que podría actuar aún separado el hígado del organismo, como lo prueba la experiencia del hígado lavado.

No conocemos cuales son las faces por que pasa y las condiciones que determinan la transformación de la glucosa en glucógeno en el organismo, pues aún no se ha realizado dicho fenómeno in vitro.

De cualquier manera que ella se realice, el hecho es que el hígado transforma la glucosa y retiene el glucógeno que a su vez lo transforma y lo cede al organismo cuando éste, para mantener su equilibrio energético, necesita glucosa, existiendo constantemente en condiciones normales, la misma cantidad de glucosa en la sangre.

Otros depósitos de glucógeno.—

Claudio Bernard había enunciado en un principio, que solamente el hígado era el órgano en que se depositaba la glucosa al estado de glucó-

geno; pero él mismo, algunos años después, modifica este concepto, aceptando que también podía encontrarse en otros órganos de la economía, y que la función glucogénica se efectuaba al mismo tiempo en dichos órganos.

Y ésto es lógicamente comprensible, si se piensa que el hígado, aún aceptando que pueda almacenar un 8 a 10 por ciento de glucógeno (sin olvidarse que ya contiene cierta cantidad de glucógeno que sólo desaparece después de un prolongado ayuno), no puede retener todo el azúcar de una comida rica en hidratos de carbono, teniendo el exceso que almacenarse en otros órganos. Porque si no sucediera así, se alteraría la constante glucémica, apareciendo el exceso de glucosa no transformada en la orina, lo que no ocurre en un sujeto normal.

Vamos a pasar en revista los distintos tejidos y órganos que lo tienen en mayor o menor cantidad, aunque el análisis químico, en estos últimos tiempos, ha permitido encontrarlo en casi todos los tejidos y órganos de la economía.

a) *Glucógeno muscular* — Sanson (61) en 1857, descubrió en los músculos del caballo, la presencia de glucógeno.

En 1859, Cl. Bernard (62) lo encuentra en la

placenta, afirmando que durante la vida fetal este órgano intermediario ejercía la función glucogénica que en el adulto efectúa el hígado.

Mac Donnell (63) lo encuentra en los músculos del feto.

Nasse (64), algunos años después, lo descubre en los músculos de los adultos, encontrándolo en algunos en gran cantidad.

La proporción en que se encuentra en los músculos es variada, estando, según Tadasu Saiki en relación directa con la actividad funcional del mismo. Los músculos lisos, según este autor y Maignon y Cadeac, serían más pobres que los estriados.

Pero de todas maneras, el glucógeno muscular siempre es inferior al del hígado, no siendo sino depósitos locales o periféricos que también intervienen para sostener el equilibrio energético y la constante glucémica, aunque no en tal proporción como el depósito central o hepático.

La cantidad total del glucógeno muscular en el hombre normal sería, según F. Voit, algo superior al glucógeno hepático.

El origen de este glucógeno muscular, es casi siempre la glucosa aportada por la corriente sanguínea. Según Lachs la levulosa no produciría

glucógeno muscular, y Bouchard y Desgrez (65) afirman que las grasas pueden proveerlo. Maignan (66) ha corroborado la observación de estos autores.

Este glucógeno muscular como el hepático, es consumido por el trabajo muscular, pero aquel desaparece menos rápidamente, como si el depósito central, a medida que se va consumiendo el periférico, lo fuera cediendo.

La proporción de glucógeno varía según que los músculos estén paralizados o en movimiento, siendo mayor en aquellos que en éstos.

Cuando por efecto, ya sea de la estricnina o en el tétano, los músculos entran en contractura, el glucógeno desaparece tanto de los músculos como del hígado. La inyección de curare también hace desaparecer el glucógeno muscular.

El glucógeno muscular se transforma en glucosa y ácido láctico, cuando el individuo entra en rigidez cadavérica.

El mantenimiento de la temperatura, siempre que las condiciones exteriores lo exigan, también hace desaparecer el glucógeno muscular como el hepático.

El glucógeno muscular se diferencia del hepático por diversos caracteres físicos y químicos, como Meilliére y Loeper (67) lo han demostrado;

parece que se encuentra en estado de combinación, porque no se lo puede separar por el agua hirviendo, siendo necesario emplear la potasa concentrada.

b) *Glucógeno en otros órganos* — Además de los músculos son otros los órganos en que se encuentra glucógeno, aunque en menor cantidad. Marañón (68) lo ha encontrado en las cápsulas suprarrenales y cuerpo tiroides en una proporción de 0.270 por ciento.

Para algunos autores, se encuentra también en los glóbulos blancos.

En el riñón, bazo, páncreas, etc., lo han encontrado muchos experimentadores, pero en cantidades muy exiguas.

Rouget lo ha encontrado en los tejidos de neoformación, epiteliomas, etc. Langhans (69) ha señalado la presencia del glucógeno en los tumores; Brault (70) insiste sobre la relación que existe entre la abundancia de este cuerpo y la malignidad del tumor.

Según Eberhard (71), parece que esta glucogénesis en los tumores, es independiente de la normal, pues él ha observado la presencia de glucógeno en las células epiteliomatosas de un hí-

gado, en cuyas células normales había desaparecido dicha substancia.

La suma de todo el glucógeno que se encuentra en los órganos y tejidos sin contar el depósito central, es según Pflüger de 40 gramos de glucógeno por kilogramo de peso, lo que da para un hombre de 70 kilos, 2.800 gramos. Según Labbé ([72]), esta cantidad puede ser mucho mayor, en algunos estados patológicos; en un caso de diabetes él ha encontrado la enorme suma de 5.598 gramos.

CAPITULO III

Constante glucémica

En el capítulo anterior hemos visto toda la evolución de los hidratos de carbono en el organismo, las reservas que de ellos se hacen al estado de glucógeno en el hígado, músculos y otros órganos y cómo estas reservas, según las necesidades del organismo, lo proveen al mismo de las substancias energéticas necesarias.

Pero, en condiciones normales el tenor de glucosa en la sangre varía dentro de límites muy estrechos, aunque la alimentación sea abundante en hidratos de carbono (siempre que no se exceda de un límite dado) o se permanezca en ayuno un cierto tiempo.

Esta constante glucémica está regulada por compensaciones que se hacen entre la actividad de la producción de azúcar en el hígado y el gasto de ella en los tejidos, gracias a un com-

plejo mecanismo en el que intervienen, el sistema nervioso y los distintos hormones segregados por las glándulas endócrinas.

«Entre las constantes fisiológicas, la constante glucémica es una de las más importantes, como la de la temperatura, a la que se encuentra ligada; ella significa un nivel y no una cantidad concreta. El aflujo de glucosa al torrente circulatorio en el organismo, puede exagerarse o disminuir, según las fluctuaciones de los gastos energéticos de los órganos motores, pero el tenor de la glucemia no se altera, y si lo hace, prontamente se corrige por la acción de los mecanismos reguladores. La materia azucarada de la sangre obedece aquí a una ley que se impone a todos los elementos constituyentes de la sangre y de todos los humores, ley que tiene su expresión en el *equilibrio molecular* de las substancias mantenidas en solución en un mismo vehículo» (73).

La constante glucémica fisiológica oscila, según Gilbert y Baudin entre 0.90 y 1.30 por mil, para Lewis y Benedict entre 0.80 y 1.20 por mil, para Morat y Doyon alrededor de 1.25 por mil, para Marañón entre 0.70 y 1 por mil, para Bang entre 0.80 y 1.30 por mil, para Baudouin entre 1.25 y 1.50 por mil, y para nosotros oscila alrededor de 1.20 por mil.

Dijimos que era el sistema nervioso y los hormones de las glándulas endócrinas los elementos que intervenían como directores de la estabilidad del equilibrio de los azúcares en la sangre.

Indudablemente, el sistema nervioso es el más importante y el mejor conocido.

En su primera memoria, Claudio Bernard había llamado la atención sobre la ausencia de azúcar en el hígado de un conejo al que se le habían seccionado los dos neumogástricos. Analizando este experimento, pensó, que sí seccionándolos desaparecía el glucógeno del hígado, excitándolos aumentaría la glucemia. Para realizar esta idea efectúa la célebre experiencia de la punción del suelo del cuarto ventrículo, origen del neumogástrico, observando que a la hora siguiente, en la orina del conejo se encontraba azúcar, es decir, que se había producido una glucosuria.

Se creyó en un principio, que el influjo glucogénico era llevado por los esplácnicos, pero Cl. Bernard repite la misma experiencia en un conejo al que previamente le había seccionado los neumogástricos, y observa también la hiperglucemia y glucosuria. Esta, en cambio, no se presenta cuando se secciona la médula espinal en la región cervical o dorsal superior (74).

Hay una serie de experiencias para demostrar que este exceso de glucosa que aparece en la orina proviene del hígado. Schiff punza el bulbo de varias ranas a las que les liga inmediatamente los vasos del hígado, y en estas condiciones no aparece azúcar en la orina, como tampoco aparece en las ranas o aves a las que previamente se les ha extirpado el hígado, mientras que encontramos azúcar urinaria en los testigos, a los que sólo se les ha hecho la punción.

Tampoco se produce la glucosuria cuando las células hepáticas están alteradas, ya sea por el envenenamiento con arsénico, fósforo o anhidrido arsenioso, y desaparece una vez iniciada, si se extirpa el hígado.

El mecanismo íntimo de esta glucosuria es, según Cl. Bernard, una excitación producida por la punción, cuya vía de transmisión sería la médula espinal y las raíces simpáticas de los nervios esplácnicos que parten de ella, basándose, para creer que es una simple excitación, en que la hiperglucemia es transitoria (ya que desaparece a las tres o cuatro horas en los conejos), pues si hubiese una destrucción de los elementos nerviosos, tendría que durar más tiempo. Y además, el hecho de que después de un cierto tiempo podemos en el mismo animal, repetir la

experiencia, nos habla en favor de la hipótesis de Cl. Bernard. Como argumento final tenemos el hecho de que la anestesia, paralizando los centros nerviosos, impide que la punción provoque la glucosuria.

Respecto a las vías de transmisión de la excitación, ya las vimos al hablar de las experiencias de la sección de la médula, realizadas por Cl. Bernard, y lo comprueban otra serie de experiencias, como la de Schiff y Moss, que evitan la glucosuria ventricular ligando previamente las raices simpáticas que van al hígado.

Sin embargo, las experiencias de algunos autores como Meyer, Kahn, Kahn y Starkenstein, Jarisch y otros, y sobre ésto ya volveremos en el capítulo de las glucemias de origen suprarrenal, hacen pensar que la excitación del sistema simpático produce una hiperfunción de las cápsulas suprarrenales, provocando una hiperadrenalinemia que sería la causa directa de la hiperglucemia y glucosuria consiguiente.

Experiencias posteriores de Wertheimer y Battez, Freund y Marchand, Stewart y Rogoff, demuestran de una manera palpable, que las cápsulas suprarrenales no tienen ninguna intervención en este fenómeno.

Las excitaciones reflejas, como por ejemplo

las del cabo central del neumogástrico, del ciático, intercostal, etc., que aumentan la actividad del centro bulbar (ya que hoy se acepta de que allí reside un centro gluco-regulador con un tono permanente y que obedece a estímulos fisiológicos), provocan frecuentemente glucosurias.

Se prueba la existencia del tono normal del centro gluco-regulador con la experiencia siguiente: si cortamos la médula entre la cuarta vértebra cervical y la quinta dorsal, la sangre y el hígado pierden su azúcar, mientras que el glucógeno hepático aumenta. Esto sucede, porque la célula hepática ha perdido la propiedad de transformar el glucógeno en glucosa, pero ha conservado la de formar glucógeno.

Respecto a la intervención de los hormones segregados por las glándulas endócrinas en el mantenimiento del equilibrio hidrocarbonado, lo estudiaremos detalladamente en el capítulo de las glucemias de origen glandular.

Estado en que se encuentra el azúcar en la sangre

Ya hemos dicho que la sangre normal contiene una proporción variable de azúcar, especialmente de glucosa. Pero si en vez de dosar

por el poder reductor este azúcar, lo hacemos por el polarímetro, la cantidad que obtenemos es menor. Hedón (75), que ha hecho esta observación, dice: «Es necesario admitir o bien que el azúcar de la sangre es un azúcar particular, diferente de la glucosa, o bien que está formada por una mezcla de varios azúcares de propiedades ópticas inversas».

Hanriot (76) obtuvo de 30 litros de sangre de caballo 6 gramos de una substancia que por el análisis y propiedades era glucosa, pero sus investigaciones siguientes le demostraron que además de la glucosa, la sangre contenía otras materias reductoras.

Esto mismo ya lo había indicado Otto en 1885 (77), y buscaba esas otras materias reductoras por medio de la fermentación con levaduras, encontrando especialmente en la sangre venosa cantidades de substancias reductoras que representan más de la mitad de la glucosa.

En 1891, Lépine y Barral (78) habían observado que en la sangre normal mantenida durante una media hora a 58°, se aumenta la proporción de azúcar en ella contenida.

Después de algunos años Lépine, pero acompañado de Boulud, vuelven de nuevo sobre esta cuestión, y observan que recibiendo la sangre ca-

rotídea en agua caliente a 58° y mantenida a esa temperatura por lo menos durante 20 minutos, se encuentra en ella menos azúcar que el contenido en la sangre del ventrículo derecho en las mismas condiciones, «lo que se explica admitiendo que los hidratos de carbono que le dan nacimiento (y que para no prejuzgar llamaremos *azúcar virtual*) han sufrido al atravesar el pulmón una disminución correlativa de la producción de azúcar» ([79]).

Por otra parte, agregan, que en algunos casos se puede encontrar más glucosa en la sangre de una vena que en la de la arteria vecina, y debido, sin duda, a la glucolisis que se efectúa en los capilares, se encuentra menos azúcar virtual en la sangre venosa que en la arterial, lo que hace creer que la mayor cantidad de glucosa de la sangre venosa es producida en los capilares de la gran circulación a expensas del azúcar virtual contenido en ella ([80]).

He aquí un ejemplo citado por dichos autores: A un perro le sacan simultáneamente muestras de sangre de la vena y de la arteria y dosan la glucosa por el poder reductor con el siguiente resultado:

Sangre arterial	0.80 °/₀₀
Sangre venosa	0.86 °/₀₀

Inmediatamente después, dejaban caer (del mismo animal) sangre arterial y venosa en agua destilada a 58° y una hora después dosaban la glucosa, encontrando:

Sangre arterial	0.90 °/₀₀
Sangre venosa	0.86 °/₀₀

Como vemos, en la sangre arterial había azúcar virtual, que sometido a las condiciones indicadas, nos aumenta un 0.10 por mil la glucosa.

La elevación de la temperatura del agua a 58° no es absolutamente necesaria. No tiene otro objeto que evitar la glucolisis, y así han observado que aún con temperaturas de + 8°, pero dejadas durante un cierto tiempo, se produce un aumento de la glucosa en la sangre arterial.

Lépine y Boulud designan con el nombre de azúcar *virtual*, el azúcar que existe en la sangre en un estado de combinación tal, que el extracto de sangre no reduce las sales de cobre, no fermenta y no actúa sobre la luz polarizada mientras no se la separe de dicha combinación.

Estas combinaciones, en que se encuentra el azúcar virtual, son diversas, porque el aumento de azúcar a expensas de ella varía según las

manipulaciones a que se someta la sangre a su salida de los vasos.

Así, recibiendo la sangre en un balón vacío calentado a 60° se obtiene un aumento de 0.32 y recibiéndola en agua destilada y a una temperatura de 60° el aumento es de 0.52 por mil (81).

Agregando ciertos fermentos y especialmente la invertina, el aumento de la cantidad de glucosa producida por el azúcar combinada o virtual, es mayor.

En ciertas sangres patológicas, la fibrina puede impedir la transformación del azúcar virtual y también a veces producir después de tener la sangre a 58° durante 15 minutos y especialmente después de 45 minutos, menor cantidad de glucosa que la que había antes (82). Esto parece que es debido a la acción de ciertos fermentos que ya habían sido indicados por Mme. Sieber (83) en la sangre de ciertos estados patológicos.

Interpretando Lépine y Boulud (81) la experiencia de Pavy (que si se divide en dos porciones la muestra de sangre y una de ellas se calienta a más de 100° en presencia de un ácido, esta porción arroja una proporción mayor de azúcar que la otra), creyeron en un principio que sería debido a la descomposición del ácido

glucorónico, pero luego opinaron que como la cantidad de este ácido en la sangre es muy escasa para justificarla, el aumento sería producido por la cantidad de glucosa puesta en libertad por la descomposición del azúcar virtual o combinado bajo la acción del calor y en presencia de un ácido.

Pero ya se emplee la invertina o el calor, no se obtiene la descomposición de todo el azúcar virtual. Esto sólo se consigue empleando el ácido fluorhídrico, como lo había sugerido Hugounenq y Morel (85).

Lépine y Boulud (86) realizan con este ácido una serie de experiencias obteniendo siempre gran cantidad de azúcar virtual. He aquí uno de sus protocolos:

Perro 2753: Se le hace una toma de sangre arterial: azúcar inmediato 0.80 por mil; después de calentada en presencia del ácido fluorhídrico 2.08 por mil. El azúcar virtual está representado por la diferencia entre las dos cifras, que es igual a 1.28 por mil.

Como vemos, la proporción de azúcar virtual o combinado con relación al azúcar total, es bastante considerable.

«En resumen, además del azúcar que nosotros conocemos en la sangre existe un azúcar

que se disimula a nuestros reactivos y que se encuentra en diferentes combinaciones más o menos estables; es claro que el azúcar que se libera espontáneamente en el pulmón, o in vitro, es menos fuertemente combinado que el que se desprende solamente gracias a la adición de invertina, y sobre todo, que aquel que se obtiene calentando el extracto de sangre con ácido fluorhídrico. Es sólo por este último procedimiento que se puede obtener el azúcar total» (87).

Ahora bien, restando del monto del azúcar total, que ya hemos visto como se puede averiguar, la cantidad de azúcar inmediata, tenemos el porcentaje de azúcar virtual o combinado.

Otras substancias reductoras en la sangre

Además de la glucosa, nosotros podemos encontrar en la sangre otras substancias que bajo la influencia de ciertas acciones químicas o físicas pueden dar azúcar.

Esto, como se comprende, tiene cierto valor, pues cuando existen, nos hacen alterar los resultados, viciándolos y, por lo tanto, restando valor a las conclusiones que ellas pudieran sugerirnos.

Lépine ya había llamado la atención sobre este problema estudiando lo que él llama el azúcar virtual y que nosotros acabamos de estudiar.

Vamos a pasar en revista los cuerpos que por su proporción o por la frecuencia con que se los encuentra son los más importantes.

Acido glucorónico — Fué en 1901 que Mayer (88) demostró su presencia en la sangre, empleando el reactivo indicado por Neuberg: el parabromofenilhidrazina. Es un cuerpo de función ccmpleja que se diferencia de la glucosa por la sustitución de COOH por CH^2OH. No se encuentra aislado en la sangre, sino combinado a los radicales fenil, indoxil y scatoxil, o bien con substancias grasas.

Lépine y Boulud (89) han confirmado estos resultados. Es un ácido que no fermenta; que al estado puro desvía la luz polarizada a la derecha y en combinación a la izquierda.

Este ácido tendría una importancia considerable, porque se encuentra en parte combinado y no reduce entonces el licor de Fehling, pero se lo puede separar calentando una parte del extracto en presencia del ácido tártrico a 110°. La realización de ésto tiene sus inconvenientes, pues si se calienta poco, la separación del ácido glu-

corónico no se efectúa y si se lleva más allá de la temperatura conveniente, parte del azúcar es destruído, obteniéndose menor cantidad de la que en realidad existe.

En el perro, dichos autores han mostrado que después de haber calentado el extracto, el tenor en materias reductoras ascendía de 2 a 3 décimas. Afortunadamente en el hombre la cantidad de ácido glucorónico combinado es muy pequeña y prácticamente podemos despreciarla en nuestros dosages.

Glucógeno—Kaufmann (90) demostró que el glucógeno era un elemento de la sangre normal y que se encontraba tanto en la sangre venosa como arterial, existiendo en una proporción de 10 a 20 milígramos por litro.

Otros autores como Huppert, Czernig, Dastre (91) lo han encontrado en el plasma y Salmon (92) lo puso de relieve en los leucocitos.

Isomaltosa — Este cuerpo fué descubierto en la sangre por Pavy (93) en 1901.

Pero además de estos cuerpos, que son hidratos de carbono, debemos considerar otros que por descomposición pueden dar origen a compuestos ternarios; éstos son la jecorina y el protagon.

CAPITULO IV

Dosaje de la glucosa

En este capítulo nos ocuparemos del dosaje de la glucosa, tanto en la sangre como en la orina, punto capital, ya que él, en realidad, nos da la nota gráfica sobre las experiencias efectuadas en el animal y en el hombre. Vamos a estudiar, por lo tanto:

1°—Dosaje de la glucosa en la sangre.

2°—Dosaje de la glucosa en la orina.

1°—Dosaje de la glucosa en la sangre

El dosaje de la glucosa en la sangre ha sido siempre un problema que ha preocupado a los experimentadores y a los clínicos. Y así Allen, en su libro «Glycosurie and Diabetes», citado por Lewis y Benedict, nos dice: «Hay un reco-

nocimiento general de la necesidad clínica de un método para la determinación cuantitativa de la glucosa en la sangre, que sea rápido, seguro y que emplee pequeñas cantidades de sangre».

Como vemos, Allen claramente nos expresa las condiciones que se necesitan para que un método de dosaje de glucosa en la sangre tenga clínicamente una utilidad práctica. Estas condiciones, como ya veremos, sólo son llenadas por el método de Lewis-Benedict, que nosotros hemos ensayado y empleado en las determinaciones cuantitativas efectuadas en el presente trabajo, y que dada su sencillez y su casi absoluta exactitud, no trepidamos en recomendar a los clínicos.

Pero antes de estudiar dicho procedimiento, voy a hacer un breve sumario de los distintos métodos empleados hasta la actualidad.

En 1849, Claudio Bernard (91) demuestra por primera vez la presencia de la glucosa en la sangre normal e idea un procedimiento de dosaje, empleando el ácido acético y el sulfato de sodio. Considerando este método como el primer paso dado sobre la materia, lo transcribimos a continuación:

En una cápsula tarada, se reciben 25 grs. de sangre y se le agregan 25 grs. de sulfato de

soda cristalizado, más 5 o 6 gotas de ácido acético. El todo se pesa, se mezcla bien y se lleva a la ebullición para coagular los albuminoides. Después que se ha formado el coágulo, se vuelve a pesar y se le agrega agua destilada, hasta obtener el mismo peso de la mezcla antes de calentarla. Se exprime con cuidado el coágulo y luego se filtra, vertiendo el líquido en una bureta ligeramente calentada, para evitar la cristalización del sulfato de soda. Luego se continúa como para el método del licor de Fehling (véase más adelante), anotándose los centímetros gastados (n) del líquido de la bureta.

Por otra parte, sabemos que calentando 25 gramos de sangre y 25 gramos de sulfato de soda cristalizado, se obtiene 38 c.c. de líquido claro (Claudio Bernard, Dastre, Darsonval) y como a los 10 c.c. de licor de Fehling corresponden 0.05 grs. de glucosa, los (n) centímetros cúbicos del líquido de la bureta contienen 0.05 grs. de glucosa; 1 c.c. contendrá 0.05 grs. dividido por n, y los 38 c.c. tendrán 0.05 dividido por (n) y multiplicado por 38. Por consiguiente, 1000 gramos de sangre tendrán 40 veces más (pues tomamos 25 grs.), luego se puede establecer la siguiente proporción:

$$\frac{0{,}05}{n} \times 38 \times 49 = \text{glucosa } ^{0}/_{00}$$

Schmidt y Mulheim producen la precipitación con acetato férrico.

En el método original de Abeles, como luego en la modificación de este procedimiento hecha por Bang, se emplea después de lavado y previa centrifugación, una solución alcohólica de acetato de zinc.

Pero estos métodos no consiguieron entrar en la práctica. Schenck empleaba el cloruro mercúrico y el ácido clorhídrico.

Boulud (95), para efectuar el dosaje, toma muestras de 20 c.c. de sangre, la mezcla con una solución de nitrato ácido de mercurio y de óxido rojo, lo filtra, exprime el coágulo, hace pasar una corriente de hidrógeno sulfurado y finalmente acidifica los mismos cuerpos.

Aunque con algunas variantes en el procedimiento general, este método es empleado por Schöndorff (96).

Bierry y Portier (97) idean un método que consiste esencialmente en precipitar las materias albuminóideas de la sangre por el nitrato mercúrico, recoger el filtrado. del que se elimina el exceso de mercurio, sacar el hidrógeno sulfurado en exceso por ebullición, llevar el líquido filtrado a su volumen primitivo y dosar el azúcar reducido por medio del permanganato de potasio.

Vosburgh y Richards (98) recomiendan el método de Waymouth Reid, que consiste en mezclar la sangre a dosar, con una solución de ácido fosfo-túngstico, diluído en ácido clorhídrico, previa pesada del recipiente que contiene la mezcla.

Al calentarlo, se coagula el proteído. El líquido se neutraliza con hidrato de sodio y se evapora. El residuo se disuelve y se completa hasta 50 c.c. Se filtra y se busca finalmente el poder reductor de la solución.

Oppler (99) emplea en su método, como en el anterior, el ácido fosfo-túngstico. Herzfeld hace uso del ácido metafosfórico.

Tachau (100), en 1911, publica su procedimiento de dosaje, tomando muestras de 5 a 10 centímetros cúbicos de sangre y basado en la reducción. en una solución alcalina de cianuro de mercurio, determinando el exceso de éste, gravimétricamente.

Lisbone (101), en 1913, en Les Comptes-Rendus de la Société de Biologie, publica un método que no es más que el ideado por Claudio Bernard, con algunas ligeras modificaciones. En lugar de exprimir el coágulo, lo filtra y en 20 o 40 c.c. del líquido filtrado dosa el azúcar por el método de Bertrand.

Fueron Rona y Michaelis (102) los que introdujeron los coloides para la precipitación del proteído, empleando como electrolito el sulfato de soda y la sal de roca. Este método ha sido seriamente criticado por Oppler, pero, en cambio, ha sido empleado con muy buenos resultados por Schirokauer (103), Frank (104), Moeckel y Frank (105), Wilenko (106) y muchos otros; pues indudablemente el empleo de los coloides metálicos da algunas ventajas a este procedimiento sobre los anteriormente citados.

Rona y Takahashi (107) llaman la atención sobre el uso para el dosaje de la glucosa en la sangre del fosfato monosódico.

Después que el proteído ha sido separado de la sangre, varios métodos han sido indicados para dosar la glucosa en el proteído libre filtrado.

Algunos emplean la fermentación con levadura; otros el método polarimétrico, siempre que la cantidad de sangre sea suficiente. El método polarimétrico cuenta con el apoyo de muchos investigadores.

Las sales cúpricas como reductoras han sido muy usadas (método de Barresvill y Fehling). En estos procedimientos, el precipitado de óxido

cuproso se puede determinar gravimétricamente como tal o al estado de óxido cúprico.

En el método de Bertrand el precipitado de óxido cuproso es filtrado, disuelto en una solución de sulfato férrico y ácido sulfúrico, y titulado en seguida con permanganato de potasio. Es un procedimiento que ha sido muy empleado.

Este método ha sido modificado por Michaelis ([108]), para poder emplear pequeñas cantidades de sangre.

El método de Lehmann está basado en la siguiente reacción:

$$2\,SO^4Cu + 4\,KI = Cu^2I^2 + 2\,SO^4K^2 + I^2$$

y el iodo libre es determinado por medio del tiosulfato.

En el procedimiento original de Bang, el cobre no reducido es determinado por titulación con la hidroxilamina.

Flatow ([109]) también emplea la hidroxilamina para la determinación del cobre amoniacal no reducido.

En el procedimiento microquímico de Bang ([110]), como su nombre lo indica, se emplean pequeñísimas cantidades de sangre, y el cobre no reducido es determinado por titulación con una

solución al centésimo o doscentésimo normal de iodina.

Una de las preocupaciones constantes de los autores que han ideado nuevos métodos para el dosaje de la glucosa, ha sido la cantidad de sangre que se debía tomar como muestra para el análisis. Solamente Michaelis, con su modificación del método de Bertrand, y Bang con su procedimiento microquímico, lo han conseguido; todos los otros hasta ahora citados, emplean siempre cantidades mayores, 10 c.c., cuando no 25 c.c. o más, y como muy fácilmente se comprende, ésto representa un grave inconveniente, sobre todo si se tiene en cuenta que a veces son necesarias más de una determinación.

La mayoría de los procedimientos microquímicos ideados en estos últimos tiempos para la determinación cuantitativa del azúcar en la sangre, han sido basados en reacciones colorantes, pudiéndoselos agrupar en dos categorías:

1°—Métodos titrimétricos.

2°—Métodos colorimétricos.

Entre los primeros podemos citar el de Herzfeld, en el que la titulación se hace con una solución de azul de metileno o la temperatura de ebullición; la glucosa decolora la solución.

Entre los del segundo grupo, los colorimé-

tricos, cuya determinación se hace por un colorímetro, hallándose la proporción de glucosa según la intensidad de la reacción colorante, podemos citar el de Wacker, basado en la reacción colorante de la glucosa con el hidrosulfato-parafenilhidracina y el hidrato de sodio.

Reicher y Stein han empleado en su método la reacción de Molisch, fundada en la coloración roja que producen los hidratos de carbono con el naftol alfa y el ácido sulfúrico.

Autenrieth y Tesdorpf (111) publican un método en 1910, para el dosaje de la glucosa en la orina, que en 1912 es modificado por Forschbach y Severin (112), para emplearlo en el dosaje del mismo cuerpo en la sangre. En este método, la solución de Bang es reducida por el azúcar contenido en una pequeña cantidad de sangre, determinándose luego por el colorímetro la proporción de glucosa.

Recientemente, en 1914, Schaffer, citado por Lewis y Benedict, ha propuesto un método para el dosaje cuantitativo de la glucosa, tomando muestras de 5 c.c. de sangre. En este procedimiento, se emplea la coagulación por el calor y el hierro coloidal para la separación del proteído de la sangre. El líquido filtrado es hervido con reactivo de Fehling, y el cobre reducido se valo-

ra, o bien colorimétricamente o por titulación, como en el método de Bertrand.

Sin embargo, este método que es sencillo en su técnica, no se ha generalizado, habiendo sufrido serios ataques, especialmente por parte de Lewis y Benedict, que demostraron su poca exactitud.

Finalmente, a fines de 1914, los doctores Lewis y Benedict ([113]) publican en The Journal of Biological Chemestry, un método colorimétrico de dosaje, empleando pequeñas cantidades de sangre (2 c.c.), que no trepidamos en recomendar, esperando que pronto se generalizará, como ya ha sucedido en su pais de origen.

Este método está basado en la reacción del ácido picrámico, descubierta (aunque los autores del método no lo mencionan) por Braun, a comienzos del siglo pasado (citado por el Diccionario de Química de Wurtz) ([114]). Braun, para investigar la glucosa, hacía lo siguiente: Disolvía una parte de ácido pícrico en 250 partes de agua, calentaba luego la solución hasta 90° con un poco de soda, y agregaba unas gotas de la solución pícrica, llevando luego todo hasta la ebullición. La presencia de la glucosa se manifestaba por la coloración roja del ácido picrámico que se formaba.

Inspirados en esta reacción, Lewis y Benedict idearon su procedimiento. La coloración roja que se obtiene es más o menos intensa, según la proporción de glucosa contenida en la muestra de sangre, hallándose su tenor por comparación en un colorímetro con una solución tipo.

El método es el siguiente: Se toman 2 c.c. de sangre de una de las venas del pliegue del codo, con una pipeta de Oswald, conectada a una aguja de platino por un tubo de goma, o sino con una jeringuilla común de inyecciones hipodérmicas Lüer bien graduada, teniendo la precaución de haber humedecido la aguja previamente con una solución saturada de citrato sódico, para evitar que con la coagulación se obture.

Los dos centímetros cúbicos de sangre exactamente medidos, se echan en un frasco tarado de 25 c.c. de capacidad, en el que previamente se han introducido 8 c.c. de agua destilada.

El frasco se agita bien, hasta conseguir una buena hemolisis. Luego se añaden 15 c.c. de una solución acuosa saturada de ácido pícrico, 1 o 2 gotas de alcohol para evitar la espuma, y el todo se agita.

Se filtra y del líquido filtrado se toman 8 c.c. (guardándose el resto a los efectos de de-

terminaciones comprobatorias), que se colocan en un tubo de Jena o de cuarzo, cuyo diámetro no sea menor a 3 centímetros y cuya longitud no sea inferior a 12 centímetros. (Se exige esta clase de tubos, pues como deben ser calentados a la llama directa, son los únicos que resisten.)

Después se añaden 2 c.c. de la solución de ácido pícrico, 1 c.c. de carbonato de sodio al 10 por ciento exactamente medido, 2 o 3 bolitas de vidrio y 2 o 3 gotas de aceite mineral, para evitar, en el momento de la ebullición, que el líquido asciende demasiado en el tubo y se derrame. El tubo se lleva entonces a la llama directa del mechero Bunsen, pero con la toma de aire obturada, agitando lenta y continuadamente, para evitar que salten fuera del tubo algunas gotas del líquido. Se evapora hasta sequedad.

Se deja enfriar, se le agrega un poco de agua, 4 o 5 c.c., se agita, calentando un poco para que se disuelva el precipitado, y luego se completa hasta 10 c.c. con agua destilada. Se filtra en algodón y se lleva al colorímetro (el que nosotros hemos empleado es el de Duboscq).

Veamos ahora cómo se prepara la solución tipo que nos servirá para hacer la comparación en el colorímetro. Se puede preparar de dos maneras:

1º Se mezcla 0.64 mgrs. de dextrosa, 5 c.c. de la solución de ácido pícrico saturada y 1 c.c. de la solución al 10 por ciento de carbonato de sodio. Se evapora todo como hemos indicado anteriormente y el precipitado se disuelve en agua destilada hasta obtener 10 c.c.

2º La segunda solución tipo se prepara con ácido picrámico, siendo permanente y conservándose perfectamente. La fórmula es la siguiente:

Acido picrámico	0,064 grs
Carbonato de soda anhidro	0,10 „
Agua destilada, c. s. para	1,000 „

Se disuelve el ácido picrámico con ayuda del calor en 25 o 50 c.c. de agua, la que previamente se ha hecho alcalina añadiéndose el carbonato de soda, se enfría y se completa hasta 1000 con agua destilada.

Esta solución tiene el mismo color rojo que la que se obtuvo por el procedimiento nº. 1.

La verificación de esta solución tipo se hace con una solución de glucosa conocida, a la que se somete a toda la manipulación del procedimiento de dosaje.

Como en plaza no hay ácido picrámico, el doctor Sordelli, galantemente se prestó a prepa-

rarnos el que nosotros empleamos. Mi agradecimiento.

Para facilidad de los que les interese este método de dosaje, damos a continuación el procedimiento de preparación del ácido picrámico.

Se hace previamente una solución alcohólica (con alcohol absoluto) a saturación y en frío de ácido pícrico. Se satura con una corriente de amoníaco seco y luego se hace pasar en frío, hasta saturación, una corriente de hidrógeno sulfurado.

Se recogen los cristales que se han formado, se disuelven en agua destilada y en seguida se hace precipitar con ácido clorhídrico, se lava con agua destilada y se seca al vacío.

Veamos ahora cómo se procede para averiguar la cantidad de glucosa contenida en la muestra de sangre.

En el colorímetro se coloca en uno de los recipientes unos 15 c.c. de la solución tipo de ácido picrámico o de la solución tipo preparada por el método nº. 1, y en el otro recipiente se coloca, después de filtrado, el líquido final de la solución de dosaje, como se indicó anteriormente.

El vernier que corresponde a la solución tipo se coloca en la graduación 20, por ejemplo, y

luego, observando a través del lente del colorímetro, se mueve el otro vernier hasta que las dos mitades del campo visual tengan la misma coloración. Se lee la cifra que se obtiene en este segundo vernier y se hace el cálculo de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{miligramos de glucosa por c. c.} = \frac{H}{H'} \text{ en que,}$$

H = altura del vernier de la solución tipo
H' = altura del vernier de la solución a dosar

Esta fórmula se obtiene de la siguiente manera:

$$\frac{P}{P'} = \frac{H'}{H}$$

es decir, que las cantidades en miligramos de glucosa contenidas en las soluciones P, solución tipo, y P', solución a dosar, son inversamente proporcionales a la altura que marcan los vernier del colorímetro, H' de la solución a dosar y H, de la solución tipo.

Desplazando P' en esa fórmula, tenemos

$$P' = \frac{P \times H}{H'}$$

porque un medio es igual al producto de los extremos dividido por el otro medio. Pero nosotros conocemos el valor de P, que sabemos es 0.64,

cantidad de glucosa que habíamos tomado para hacer la solución tipo, luego tenemos:

$$P' = \frac{H \times 0{,}64}{H'} \quad (a)$$

Pero la cantidad de sangre que nosotros tomamos es de 0.64, pues los 2 c.c. que tomamos en un principio los diluímos hasta 25 c.c. de vehículo, y de éstos tomamos sólo 8 para la determinación final, y en estos 8 c.c. hay

$$\frac{8}{25} \times 2$$

o sea, 0.64 c.c. de sangre. Por lo tanto, para que P' corresponda a 1 c.c., tenemos:

$$\frac{P'}{0{,}64} = \frac{x}{1}$$

de donde

$$x = \frac{P' \times 1}{0.64} \quad \frac{P'}{0{,}64}$$

luego, para que corresponda a 1 c.c. de sangre la cantidad de glucosa que encontramos, tenemos que dividir P' por 0.64, y por lo tanto, también el segundo término de la ecuación (a), es decir, multiplicar el denominador P por 0.64, y así tenemos:

$$P' \text{ para 1 c.c.} = \frac{H \times 0{,}64}{H' \times 0{,}64}$$

y el mismo factor en el numerador y en el denominador se destruye. Nos queda, como fórmula final,

$$\text{Miligramo de glucosa por c.c.} = \frac{H}{H'}$$

que es la fórmula que habíamos expuesto anteriormente.

La delicadeza y exactitud de este método colorimétrico para la determinación rápida de la glucosa en la sangre, queda demostrada por el análisis de los resultados obtenidos en el dosaje de soluciones de glucosa preparadas especialmente, para comprobación del método.

Solución de glucosa o|oo	Desage de la glucosa o|oo
0,50	0,49
1	1
1,50	1,52
2	1,99
2,50	2,50
3	3,01

Este método, que ha sido empleado por muchos autores norteamericanos que se han ocupado de estos asuntos, ha sido también criticado por algunos y modificado por otros, no en su parte

substancial, sino simplemente en su *modus operandi*.

Pearce ([115]) critica el método y dice que cuando hay que hacer varias determinaciones simultáneas se necesita una buena dosis de paciencia al hacer la evaporación hasta sequedad de los 11 c.c. de líquido, agregando que es necesaria mucha atención para evitar que el líquido no salte fuera del tubo. La primera objeción, cuando se trata de muchas determinaciones simultáneas, no deja de tener algún valor, pero ¿qué procedimiento de dosaje de cualquier naturaleza que sea, cuando hay que hacer muchos, no es largo y cansador? Por otra parte, para evaporar los 11 c.c. de líquido, como se hace a la llama directa, se tarda cinco minutos como máximum.

En cuanto a la segunda objeción, gracias a las bolitas de cristal y las gotas de aceite mineral que se le agrega y siempre que el tubo no sea muy pequeño, no merece mayor atención.

Para subsanar estos inconvenientes, Pearce, después de haber probado el baño de arena, de aceite, etc., propone, para efectuar la evaporación que el o los tubos, sean llevados al autoclave, donde durante 15 o 30 minutos, son sometidos a una presión de 2.5 kilogramos por centímetro cuadrado, o sea unas 2 y media atmósferas más

o menos, aduciendo como argumento en su favor, que con este procedimiento la operación es más corta y más exacta, pues no hay peligro de que se derrame ni una gota de líquido.

Por otra parte, en lugar de tomar 8 c.c. del líquido después del primer filtraje, sólo toma 6 c.c., pero ésto no representa ninguna utilidad ni simplifica el cálculo.

Para afianzar su modificación, publica un cuadro de dosajes comparativos, efectuados con los dos métodos sobre soluciones de glucosa conocidas. Como puede verse en él, no representa ninguna ventaja, pues los dos acusan más o menos las mismas diferencias:

Solucion de glucosa o\oo	Dosage de la glucosa o\oo	
	Evaporado en el autoclave	Evaporado a mano
0,8	0,79	0,81
1	1	1
1,2	1,22	1,18
1,4	1,38	1,43
1,6	1,61	1,62
1,8	1,84	1,78
2	2 04	2

Epstein publica a fines de 1914, antes que Lewis y Benedict publicaran su procedimiento, una modificación del mismo, que no consiste na-

da más que en tomar una muestra de sangre de 0.2 c.c., que saca por punción del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja. En realidad ésto no repersenta ninguna ventaja sobre el método de Lewis-Benedict.

Myers y Bailey (116) introducen algunas modificaciones en el método de Lewis-Benedict, que a nuestro modo de ver complican en vez de simplificar el procedimiento.

En lugar de mezclar la sangre con la solución de ácido pícrico, le agregan directamente 0.20 grs. de ácido pícrico pulverizado, agitan y luego llevan el tubo a la centrífuga. Del líquido que sobrenada después de la centrifugación, toman 3 c.c., le agregan bicarbonato de sodio al 20 por ciento, introduciendo luego el tubo en un recipiente con agua hirviendo durante 15 minutos. Se deja enfriar, y se añade agua hasta obtener 10 c.c., y lo comparan ya sea con el colorímetro de Hellige, con el prisma de ácido picrámico, o con el colorímetro de Duboscq, haciendo una solución tipo con 0.6 grs. de glucosa. Para nosotros, además de que la centrifugación alarga la operación, el mayor inconveniente de esta modificación consiste en que se le agrega el ácido pícrico en polvo, y éste, como sabemos, en frío, tarda mucho tiempo para disolverse, no

consiguiéndose a veces una perfecta disolución. Es por eso que preferimos el uso de la solución de ácido pícrico, por ser más sencilla y exacta su medición, y porque la mezcla se hace rápidamente.

Estando escrito ya este capítulo, nos llega el último número de The Journal of Biological Chemestry, que trae una modificación hecha por el propio Benedict a su primitivo método de dosaje de la glucosa en la sangre.

Benedict ([117]), después de refutar a sus críticos y queriendo despojar a su primer método de todo aquello que pudiera ser un inconveniente para el uso de su procedimiento, lo simplifica haciendo de él un método que no trepidamos en llamar ideal.

El nuevo procedimiento es como sigue:

Se toman 2 c.c. de sangre, ya con una pipeta de Oswald o con una jeringuilla, se vierte dicha cantidad de sangre en un recipiente tarado de 25 c.c., agregándole luego el agua de dos lavados de la pipeta o jeringuilla, es decir, 4 c.c. Después se completa hasta 25 c.c. con una solución de ácido pícrico e hidrato de sodio (que ya veremos como se prepara), se agrega una gota de alcohol para evitar la espuma y el todo se agita.

Después de unos minutos de espera, se filtra, y del líquido filtrado, que debe recogerse en un tubo bien seco, se toma 8 c.c. exactamente medidos y se le agrega 1 c.c. de una solución al 20 por ciento de carbonato de sodio anhidro. El tubo se tapa con algodón y se sumerge en un recipiente con agua hirviendo, donde se lo tiene 10 minutos o mayor tiempo (Benedict afirma que aún estando media hora en el agua hirviendo la coloración no se altera).

Se retira, se filtra debajo de un chorro de agua fría y se completa con agua destilada hasta 12 c.c. y medio (se puede diluir hasta 25 c.c. cuando la coloración es muy intensa, teniendo que multiplicar en este caso por 2 el resultado final).

Después, se lleva la solución al colorímetro, donde se la compara con una solución tipo.

La solución tipo se puede preparar de tres modos diferentes:

1° Se puede hacer simultáneamente con el dosaje una solución tipo que contenga 0.64 miligramos de glucosa, disueltos en 4 c.c. de agua destilada, más 4 c.c. de la solución pícrico-sódica, más 1 c.c. de la solución al 20 por ciento de carbonato de soda anhidro. El tubo se sumerge durante 10 minutos en el agua hirviendo y lue-

go se completa hasta 12.5 c.c. con agua destilada.

2º La segunda solución tipo, se prepara con ácido picrámico, haciendo previamente una solución que contenga 0.10 grs. de ácido picrámico y 0.20 grs. de carbonato de sodio anhidro en un litro de agua. De esta solución se toman 126 c.c., se le agrega 1 c.c. de la solución de carbonato de sodio al 20 por ciento y 15 c.c. de la solución pícrico-sódica, completándose hasta 300 c.c. con agua destilada.

Esta solución tipo es permanente y muy exacta, dando una coloración igual a la que da una solución que contenga 0.64 milígramos de glucosa preparada como indicamos anteriormente y diluída hasta 12.5 c.c.

3º La tercera solución tipo se puede preparar con bicromato de potasio, en el caso de que no se encuentre o no se quiera preparar ácido picrámico, pero, como el mismo autor del procedimiento lo dice, no es de una exactitud absoluta, aunque se puede emplear.

La solución se prepara disolviendo 0.80 grs. de bicromato de potasio puro en un litro de agua.

Cálculo: El cálculo se hace aplicando esta fórmula final:

$$\frac{\text{Lectura de la solución tipo}}{\text{Lectura de la solución a dosar}} \times 10 = \text{milígrs. glucosa } \%_0 .$$

Hemos realizado una serie de dosajes en soluciones de glucosa conocidas, obteniendo, como puede verse en el cuadro adjunto, mayor exactitud que con el método original de Lewis-Benedict.

Solución de glucosa o|oo	Dosaje de la glucosa o|oo	
	Método Lewis-Benedict	Método Benedict
0,50	0,49	0,50
1	1	1
1,50	1,48	1,49
2	1,98	2
3	2,99	3

Este procedimiento es muy sencillo y casi se puede decir de resultados exactos, pues las pequeñas variaciones que se observan dependen no de las reacciones mismas, sino de la apreciación en el colorímetro, que una vez habituado a él, desaparecen.

Como vemos, Benedict ha simplicado el mecanismo de su método de dosaje, ayudando la lectura en el colorímetro, porque las gotas de aceite mineral que se usaban en el método original enturbiaban la solución, dificultando muchas veces la apreciación de la intensidad de la coloración. Por otra parte, como él mismo lo dice,

se pueden tomar muestras de 1 c.c. de sangre en lugar de 2, teniendo que hacer en este caso la primera dilución con la solución pícrico-sódica hasta 12.5 c.c. en vez de 25, que habíamos indicado. Pero haciendo esta dilución, no tenemos cantidad suficiente para hacer determinaciones duplicadas, que por lo demás no siempre son necesarias.

Preparación de la solución pícrico-sódica.—

La solución pícrico-sódica, se prepara con 36 gramos de ácido pícrico pulverizado, que se disuelven en 500 c.c. de una solución al 1 por ciento de hidrato de sodio, y 400 c.c. de agua caliente. Se agita hasta completa disolución, se filtra y se completa hasta 1 litro.

2º—Dosaje de la glucosa en la orina

No me extenderé en demasía, pasando en revista los innumerables métodos propuestos para el dosaje de la glucosa en la orina, dado que no es éste el primordial objeto del presente trabajo, sino que simplemente y para completar este capítulo, describiré los tres métodos que hemos empleado, dos de ellos muy conocidos y el tercero, el de Benedict, relativamente moderno.

METODO DEL LICOR DE FEHLING — Para hacer este dosaje, se comienza por defecar la orina, pudiéndose hacer por distintos procedimientos, pero el más empleado por su sencillez es el del reactivo de Courtonne. Se toman 100 c.c. de orina, se le añade 10 c.c. de reactivo de Courtonne, se agita y se filtra. La orina queda así diluída con un décimo de agua.

Una vez defecada la orina, se coloca en una bureta. Por otra parte, en una cápsula se colocan 10 c.c. de licor de Fehling titulado, se le agrega 40 c.c. de agua y se hace hervir. Luego se deja caer gota a gota la orina defecada que habíamos colocado en la bureta, sin dejar de calentar la solución, hasta que el color azul de ésta desaparezca, siendo reemplazado por una coloración débilmente amarillenta.

Para conocer mejor el límite de esta reacción, sobre la piedra de toque en la que se ha colocado ferrocianuro de potasio y ácido acético, se deposita, recogida con una varilla de vidrio, una gota del líquido de la cápsula; cuando no se produzca coloración marrón, es señal de que la operación está terminada.

Se lee lo gastado en la bureta, supongamos que sea 5 c.c. de orina, cantidad que se ha necesitado para decolorar los 10 c.c. de licor de

Fehling que, como sabemos, representan 0.05 grs. de glucosa. Luego se puede establecer la siguiente proporción:

$$5 : 0{,}05 : : 1000 : x$$

o sea

$$x = \frac{0{,}05 \times 1000}{5} = 10 \text{ de glucosa } ‰$$

Pero estos 10 por mil de glucosa son para la orina defecada, y como la hemos diluído al décimo con el reactivo de Courtonne, a esa cifra le debemos añadir su décima parte, y así tendremos la proporción de glucosa en la orina sin defecar.

Metodo de Causse Bonnans — El método de Causse Bonnans (118) es una modificación del anterior, con la que se evita la pérdida de tiempo, esperando que se deposite en parte el oxídulo cuproso y el examen en la piedra de toque.

Se opera como sigue: Se toma 10 c.c. de la solución A y 10 c.c. de la solución B de licor de Fehling, se deposita en una cápsula, agregándole más o menos igual cantidad de agua, y 5 c.c. de ferrocianuro de potasio al 5 por ciento. Se hace hervir. Desde una bureta que contiene la orina pura o diluída, según la proporción de

glucosa que nos lo ha indicado la investigación cualitativa, dejamos caer primero a pequeños chorros, luego gota a gota, haciendo hervir siempre el líquido de la cápsula.

El tinte del líquido pasa del azul al verde, después al amarillo y finalmente a una coloración morena negruzca, que indica que la operación está terminada.

El cálculo se basa en que el licor de Fehling empleado (10 c.c. de la solución A más 10 c.c. de la solución B) es reducido con 4.2 c.c. de una solución de glucosa al 1 por ciento, y se aplica la siguiente fórmula:

$$\frac{0{,}042 \times 1000}{n} = \text{gramos de glucosa por litro}$$

METODO DE BENEDICT — Benedict publicó en 1911 un nuevo procedimiento de dosaje de glucosa en la orina, que es el siguiente: Se colocan 25 c.c. de reactivo de Benedict exactamente medidos, en una cápsula, se le agregan 10 o 20 gramos de carbonato de sodio cristalino, un poco de piedra pómez cristalizada o talco y se calienta a ebullición sobre la llama libre, hasta que el carbonato esté completamente disuelto. Se diluyen 10 c.c. de orina con agua destilada hasta completar 100 c.c. (cuando la cantidad de glu-

cosa es pequeña se pueden usar otras diluciones o sin disolver).

Se llena la bureta con la orina hasta el 0, y se deja caer sobre la solución cúprica hirviendo, rápidamente al principio y luego lentamente, cuando el color empieza a desaparecer, hasta que el color desaparezca del todo. Se forma entonces un precipitado blanco. Si la mezcla se reconcentra demasiado durante el proceso, se agrega agua para reemplazar la evaporada.

Cálculo: La reducción de los 25 c.c. del reactivo es efectuada en esas condiciones exactamente por 50 milígramos de glucosa. La orina vertida en la cápsula desde la bureta contiene dicha cantidad de glucosa.

Si la orina fué disuelta 10 veces, la cantidad por ciento de glucosa se obtiene aplicando la siguiente fórmula:

$$0{,}050 \times 1000 \times X = \text{grs. de glucosa } \%$$

La ventaja de este método, sobre el de Fehling, siguiendo un camino semejante, es que la solución es menos alcalina, el azúcar no es tan profundamente descompuesto por los álcalis, y por lo tanto, el peligro de oxidación por el oxígeno del aire es menor.

La terminación de este método es definiti-

va, pues es hasta decoloración completa, lo que no sucede en el de Fehling, que es imprecisa.

La hermosa apreciación de este método consiste, en el cambio de concentración de la solución de cobre, pues cuanto menos cobre es empleado para oxidar cada molécula de glucosa, el peligro de oxidación por el aire crece.

El reactivo de Benedict tiene la siguiente fórmula:

Sulfato de cobre cristalino	18 grs.
Carbonato de sodio cristalino	200 „
Citrato de sodio o potasio	200 „
Sulfocianuro de potasio	125 „
Ferrocianuro de potasio al 5 %	5 c.c.
Agua destilada, c. s. para	1000 c.c.

Se disuelve el carbonato, el citrato y el sulfocianuro en 700 c.c. de agua. Se disuelve el sulfato de cobre en 100 c.c. de agua y se lo agrega poco a poco a la solución anterior. Finalmente se le añade el ferrocianuro y se completa hasta 1 litro con agua destilada.

SEGUNDA PARTE

Glucemias fisiológicas y patológicas

CAPITULO V

Variaciones de la glucemia

Como decimos en otro lugar, la cantidad normal de glucosa en la sangre es, en término medio, de 1.20 por mil. Ahora bien, esta cantidad puede sufrir oscilaciones que dependen de varias causas, variaciones que tienen su importancia y que trataremos de pasar en revista.

Debemos de considerar dos grandes grupos de variaciones, de la proporción de glucosa en la sangre:

1°—Variaciones fisiológicas.
2°—Variaciones patológicas.

1°—Variaciones fisiológicas

La glucosa en la sangre, como muchos otros cuerpos en el organismo, sufre oscilaciones en más o en menos, sin que exista una causa pa-

tológica, es decir, una lesión orgánica determinada que las produzca, sino simplemente bajo la acción de los distintos estados fisiológicos por los que pasa el organismo. Estas variaciones son las llamadas fisiológicas, y tienen mucha importancia, a pesar de que apenas han sido estudiadas, porque su conocimiento nos evita interpretar erróneamente algunas conclusiones en el campo experimental.

Nosotros, siguiendo a Baudouin ([119]), dividiremos estas variaciones fisiológicas en:

A) Variaciones durante el mismo día.

B) Variaciones durante varios días.

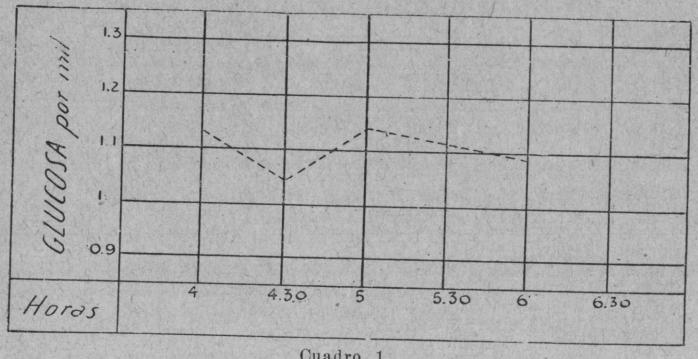
A) Variaciones durante el mismo dia

Las variaciones durante el día de la cantidad de glucosa vertida en el torrente circulatorio, sin efectuar un trabajo muscular intenso, son nulas o muy insignificantes. Así es que tendremos en cuenta los factores que puedan gravitar de una manera decisiva sobre el tenor de glucosa en la sangre, y estudiaremos cada caso en particular, de acuerdo con Baudouin.

a) *Sin la influencia alimenticia, de una hemorragia y del esfuerzo muscular* — La curva

glucémica que se obtiene apartando la influencia de la alimentación, de una hemorragia intensa o del esfuerzo muscular, es, como puede verse en el cuadro nº. 1, casi una horizontal, vale decir, que las variaciones fueron insignificantes: 0.09 por mil como máximo.

La experiencia fué efectuada en un perro de 26.300 gramos, joven, vigoroso, en ayunas, muy



Cuadro 1

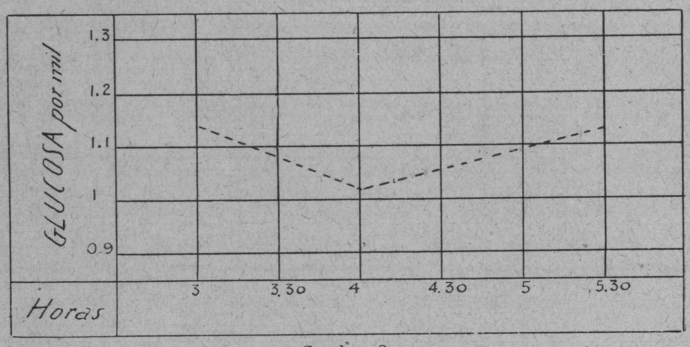
1.ª toma a las 4 p. m.: 1,14 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 4,30 „ 1,05 „ „ „
3.ª „ „ 5 „ 1 14 „ „ „
4.ª „ „ 5,30 „ 1,1 „ „ „
5.ª „ „ 6 „ 1,07 „ „ „

dócil y que no hizo ningún esfuerzo durante la experiencia. Se hicieron tomas de sangre de media en media hora, de la arteria femoral, empleando anestesia local con cocaína.

El cuadro nº. 2, es la curva glucémica de una mujer, a la que se le hizo de hora en hora

3 ventosas escarificadas, y que permaneció en reposo en el lecho, sin tomar ningún alimento durante ese tiempo. En este caso, las tres muestras dieron resultados casi equivalentes.

El cuadro nº. 3 representa la curva glucémica de un individuo sometido a las mismas condiciones y al que se le tomaron cuatro muestras



Cuadro 2

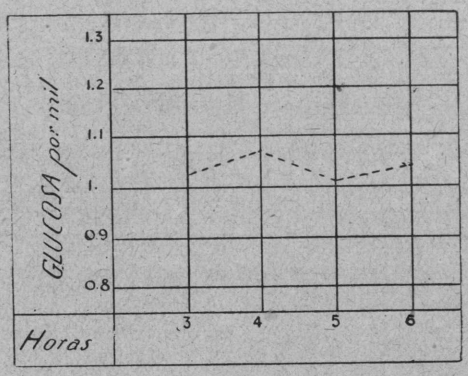
1.ª toma a las 3 p. m.: 1,13 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 4 „ 1,04 „ „ „
3.ª „ „ 5,30 „ 1,14 „ „ „

de sangre de la vena del codo. Se obtiene, como se ve, casi una horizontal.

Se puede admitir, por lo tanto, que en un individuo en reposo, alejado de las comidas, la glucemia es constante.

b) *Influencia de hemorragias intensas* — Ya Claudio Bernard había dicho: «Los animales a los cuales se les provoca grandes hemorragias

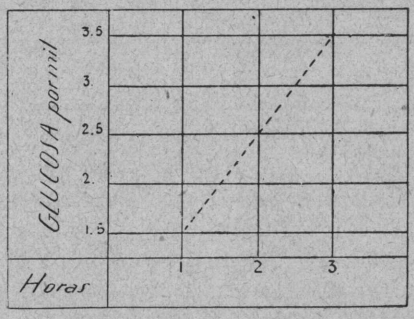
presentan este aumento de la glucosa en la sangre, al punto de aparecer como glucosuria». Un



Cuadro 3

1.ª toma a las 3 p. m.: 1,02 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 4 „ 1,07 „ „ „
3.ª „ „ 5 „ 1,01 „ „ „
4.ª „ „ 6 „ 1,04 „ „ „

perro que al comienzo de las experiencias tenía 1.56 por mil de glucosa en la sangre de la ca-



Cuadro 4

rótida, es sometido después a diferentes experiencias y dejado debilitado y extendido durante

más de tres horas en la mesa de experiencias. La sangre tomada en el mismo vaso da entonces al análisis 3.50 de glucosa» (véase cuadro número 4).

En un dosaje efectuado por nosotros en un perro de 11 kilos, con alimentación normal, hemos obtenido las cifras siguientes:

Sangre antes de la hemorragia . . .	1,10	de glucosa o|oo
Sangre después de hemorragia intensa.	1,75	„ „ „

Ebstein y Boher, al ocuparse de estas variaciones, dicen que el aumento de la glucosa en la sangre no es más que aparente, y arguyen que la proporción que se encuentra antes de la hemorragia, es en el volumen total de la sangre, mientras que después de la sangría este volumen ha disminuído, produciéndose una verdadera concentración.

Lépine (120) dice que, indudablemente, hay que tener en cuenta la disminución de la cantidad de sangre, pero, no es suficiente para justificar la afirmación paradojal de que no se produce mayor cantidad de azúcar después de una pérdida de sangre no muy intensa, porque en muchos casos el aumento de la glucemia no está en relación con la pérdida sanguínea.

La mayoría de los autores explican esta hi-

perglucemia como debida a una hiperglucogenia hepática. Quinquand (121) ha hecho notar que esa hiperglucemia se produce aún en los animales inaniciados, pero debemos tener en cuenta que, aún en esas condiciones, el hígado no está desprovisto de glucógeno.

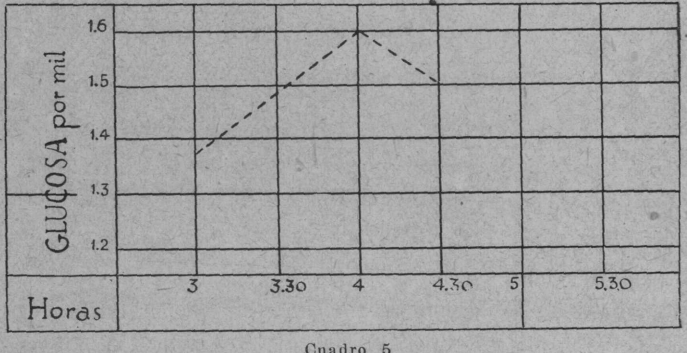
Es por lo tanto posible, que exista un cierto grado de hiperplucogenia hepática en un animal inaniciado y sangrado.

Según Lépine, la hiperglucemia posthemorrágica sería, en realidad, producida por una reacción que transforma el azúcar combinado en azúcar libre.

Por otra parte, Niche (122) ha probado que la hiperglucemia consecutiva a la sangría no es impedida por la esplacnectomía bilateral ni por la extirpación de las cápsulas suprarrenales, siendo, por lo tanto, debida a una acción directa de la anemia aguda sobre el hígado.

De lo que antecede, se deduce la importancia de no hacer grandes tomas de sangre para efectuar los dosajes, y de no emplear animales débiles y pequeños, sino grandes y resistentes, a los efectos de que los resultados de las experiencias no puedan ser erróneos, debido a la acción de la hemorragia sobre la glucemia.

c) *Influencia de los esfuerzos musculares* — La influencia de los esfuerzos musculares sobre la glucemia es muy neta, y se hace notar en esos perros que, una vez atados a la mesa de experiencias, se defienden, tratando de zafarse de las ligaduras que los retienen. Es análoga, a la hiperglucemia que acompaña a las convulsiones estrícnicas, y se produce porque el músculo, en su continuo ejercicio, necesita mayor cantidad



Cuadro 5

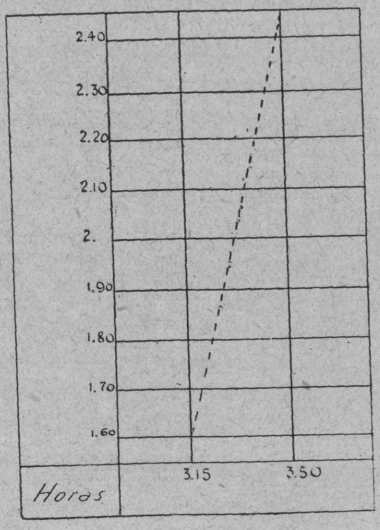
1.ª toma a las 3 p. m.: 1,36 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 3,30 „ 1,47 „ „ „
3.ª „ „ 4 „ 1,60 „ „ „
4.ª „ „ 4,30 „ 1,51 „ „ „

de combustible, que toma de la glucosa circulante, obligando al hígado a una mayor producción de dicha substancia.

El cuadro nº. 5 es el gráfico de una experiencia efectuada sobre un perro de 15 kilogra-

mos, en ayunas, de buen estado general y que durante todo el tiempo se debatió sin cesar.

Las tomas se hicieron de media en media hora, de la arteria femoral, empleando la cocaína como anestésico local. El cuadro nº. 6 es la curva glucémica de otro perro de 15 kilogramos, en ayunas, y que hacía continuos esfuerzos por



Cuadro 6

1.ª toma a las 3,15 p. m.: 1,59 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 3,50 „ 2,43 „ „ „

librarse, presentando por momentos verdaderas crisis de sofocación. Las tomas se hicieron con 35 minutos de intervalo.

Como se ve, en estos casos ya hay a la media hora un aumento neto de la glucosa en la

sangre, que llega a su máximo a la hora, para decrecer luego.

d) *Influencia de la alimentación* — La influencia de los alimentos en la glucemia fisiológica es muy manifiesta y se la conoce desde hace mucho tiempo.

Sauvage fué el primero que en el año 1763 llama la atención a este respecto, citándonos el caso de una glucosuria alimenticia en un hombre que había abusado del vino dulce. Cuarenta años más tarde, es decir, en los comienzos del siglo XIX, Nikolas y Guendeville hicieron observaciones análogas a las de Sauvage.

Schmith, en 1850, hizo notar la posibilidad de obtener experimentalmente este fenómeno, haciendo ingerir fuertes dosis de azúcar. Becker, en 1854, repite las experiencias en el conejo, y Moslen, 4 años después, en sí mismo. Recién en 1875, Colrat ([123]) aplica estos conocimientos a la clínica, creando la prueba de la glucosuria alimenticia.

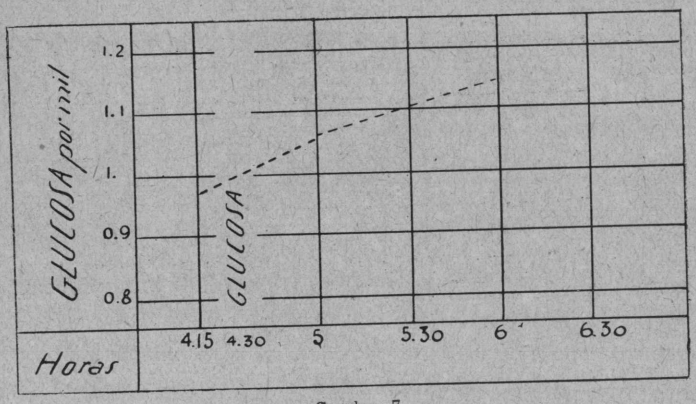
Para hacer el estudio de la influencia de la alimentación sobre la glucemia, dividiremos las experiencias en dos grupos:

1°—Con glucosa pura.

2°—Con alimentación mixta.

1°—Con glucosa pura

a) *En el animal* — El cuadro n°. 7 representa el gráfico de la glucemia de un perro de 18 kilos, en ayunas desde la víspera, y al que se le hacen cuatro tomas de sangre de la femoral, con anestesia local, introduciendo con una sonda en el estómago, 25 grs. de glucosa pura,



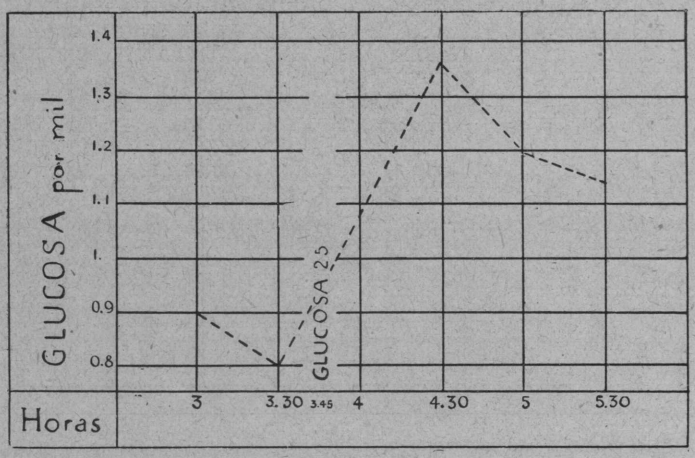
Cuadro 7

1.ª toma a las 4.15 p. m.: 0,97 de glucosa o|co.
A las 4,30: 20 grs. de glucosa introducidos en el estómago.
2.ª toma a las 5,00 p .m.: 106 de glucosa o|co.
3.ª „ „ 5,30 „ 1,10 „ „ „
4.ª „ „ 6 „ 1,13 „ „ „

disueltos en 6 grs. de agua. El animal estuvo tranquilo durante toda la experiencia.

El aumento de la glucemia que se produce, aunque ligero, es bien neto.

Veamos ahora la introducción de la glucosa en el intestino. A un perro de 25.300 gramos, vigoroso, en ayunas desde hacía 24 horas, y previos dos dosajes de glucosa con media hora de intervalo, se hace una laparotomía bajo anestesia local y se le inyecta en un ansa del intestino 25 grs. de glucosa disueltos en 100 de agua.



Cuadro 8

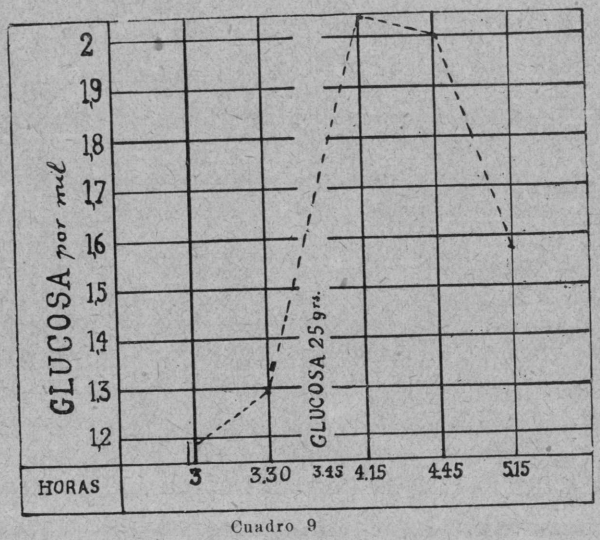
1.ª toma a las 3 p. m.: 0,89 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 3,30 „ 0,80 „ „ „
A las 3,45: 25 grs. de glucosa introducidos en el intestino.
3.ª toma a las 4.00 p. m.: 1,15 de glucosa o|oo.
4.ª „ „ 4,30 „ 1,36 „ „ „
5.ª „ „ 5 „ 1,21 „ „ „
6.ª „ „ 5,30 „ 1,16 „ „ „

Después, se hacen cuatro tomas de sangre, cuyos dosajes pueden verse en el cuadro n.º. 8.

Se constata una glucemia fuerte, obtenién-

dose, al cabo de una hora, el máximum, para luego decrecer lentamente.

A otro perro de 22 kilogramos, se le inyecta en el intestnio, repitiendo la misma operación anterior, 25 grs. de glucosa. El cuadro nº. 9 representa el gráfico de los resultados obtenidos.



Cuadro 9

1.ª toma a las 3 p. m.: 1,19 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 3,30 „ 1,29 „ „ „
A las 3,45: 25 grs. de glucosa introducidos en el intestino.
3.ª toma a las 4,15 p. m.: 2,04 de glucosa o|oo.
4.ª „ „ 4,45 „ 2,00 „ „ „
5.ª „ „ 5,15 „ 1,57 „ „ „

La curva nos muestra un aumento notable de la glucosa en la sangre, pero quizás en esta experiencia tengamos que darle una parte de la causa de ese aumento al esfuerzo muscular, pues,

como vemos, ya la segunda muestra tomada antes de inyectar la glucosa, nos acusa un aumento, pero, a pesar de todo, siempre la hiperglucemia se produce.

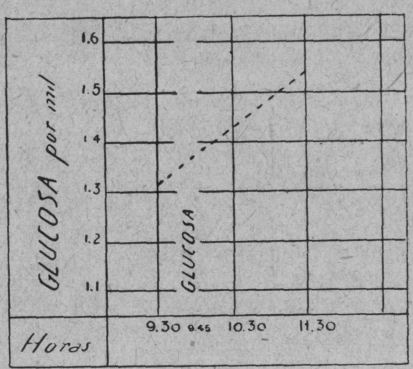
b) *En el hombre* — En el hombre la prueba de la hiperglucemia tiene aún mucha más importancia y seguridad que en los animales, porque en aquél, no podemos atribuir a otras causas, esfuerzo, etc., los resultados obtenidos. Se han elegido sujetos normales, de 18 a 25 años, dentro de lo posible no alcohólicos, sin ninguna lesión clínicamente apreciable, haciéndoles ingerir 150 grs. de glucosa, disueltos en 300 grs. de agua, cantidad que no es excesiva y que corresponde más o menos a la cantidad de hidratos de carbono de una comida normal.

Baudouin ([124]) llama coeficiente glucémico a la relación que existe entre la cantidad de glucosa por mil de la muestra de sangre, que se toma después de la ingestión del azúcar, y la muestra tomada antes de dicha ingestión.

A un hombre normal, de 16 años, se le hace la primera toma a las 9.30 a.m., estando en ayunas. Inmediatamente después, se le hace ingerir 150 gramos de glucosa, tomándose luego de hora

en hora dos muestras más. La curva glucémica es la indicada por el cuadro ñº. 10.

El coeficiente glucémico de la primera hora es de 1.08 grs. y de la segunda hora 1.16 grs. Como vemos, se produce una glucemia manifiesta, cuya curva, al cabo de dos horas, sigue una línea ascendente. Sin embargo, Baudouin dice que lo común es que la mayor cifra se alcance al cabo de una hora, para descender luego.



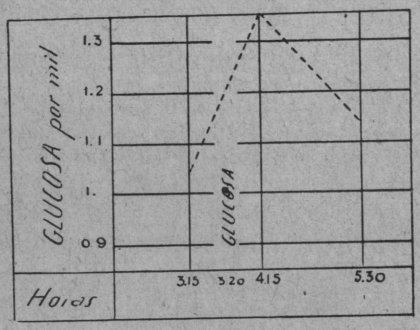
Cuadro 10

1.ª toma a las 9,30 p. m.: 1,31 de glucosa o|oo.
A las 9,45: ingestión de 150 grs. de glucosa.
2.ª toma a las 10,30 p. m.: 1,42 de glucosa o|oo.
3.ª „ „ 11,30 „ 1,53 „ „ „

A otro hombre de 25 años, sano, le hace tres tomas de sangre y le da 150 grs. de glucosa, obteniendo la curva glucémica indicada en el cuadro número 11.

El coeficiente glucémico de la primera hora es 1.34 y de la segunda 1.11 grs.

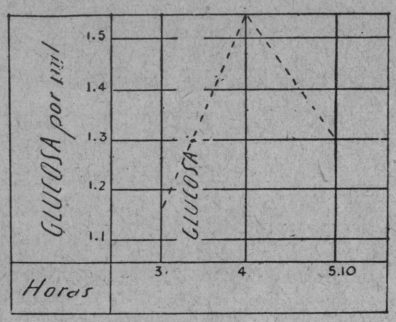
Con un sujeto de 23 años, sano y al cual le repite las mismas operaciones anteriormente indicadas, obtiene el gráfico del cuadro nº. 12.



Cuadro 11

1.ª toma a las 3,15 p. m.: 1,02 de glucosa o|oo.
A las 3,20: ingestión de 150 grs. de glucosa.
2.ª toma a las 4,15 p. m.: 1,37 de glucosa o|oo.
3.ª „ „ 5,30 „ 1,14 „ „ „

El coeficiente glucémico de la primera hora es 1.32 grs. y de la segunda, 1.11 grs.



Cuadro 12

1.ª toma a las 3 p. m.: 1.16 de glucosa o|oo.
A las 3,10: ingestión de 150 grs. de glucosa.
2.ª toma a las 4 p. m.: 1,54 de glucosa o|oo.
3.ª „ „ 5,10 „ 1,29 „ „ „

En todos estos casos, dice Baudouin haber examinado la orina, encontrándola siempre normal.

Se puede resumir, por lo tanto, que después de la ingestión de glucosa, ya sea en el animal como en el hombre normal, la cantidad de glucosa en la sangre aumenta, y que este aumento tiene su máximo una hora después de haber ingerido la glucosa.

El dato más importante, es la relación que existe entre la segunda cifra y la primera, es decir, el coeficiente glucémico.

¿Cuál es el destino de este azúcar absorbido? Aún no se puede dar una explicación satisfactoria. Para Csonka (125), o se quemaría al pasar por los estados intermediarios del metabolismo, o es distribuído como glucosa en el cuerpo, o es convertido en glucógeno y depositado en los tejidos, o es eventualmente convertido en grasa.

2°—Con alimentación mixta

Mc Donell y Underhill (126), basados en los estudios hechos por Sherman y Gettler sobre las cenizas de los diferentes alimentos, demostra-

ron que las cenizas de las frutas y vegetales son alcalinas y las de los cereales, carne, pescado, son ácidas, buscan la influencia que estas distintas dietas puedan tener sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Los experimentos fueron hechos sobre conejos empleando las dietas usadas por Underhill (127), la dieta ácida formada de 50 gramos de avena y 50 gramos de trigo; la dieta alcalina de 500 gramos de zanahoria y la mixta formada por 50 gramos de la primera y 250 gramos de la segunda. Las tomas de sangre fueron hechas a media mañana y a media tarde. Obtuvieron los siguientes resultados:

Conejo 25

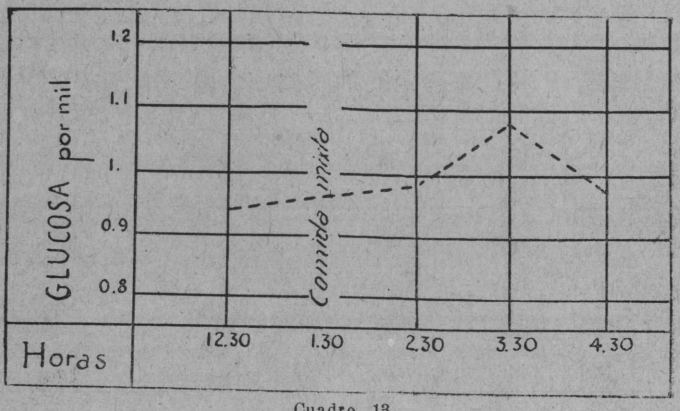
Fecha	Cantidad de alimento dado en gramos	Peso del conejo.	Glucosa en la sangre o/o		Orina	Dieta
			a.m.	p.m.		
Mayo 20	Zanahoria. 135 Granos.... 30	1.700	0.119	0.135	—	
» 21	» .... —	—	0.122	0.104	Alcalina	Mixta
» 22	» .... —		0.108	0.104	»	
» 23	Zanahoria. 120 Granos.... 39	—	0.098	0.114	»	
Mayo 24	40	1.600	0.114	0.121	Alcalina	
» 25	35	—	0.123	—	»	Acida
» 26	50	—	0.10	—	»	
» 27	40	1.500	0.089	0.085	»	
Mayo 28	430	—	0.122	0.13	Alcalina	
» 29	500	1.500	0.129	0.125	»	
» 30	500	—	0.113	—	»	Alcalina
» 31	500	1.400	0.121	0.116	»	

Fecha		Cantidad de alimento dado en gramos	Peso del conejo.	Glucosa en la sangre o/o		Orina	Dieta
				a.m.	p.m.		
Abril	1	57	—	—	0.114	Alcalina	
»	2	40	1.400	0.119	—	—	
»	3	52	—	0.111	0.117	Alcalina	
»	4	43	1.440	0.092	0.098	—	
»	5	55	—	0.105	0.084	—	
»	6	55	1.460	0.100	0.106	—	Acida
»	7	60	—	0.100	0.098	—	
»	8	57	1.440	0.102	0.087	—	
»	9	60	—	0.097	—	—	
»	10	—	1.440	0.106	0.098	—	
Abril	11	488	—	0.113	0.10	—	
»	12	500	1.500	0.096	0.101	—	
»	13	500	—	0.099	—	—	
»	14	500	1.460	0.109	0.11	Alcalina	
»	15	500	—	0.126	0.113	»	
»	16	500	1.460	0.115	—	»	
»	17	455	—	0.132	0.113	»	
»	18	500	1.500	0.107	0.116	»	Alcalina
»	19	500	—	0.107	0.118	»	
»	20	500	1.520	0.116	0.101	»	
»	21	500	—	0.110	0.116	»	
»	22	500	1.520	0.116	0.121	»	
»	23	500	—	0.124	—	»	
»	24	500	—	0.133	0.135	»	
Abril	25	52	—	0.117	0·123	Alcalina	
»	26	50	1.520	0.097	0.106	—	
»	27	30	—	0.116	—	—	
»	28	25	1.500	0.112	0.119	—	Acida
»	29	15	—	0.118	0.097	—	
»	30	10	1.440	0.113	—	—	
			Conejo 27				
Abril	14	—	1.820	—	—	Alcalina	
»	15	460	—	0.114	0.104	»	
»	16	500	1.900	0.112	—	»	
»	17	500	—	0.114	0.102	»	
»	18	500	1.900	0.098	0.094	»	
»	19	500	—	0.114	0.117	»	Alcalina
»	20	500	1.860	0.106	0.116	»	
»	21	500	—	0.124	0.107	»	
»	22	410	1.800	0.113	0.110	»	
»	23	500	—	0.116	—	»	
»	24	400	1.780	0.110	0.123	»	
Abril	25	—	—	0.115	0.099	Alcalina	
»	26	33	1.640	0.110	0.100	—	
»	27	42	—	0.112	—	—	
»	28	—	1.620	0.134	0.107	—	Acida
»	29	60	—	0.114	0.095	—	
»	30	20	1.540	0.118	—	—	
Mayo	1	5	—	0.130	—	—	

Como término medio de todos los resultados obtenidos en 6 conejos, dan 0.109 de glucosa por ciento con dieta ácida y 0.117 por ciento con dieta alcalina.

Se ve claramente, que los efectos de las dietas ácida y alcalina de Underhill sobre las glucemias, son insignificantes, por no decir nulos.

Con una alimentación indiferente Baudouin



Cuadro 13

1.ª toma a las 12,30 p. m.: 0,92 de glucosa o|oo.
A la 1,30: ingestión de comida mixta.
2.ª toma a las 2,30 p. m.: 0,97 de glucosa o|oo.
3.ª „ „ 3,30 „ 1,07 „ „ „
4.ª „ „ 4,30 „ 0,98 „ „ „

obtiene los resultados que a continuación transcribimos.

a) *En el animal* — A un perro joven de 42 kilos se le hace una toma de sangre; a la hora

se le da una comida compuesta de 385 gramos de carne, 350 gramos de pan y un litro de leche.

Después, de hora en hora, se le hacen tres tomas de sangre y se obtiene el resultado siguiente de sus dosajes (cuadro nº. 13).

Como puede verse, la variación no es tan manifiesta como en los casos en que se dió a ingerir glucosa solamente.

b) *En el hombre* — A un hombre de 35 años, sano, se le hace antes de la comida una toma de sangre que da una glucemia de 1.21 por mil; después de una comida compuesta de pan, carne y legumbres se encuentra una glucemia de 1.36 por mil. El coeficiente glucémico es de 1.13 gramos.

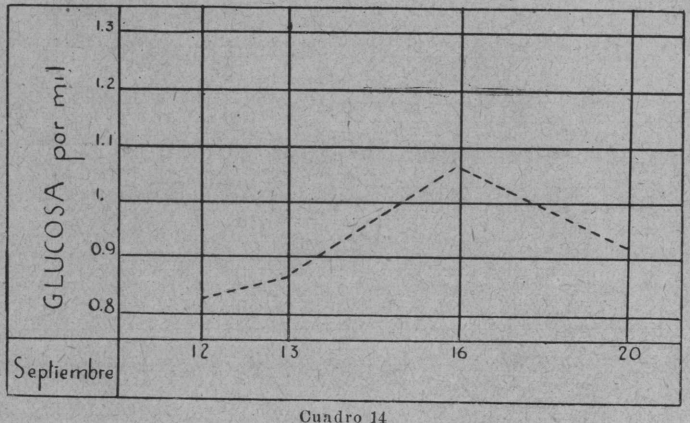
Tampoco en este caso, la variación es muy notable.

B)—Variaciones durante varios dias

Las variaciones que se observan en la glucemia, durante un determinado número de días, aun cuando al sujeto en experiencia se lo coloque en condiciones especiales, no guardan una norma constante.

Las experiencias efectuadas para avaluar estas variaciones las hace Baudouin, sobre animales sometidos a un régimen fijo, que viven siempre la misma vida y que a la misma hora se les hace la toma de la muestra de sangre para el análisis.

Un perro de 42 kilos alimentado con litro y medio de leche, 500 gramos de pan, dado en



Cuadro 14

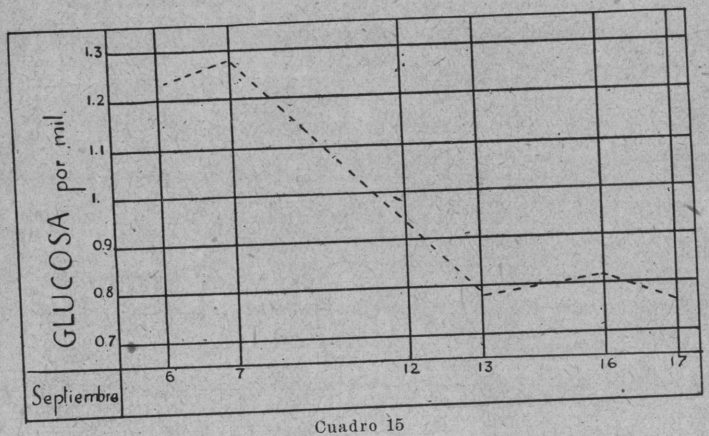
1.ª toma Sept. 12: 0,84 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 13: 0,86 „ „ „
3.ª „ „ 16: 1,06 „ „ „
4.ª „ „ 20: 0,92 „ „ „

dos veces y a la misma hora durante 8 días y al que se le extrae la muestra de sangre a la mañana, ha dado la siguiente curva glucémica (cuadro nº. 14).

Constatamos una ligera elevación al 4º día, pero oscila siempre alrededor de 0.90 por mil.

Otro perro de 30 kilos, vigoroso, con régimen riguroso y uniforme de 1 litro de leche y 300 gramos de pan diarios, ha dado la curva glucémica siguiente (cuadro nº. 15).

En este caso, vemos después de una ligera elevación, una caída continua de la curva. Quizá se pueda interpretar como debida a una alimentación insuficiente.



Cuadro 15

1.ª toma Sept. 6: 1,24 de glucosa o|oo.
2.ª „ „ 7: 1,29 „ „ „
3.ª „ „ 12: 0 92 „ „ „
4.ª „ „ 13: 0,79 „ „ „
5.ª „ „ 16: 0,81 „ „ „
6.ª „ „ 17: 0,75 „ „ „

Los ensayos hechos en el hombre, con ligerísimas variantes, casi dan cifras constantes.

Es muy probable que estas leves variaciones dependan de las irregularidades de la tempera-

tura exterior o de otras circunstancias hasta ahora mal conocidas. Sería algo análogo a lo que pasa con la presión arterial.

Variaciones de la glucemia segun el punto en que se tome la muestra de sangre

Además de las glucemias fisiológicas que acabamos de pasar en revista, debemos considerar aquí, aunque no sea más que de una manera sumaria, antes de pasar a estudiar las de origen patológico, las variaciones de la cantidad de glucosa de la sangre de un mismo sujeto, según el vaso del que se tome la muestra.

Y debemos estudiarlas aquí, ya que ellas no obedecen a ninguna causa extrínseca o anormal, sino que dependen exclusivamente de factores de circulación.

Podemos tener en cuenta para el estudio de esta cuestión:

A) Diferencia entre la arteria y la vena vecina.

B) Diferencia entre dos departamentos vasculares.

A) *Diferencia entre la arteria y la vena vecina*

Las experiencias efectuadas a este respecto, han sido siempre llevadas a cabo, ya sobre la arteria y la vena femoral, ya sobre la yugular y la carótida.

Cl. Bernard, desde un comienzo, se ocupa del estudio de las variaciones de la glucemia de la sangre de una arteria y la vena vecina, efectuando al respecto una serie de dosajes de los que extraemos a continuación algunos resultados:

Perro	Arteria femoral	Vena femoral	Diferencia
N.° 1	1,45 o|oo	0,73 o|oo	0,72
N.° 2	1 51 „	1,39 „	0,12
N.° 3	1,25 „	0,99 „	0,26

Perro	Arteria carotidea	Vena yugular	Diferencia
N.° 1	1,10 o|oo	0,67 o|oo	0,43
N.° 2	1,10 „	0,83 „	0,27
N.° 3	1,51 „	0,95 „	0,56

Como se puede colegir examinando las cifras anteriores, existe una gran diferencia en-

tre la proporción de glucosa contenida en la sangre de la vena y de la arteria vecina, en favor de esta última.

Chauveau (128), en un artículo publicado en 1856 sobre este mismo punto, llega a conculsiones análogas, aunque las cifras encontradas por este experimentador, no arrojan tanta diferencia; Lépine y Barral (129) encuentran aún menores diferencias.

Otros autores como Pavy (130) y Von Mehring van más lejos aún, llegando a negar que existan diferencias apreciables entre la glucosa de la sangre venosa y arterial del mismo departamento vascular.

Lépine y Boulud se han ocupado nuevamente de esta cuestión, rodeándose de todas las garantías necesarias, para que los resultados que obtuvieran, no fueran pasibles de crítica.

Tuvieron especialmente cuidado, de que el animal permaneciera lo más quieto posible, principal argumento de Pavy en contra de las conclusiones de Cl. Bernard y otros autores; arguyendo que el trabajo muscular al quemar el azúcar, obligaba al hígado a una mayor glucogénesis, de donde la mayor proporción de glucosa en la sangre arterial. Las dos muestras las tomaban simultáneamente. Operando en esta for-

ma han obtenido una diferencia a favor de la asngre arterial; sin embargo, encontraron casos en los que la diferencia era en favor de la sangre venosa.

En nuestras experiencias, hemos obtenido resultados análogos a los de Lépine y Boulud, tratando siempre de colocarnos al efectuarlas, dentro de las mejores condiciones fisiológicas, para que los resultados obtenidos no estuvieran viciados de error.

Perro	Arteria femoral	Vena femoral	Diferencia
N.º 1	1,10 o|oo	1,10 o|oo	0,—
N.º 2	1,31 „	1,34 „	0,13
N.º 3	0,98 „	1,10 „	0,12
N.º 4	1,05 „	1,03 „	0,02

B) *Diferencia entre dos departamentos vasculares*

Según lo había ya dicho Chauveau, la cantidad de glucosa sería la misma en toda la sangre del arbol arterial. Tiffenbach, sin embargo, cree observar una ligera disminución que va desde el centro a la periferia.

Este mismo problema para la sangre venosa, adquiere mayor importancia y ha sido muy discutido.

Así, mientras Cl. Bernard, basado en su ya célebre experiencia para demostrar la función glucogénica del hígado, admite diferencias bastante apreciables, entre un circuíto venoso y otro, Pavy niega la existencia de tal diferencia.

Claudio Bernard ([131]), para demostrar su afirmación, efectuaba la siguiente experiencia: «Sobre un perro que no había sufrido ninguna operación, descubre la vena yugular del lado derecho y lleva hasta el corazón una sonda de goma elástica que ha introducido por la vena cava, haciéndola pasar luego del corazón hasta llegar a la vena cava inferior. Con el dedo introducido por una abertura estrecha, practicada en el flanco derecho, se puede palpar la sonda y juzgar exactamente su posición».

«Las cosas así dispuestas, estando la extremidad de la sonda por debajo del abocamiento de las venas renales, se ejerce una ligera presión con el dedo sobre la vena cava para impedir el reflujo sanguíneo de arriba hacia abajo y se aspira la sangre proveniente únicamente de la parte situada por debajo de las venas renales».

«Se retira luego la sonda, hasta que su extremo se encuentre a nivel del diafragma; se comprime con el dedo la vena cava, entre la extremidad de la sonda y la desembocadura de las

venas renales y se aspira la sangre, que no puede venir ni de los riñones, ni de los miembros inferiores, sino solamente de las venas hepáticas que se abren por encima del punto comprimido».

El resultado que obtuvo con las dos muestras de sangre es el siguiente:

Sangre de la vena cava inferior por debajo de las venas renales	0,54 de gluc. o|oo
Sangre de la vena cava inferior por encima del diafragma	1,12 „ „ „

Luego agrega: «Estas experiencias fueron repetidas varias veces con resultados análogos. Así es que hay un punto en la vena cava inferior, hacia el diafragma, en donde el azúcar aumenta. Los vasos que traen esta substancia, no son las venas renales, en que la sangre por el contrario es muy pobre en azúcar; son las venas supra-hepáticas que vienen a desembocar por encima del diafragma, precisamente en el punto en donde nosotros hemos constatado un aumento de azúcar».

Seegen ([132]), por su parte, hace una serie de experiencias en perros con una alimentación rigurosamente reglada, obteniendo los resultados siguientes:

Indicaciones	Glucosa o/oo		
	Vena porta	Vena sup. hepát.	Carótida
I.—En 8 perros en inanición de 6 a 10 días	1.47	2.60	1.57
II.—En 9 perros algunas horas después de una comida de almidón	1.44	2.61	1.50
III.—En 6 perros, 2 a 4 horas después de comida azucarada	1.86	2.65	1.65
IV.—En 3 perros después de una comida de azúcar y dextrina....	2.56	3.20	1.76
V.—En 8 perros, 2 a 3 horas después de una comida de carne..	1.41	2.81	1.55
VI.—En 8 perros a régimen de grasa	1.14	2.17	1.28

Según Seegen, siempre habría en la sangre de las venas supra-hepáticas, un fuerte aumento de la proporción de azúcar.

Chauveau, después de numerosas experiencias que confirman las conclusiones del sabio maestro, afirma que no teniendo en cuenta la sangre de la vena porta, durante la digestión de las materias azucaradas, de las venas supra-hepáticas y de la porción supra-diafragmática de la vena cava inferior, la glucemia del resto de la circulación venosa, no presenta diferencias apreciables.

En cambio, ya en 1877 Von Mering [133] publica bajo la dirección de C. Ludwig, un trabajo en que llega a conclusiones que no están en favor de una mayor cantidad de glucosa en la

sangre de las venas supra-hepáticas. Lépine también parece que no es partidario de las conclusiones del maestro Bernard.

Y finalmente, Pavy siempre se ha opuesto de una manera tenaz, en contra de estas conclusiones, afirmando que en la sangre de la vena porta y la de las venas supra-hepáticas, la glucemia es siempre la misma. Sin embargo, a pesar de las afirmaciones de estos autores, las conclusiones de Cl. Bernard, Seegen, etc., han encontrado la aprobación de un gran número de experimentadores.

CAPITULO VI

2º—Variaciones patológicas de la glucemia

Pasemos ahora a considerar las variaciones de la proporción de la glucosa en la sangre, que dependen de una causa patológica.

Estas variaciones pueden ser de dos categorías: o en más o en menos.

En el primer caso tenemos las hiperglucemias, que son las más importantes y las mejor conocidas. En el segundo, variaciones en menos, tenemos las hipoglucemias.

HIPERGLUCEMIAS

Se llama en general hiperglucémicos, a aquellos sujetos que tienen más de dos por mil de glucosa en la sangre, sabiendo que la cantidad normal oscila entre 0.90 y 1.50, considerando 1.20 por mil como término medio.

En los diabéticos, por ejemplo, encontramos hiperglucemias que varían entre dos y doce por mil, siendo éste el fenómeno capital, aunque siempre se habla de glucosuria y no de glucemia, siendo que aquella es una consecuencia de ésta.

Vamos a tratar de estudiar las principales glucemias de origen patológico.

GLUCEMIAS GLANDULARES

Bajo este nombre, pasaremos en revista las variaciones del tenor de los hidratos de carbono en la sangre, que tienen su origen en las alteraciones de las glándulas endócrinas, es decir, de las llamadas de secreción interna, que en estos últimos tiempos en manos de hábiles experimentadores como Biedl, Falta, Von Noorden, Hedón, Grissenger, Mincowski y muchos otros, han adquirido tanta importancia que las han colocado en primer plano al considerar estos asuntos.

Carnot, al estudiar este importante problema, dice: «Las glucosurias (glucemias) glandulares, no son únicamente de origen pancreático. Experimentalmente ellas pueden ser de origen tiróideo, salivar, suprarrenal y también clínicamen-

te se conocen glucosurias tiroideanas, hipofisarias, suprarrenales, etc.».

Estas glucemias de origen glandular, no siempre son producidas únicamente por la alteración de la glándula que les da el nombre, sino que en su patogenia entra el concurso de otras, pues es sabido que en el complejo problema de la patología endocrinológica, la delimitación de la parte que cada una de ellas toma en un proceso dado, hoy por hoy, casi no es posible.

Teniendo en cuenta ésto, estudiaremos:

1º—Glucemias de origen pancreático.
2º—Glucemias de origen suprarrenal.
3º—Glucemias de origen hipofisario.
4º—Glucemias de origen tiroideo.
5º—Glucemias de origen genital.

1º—*Glucemias de origen pancreático*

Hemos tenido que colocar en primer lugar las glucemias de origen pancreático, pues el páncreas, como ya está universalmente aceptado, es el órgano que por su secreción interna interviene de una manera más directa y eficiente en el metabolismo de los hidratos de carbono, y así vemos que Marañón ([134]) nos dice: «La acción

de la secreción interna del páncreas sobre la producción de la diabetes (1) es, en la actualidad, un hecho incontrovertible; las objeciones aisladas de que aún es objeto se pueden sólo tomar en consideración, como puntos de vista personales sin ninguna trascendencia para la marcha de los hechos». Esto ha sido probado experimentalmente primero y clínicamente después.

En 1889, Mering y Mincowski (135) extirparon el páncreas a perros que supervivieron, observando todo el cuadro de la diabetes humana con la glucosuria correspondiente.

Estas experiencias, llegando a los mismos resultados, han sido repetidas por muchos autores (Hedón (136), Lepine (137), etc.).

Lüthje (138) en 1903, publica algunas experiencias, en las que los perros después de la extirpación del páncreas, no presentaban la sintomatología clásica de la diabetes, pero en cambio había una hiperglucemia bien acentuada. Lo primero se explicó luego por el examen anátomopatológico del duodeno, donde se encontró un trozo de páncreas.

Pi Súñer y Turró (139), en perros privados

(1) Sabemos que en la diabetes hay una alteración del equilibrio del metabolismo de los hidratos de carbono y cuyo síntoma primordial es el aumento de la glucosa en la sangre, es decir, la glucemia.

de páncreas y no glucosúricos, no encontraron hiperglucemia, aunque tampoco la negaron, aceptando que se encontraba en estado latente. Esto lo probaban, porque en esos perros el límite de fijación a los hidratos de carbono estaba disminuído, produciéndose la prueba de la glucosuria alimenticia con menor cantidad de glucosa que en el perro normal.

Falta (140), por su parte, afirma que ha repetido más de cuarenta veces la experiencia de la extirpación del páncreas, obteniendo siempre la sintomatología de una diabetes grave.

La intensidad de la glucemia depende, dentro de otros factores, de la mayor o menor cantidad de páncreas extirpado.

La extirpación parcial, dice Landmeyer, sólo origina un estado de glucemia pasajero y leve, que al final aumenta debido a las alteraciones consecutivas del trozo del páncreas dejado in situ (generalmente procesos infecciosos).

Para algunos autores, como Lüthje y Mohr, tendría influencia la temperatura sobre la proporción de glucosa encontrada en la sangre, aumentándola las temperaturas bajas. Pero Pi Súñer y Turró no han podido evitar ni disminuir las glucosurias de los perros operados en in-

vierno, pero elevando artificialmente la temperatura ambiente.

La alimentación, como es lógico, también hace variar en estos casos la proporción de glucosa. Los hidratos de carbono la aumentan, las grasas no influyen en nada, quizás debido a que no son absorbidas por la falta de jugo pancreático. La inanición evita las glucosurias según unos, pero Mincowski dice, que solo las retrasa.

La duración de los perros despancreatomizados oscila entre 8 y 14 días como máximo. Las lesiones anatómicas que se encuentran no tienen importancia. Lepine llama la atención, sobre el hecho de que en perros normales la inanición los hace bajar rápidamente de peso, mientras que en los perros sin páncreas no pierden o pierden muy poco.

Aceptada la influencia del páncreas en el equilibrio de los hidratos de carbono y aceptada también su secreción interna, veamos de dónde proviene esta secreción. Para dilucidar este importante asunto, nos valdremos del estudio anátomo-patológico del páncreas de los individuos diabéticos.

Lépine (141) fué el primero que se ocupó de ésto en 1889, diciendo que el páncreas «no es solamente una glándula que vierte su secre-

ción en el intestino, sino una especie de glándula vascular sanguínea»; pero admitía que esta secreción interna provenía de las células de los acini, que las suponía con una doble secreción, como las células del hígado.

Laguesse, fué el que expuso que la secreción interna provenía de los grupos de células que constituían lo que se llama islotes de Langerhans, y que les dió el nombre de «células endócrinas». A pesar de las experiencias de este autor para demostrar su afirmación, hubo muchos otros que le opusieron argumentos más o menos serios.

Comó prueba eminente de la indipendencia funcional de los islotes de Langerhans, Laguesse dice, que en un conejo, al que hacía 25 meses se le había hecho la resección del canal de Wirsung y cuyos acinis habían desaparecido, persistían dichos islotes. Por otra parte, invoca en apoyo de su hipótesis las constataciones anátomo-patológicas hechas en páncreas de diabéticos.

Sin embargo, algunos autores como Carnot y Amet (142), citan casos que en la autopsia se observaban lesiones insulares idénticas a las que se encuentran en páncreas de diabéticos, y que, sin embargo, durante la vida no presentaron nin-

guna alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

Podemos decir con Lépine (143): «en resumen, parece natural que la secreción interna del páncreas provenga en parte de los islotes de Langherans, ya que ellos no tienen conducto excretor; yo estoy aún dispuesto a aceptar que ellos tienen, a pesar de sus relaciones constantes con los acinis, una cierta autonomía a este respecto; pero me parece excesivo tomarlos como los agentes exclusivos de dicha secreción».

Por lo que antecede, vemos que en cuanto se refiere al origen de la secreción interna el páncreas, salvo alguna que otra discrepancia, todos están acordes en que proviene de los islotes de Langherans. Veamos por qué mecanismo esta secreción obra sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Primitivamente se creyó que sería debido a una irritación o lesión de los retículos nerviosos simpáticos, producida por la grave operación. Pero esta teoría ha sido refutada por Mincowski (144) y Hedón (145), que hacían el trasplante del páncreas. Sacaban primero un trozo de páncreas que injertaban debajo de la piel, una vez que el injerto había prendido sacaban lo restante del páncreas y observaban que en esta

forma no aparecía la glucosuria; pero ésta se presentaba si extirpaban el trozo de páncreas que habían injertado.

Chauveau y Kauffmann (146) suponen que la secreción interna del páncreas obraría sobre el hígado moderando la glucogénesis. Conheim cree que obra sobre el músculo y Hirsch supone que este profermento o quinasa del páncreas, activaría la acción glucogénica del hígado.

Lafont y Gley piensan que la secreción endócrina del páncreas transformaría, por una acción fermentativa, las glucosas en glucógeno, fijando a éste en el hígado.

Para Lépine, la secreción endócrina pancreática, sería la que introduciría en el torrente circulatorio, por el conducto torácico, un fermento glucolítico encargado de doblar la glucosa; sería la falta de este fermento en los individuos que tienen lesiones del páncreas, localizadas especialmente en la parte insular del mismo o en los animales despancreatomizados experimentalmente, la que haría que la glucosa aumentara en la sangre y que apareciera consiguientemente en la orina.

Starling y Knowlton (147) sostienen que la causa del desequilibrio de los hidratos de carbono en estos casos, depende de una menor ca-

pacidad de los tejidos para quemar la glucosa y no de una producción exagerada de ésta. Concluye diciendo que «el páncreas proporciona una hormona, cuya presencia en la sangre es necesaria para que los tejidos sean capaces de quemar el azúcar».

Pflüger opina, que en el terreno experimental, son las lesiones duodenales producidas durante la operación, las causantes de la alteración del equilibrio de los hidratos de carbono; el duodeno ejercería una acción reguladora sobre la glucogenia, pero como el mismo Pflüger admitió después, lo haría por un mecanismo reflejo sobre el páncreas.

Para otros autores, el trastorno de la glucogénesis no sería directamente producido por la falta de la secreción interna del páncreas, sino que los elementos segregados por éste neutralizarían la acción opuesta de otras glándulas de secreción interna, principalmente la suprarrenal, es decir, que se rompería el equilibrio endocrinológico.

Así Pende (148) nos dice: «la diabetes humana verdadera, en la gran mayoría de los casos, es una distrofia pluriglandular endócrino-simpática con predominio de la insuficiencia del páncreas; una distrofia ya preparada en la ma-

yoría de los casos por una anomalía hereditaria del sistema nervioso simpático o del sistema endócrino, sobre la cual anomalía en un cierto momento, la insuficiencia endócrina del páncreas se complicaría después, a su vez, de la reacción del consensus patológico de las otras glándulas del sistema».

Como vemos, nos encontramos ante un verdadero caos de hipótesis más o menos fundadas sobre el mecanismo por el cual, la secreción interna del páncreas interviene en la regularización del recambio de los hidratos de carbono.

Pasemos ahora a estudiar las lesiones anátomo-patológicas que se observan en el páncreas de los individuos afectos de diabetes y que durante la vida tenían hiperglucemia.

Lancereaux, basado en una serie larga de observaciones, ha mostrado la importancia de las lesiones pancreáticas en sujetos que presentaban su glucogénesis alterada.

Las observaciones hechas a ese respecto son numerosísimas. Weschselbaum, por ejemplo, cita 183 exámenes anátomo-patológicos hechos en diabéticos, Lubrasch 50, etc. Lepine divide así las lesiones encontradas en los diabéticos:

«1º Pancreatitis calculosa. La glucosuria

aparece en el 45 por ciento de las pancreatitis calculosas (Lazarus) y en menor número de casos, según Lépine y otros autores.

«2º Pancreatitis consecutiva a la compresión del conducto de Wirsung en su desembocadura en el duodeno. Por cálculo, carcinoma de la ampolla de Vater, etc.; estos casos son relativamente raros.

«3º Cáncer del páncreas. Todos los autores citan la rareza de la diabetes en el cáncer pancreático; según Barde y Pic, en un cuarto de los casos. Suele admitirse, que es preciso que la totalidad del páncreas esté invadida por la lesión; pero hay observaciones incontrovertibles de glucosurias con lesiones parciales de la glándula.

«4º Infección ascendente de los conductos pancreáticos. Lepine, fundándose en las investigaciones de Carnot sobre la producción de pancreatitis infecciosas, supone que tal vez la infección de las vías pancreáticas por microbios procedentes del intestino, produzca la diabetes en algunos casos (sin obstrucción de las vías).

«5º Pancreatitis por septicemia y toxemia. Las pancreatitis agudas que se observan en el curso de ciertas infecciones (tifoidea, parotiditis, sífilis) pueden convertirse en crónicas y origi-

nar la diabetes; pero aún no se ha publicado ninguna observación enteramente demostrativa.

«6º Pancreatitis crónicas por arterio-esclerosis o debidas a causas indeterminadas. El mayor número de las lesiones del páncreas encontradas en la autopsia de los diabéticos puede clasificarse entre las pancreatitis crónicas. Se supone que la mayor parte de las veces es la arterio-esclerosis la que, de un modo análogo a lo que ocurre en las nefritis crónicas, produce la pancreatitis intersticial o cirrosis pancreática que se observa en muchos diabéticos».

Sin embargo, todos los autopsiadores nos hablan de observaciones hechas en diabéticos, en los que no podía demostrarse ni una lesión anatómica grosera de la glándula ni alteraciones microscópicas de los islotes.

Erich Wille (149) hace la prueba de la glucosuria alimenticia en 800 enfermos del páncreas; en 60 casos de cáncer obtuvo 14 resultados positivos; en 131 de sífilis secundaria sólo 7 veces apareció la glucosuria. Pudo estudiar 77 páncreas de dichos casos, no observando ninguna lesión en casos en que durante la vida, se pordujo la glucosuria alimenticia y en cambio ésta no había aparecido en casos donde había

una lesión anatómica bien caracterizada. Sin embargo, llega a la conclusión de que en un 66 por ciento de los casos, coincide la glucosuria con una lesión del páncreas (pancreatitis, atrofia, carcinoma, etc.).

Tiene importancia también el cálculo que Weschselbaum hace del volumen relativo de los islotes con relación al volumen total del páncreas. Este autor encuentra en los diabéticos, que el volumen alcanza a 1.2 por ciento como término medio, mientras que en los individuos sanos, esa proporción es de 4.3 por ciento.

Así es que podemos decir con Marañón (150): «Que en una inmensa mayoría de diabéticos existen lesiones del páncreas, sean del orden que quiera, en tal proporción y con tanta intensidad, que no puede negarse su relación causal con la enfermedad». Porque aún en aquellos casos en que habiendo desequilibrio del metabolismo de los hidratos de carbono, no se encuentran lesiones claras de los acinis, o bien, éstas son tan finas que se nos escapan a nuestros medios de investigación, y finalmente pueden existir, como afirma Pende (151), insuficiencias glandulares, sin alteración anatómica, por rotura del equilibrio entre el sistema nervioso vegetativo y las glándulas endócrinas.

2º—*Glucemias de origen suprarrenal*

En 1901, Blum (152) hace una publicación en la que se ocupa de los resultados obtenidos sobre animales, a los que había inyectado adrenalina, observando en ellos, que el tenor de la glucosa en la sangre aumentaba.

Este hecho de observación experimental, lógicamente debía producir una marcada tendencia de los clínicos y fisiólogos hacia el estudio de las alteraciones de la glucogénesis dependientes de lesiones de las cápsulas suprarrenales, órganos que, como se sabe, segregan la adrenalina.

Actualmente sabemos que la secreción de las cápsulas suprarrenales es uno de los factores fisiológicos que regulan el metabolismo hidrocarbonado. Si existen hechos en contra, por lo demás susceptibles de errores de técnica, no tienen valor en contra de los argumentos fundamentales, que afirman la intervención de dichas glándulas en la fisiología de la glucogénesis, no comprendiéndose que haya autores que no quieran admitirla.

Algunos experimentadores oponen como argumento, que es necesario que las cápsulas suprarrenales segreguen dosis relativamente eleva-

das de adrenalina, para que se produzca la hiperglucemia; pero no es de tenerse en cuenta, porque como Bierry ha hecho notar, en las glándulas suprarrenales hay adrenalina más que suficiente para que vertida en la sangre, en un momento dado, se produzca el fenómeno. Y así, Herter y Wakemann han producido la hiperglucemia en un animal, al que le habían exprimido sus propias glándulas suprarrenales.

Por otra parte, Bierry y Malloizel (153) han observado que después de la descapsulación los perros presentan una hipoglucemia muy marcada, siempre que la descapsulación era doble y total. Es una hipoglucemia rápida en aparecer, y que persiste aún después de algunas horas. He aquí los resultados obtenidos por algunos autores:

Perro	Glucosa o/oo	
	Antes	Después
N.° 1	1,17 o/oo	0,84 o/oo
N.° 2	1,32 „	0,87 „
N.° 3	1,20 „	0,95 „
N.° 4	1,10 „	0,90 „

Como vemos, en todos los casos se acusa una diferencia, que si bien no es muy grande, no es

despreciable tampoco. A estos mismos animales les inyectan después adrenalina de acuerdo con las reglas impuestas para hacer la prueba de la glucemia adrenalínica, obteniendo un aumento de la glucosa en la sangre, pero que nunca es tan intenso como en el animal normal.

Para establecer de una manera clara y precisa, la intervención de la adrenalina (vale decir, de las cápsulas suprarrenales de la que constituye su principal secreción) sobre el recambio hidrocarbonado, Doyon y Kareff (154) han hecho experiencias estudiando la acción directa de la adrenalina sobre la glucogenia hepática.

Para ésto, inyectaban adrenalina en la vena porta de un perro, observando luego la disminución y a veces la desaparición del glucógeno del hígado. Efectuaban la experiencia como sigue:

A un perro de trece kilos, en ayunas desde hacía 48 horas, le extraían un trozo de hígado de 20 gramos y dosaban el glucógeno. Luego le inyectaban en una de las venas mesaraicas, un centígramo de cloruro de adrenalina disuelto en un centímetro cúbico de agua; transcurrida media hora, sacaban otro trozo de hígado de 20 gramos, del que dosaban el glucógeno.

En el primer dosaje obtienen 0.61 grs. de glucógeno.

En el segundo dosaje obtienen vestigios.

Con estas experiencias, la acción directa de la adrenalina sobre la glucogénesis del hígado queda demostrada, como también y de una manera categórica, la influencia de las cápsulas suprarrenales en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Un año después Doyon, Morel y Kareff (155) repiten las mismas experiencias para averiguar la participación que pudiera tener el páncreas en ese fenómeno. Para dilucidar ésto, antes de efectuar la inyección de adrenalina en una de las venas mesentéricas, hacen la ablación del páncreas, observando que el glucógeno del hígado disminuye o desaparece y que la proporción de glucosa en la sangre aumenta.

Otros autores como Drummond y Paton (156), Bierry y Gatin-Gruzewska (157), Wolownik (158) y Agadschaniang (159), confirmaron con sus experiencias los resultados que habían obtenido Doyon y Kareff.

Estas experiencias nos demuestran, que la adrenalina actúa directamente sobre la glucogénesis sin intervención de otros órganos y que tiene una acción contraria a la secreción endócrina pancreática.

Otro argumento de gran valor en favor de

la acción de las cápsulas suprarrenales sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, nos lo daría Mayer (160) con sus experiencias para estudiar el mecanismo de la glucosuria por punción del suelo del cuarto ventrículo, si se aceptaran sus conclusiones. Este autor destruye previamente las cápsulas suprarrenales del animal en experiencia y observa entonces que el fenómeno de Claudio Bernard no se produce, es decir, que no aparece glucosuria; y llega a la conclusión de que ésta se produce por intermedio de las cápsulas suprarrenales excitadas por la punción del suelo del cuarto ventrículo.

Por otra parte, según Kahn (161) la punción del suelo del cuarto ventrículo produciría un aumento de la secreción de epinefrina, pero de sus observaciones, dice Stewart y Rogoff, no se puede deducir que el aumento de epinefrina producido por la punción, alcance a la cantidad necesaria de adrenalina para producir la hiperglucemia adrenalínica, cuando esta substancia es inyectada.

Kahn y Starkenstein (162) hacen experiencias en conejos privados de sus cápsulas suprarrenales, pero no investigan la hiperglucemia, sino que buscaron el azúcar en la orina, y según se desprende de sus protocolos, prácticamente la

cantidad de orina segregada es insignificante; así es que no se pueden tomar en cuenta los resultados negativos, es decir, la no producción de glucosuria, por punción del cuarto ventrículo, que ellos obtienen.

Jarisch (163) secciona primero todas las conexiones del hígado con el sistema nervioso central y luego hace la punción del cuarto ventrículo obteniendo hiperglucemia siempre que persistían las conexiones nerviosas de una cápsula suprarenal, y el fenómeno no se producía cuando las conexiones nerviosas de ambas estaban seccionadas. Pero este autor, no hace sino una sola estimación del tenor de azúcar en la sangre un tiempo después de la punción, así es que no sabemos cuanto era ese tenor antes de la experiencia y, por lo tanto, no podemos apreciar si existía o no hiperglucemia. Cita cifras de 0.164 de glucosa por ciento como hiperglucemia, cuando sabemos que esta cifra la podemos encontrar normalmente y más aún, después de una intervención como la efectuada por Jarisch a sus animales de experiencia.

Además, este autor operaba bajo anestesia con éter, otro factor al que se puede atribuir los casos de hiperglucemia que encontró.

Al lado de estos autores, que hacen inter-

venir las cápsulas suprarrenales en la hiperglucemia y glucosuria por punción del cuarto ventrículo, tenemos otros que lo niegan.

Wertheimer y Battez encuentran glucosuria en tres gatos después de la punción y a los que previamente se les había extraído ambas suprarrenales. Freund y Marchand afirman que la influencia de la punción se ejerce directamente sobre el hígado, sin la intervención de las cápsulas suprarrenales.

Trendelenburg y Fleischhauer piensan que la punción no actúa por intermedio de la hormona adrenalínica, pues la secreción de este cuerpo no es aumentada por la punción, deduciéndolo ésto, de que con la punción, la presión arterial apenas sufre una ligera elevación, mientras que con la inyección de la mínima cantidad de adrenalina necesaria para provocar la glucosuria, dicha presión aumenta de una manera notable. Pero la conclusión de estos autores no tiene mucho valor, porque no han investigado el tenor de glucosa en la sangre ni su aparición en la orina.

Stewart y Rogoff (164) efectuaron experiencias para dilucidar ésto, tratando de ponerse al abrigo de todo error y de toda crítica. Operaron sobre conejos a los que les extirparon las

cápsulas suprarrenales con un intervalo entre la extracción de una y otra, que variaba de 11 días a 8 meses; la punción la hicieron de 10 a 81 días después de la extracción de la segunda cápsula, bajo anestesia local con clorhidrato de etilo. Los resultados obtenidos son los siguientes:

Conejo N.º 155

Febrero 15: Extracción de cápsula suprarrenal izquierda.
Septiembre 13: Extracción de cápsula suprarrenal derecha.
Noviembre 2: Peso 3,275 kilos.
11,30 a. m.: 0,102 % de glucosa en la sangre.
11,45 a. m.: Punción del 4.º ventrículo.
12,30 p. m.: 0 205 % de glucosa en la sangre.
1,50 p. m.: 0,134 % de glucosa en la sangre.
2,20 p. m.: 0.216 %.
2,20 p. m.: El conejo es muerto por punción del corazón, glicógeno hepático 7,40 %.

Conejo N.º 181

Noviembre 19: Extracción de cáp. sup. ren. derecha.
Noviembre 30: Extración de cáp. sup. ren. izquierda.
Febrero 19 de 1918: 2,480 k.
12,30 p. m. (de la oreja) 0,115 % de glucosa en la sangre.
12,50 p. m. Punción.
2,40 p. m. (de la yugular) 0,349 de glucosa % en la sangre.
4,00 p. m. (de la yugular) 0,449 de glucosa % en la sangre.
Asfixia durante 20 minutos.
4,30 p. m.: 0.517 % de glucosa en la sangre.
Glucógeno hígado: 2,44 %.

Conejo N.º 188

Noviembre 19: Extirp. de cáp. sup. renal derecha.
Febrero 13 de 1918: Extirp. de cáp. suprarrenal izquierda.

Mayo 12: 2,12 k.
10,40 a. m.: (oreja) 0.102 % de glucosa.
11,00 a. m.: Punción.
12,10 p. m.: (yugular) 0.161 % de glucosa.
12,55 p. m.: (yugular) 0,176 % de glucosa.
Asfixia 20 minutos.
1,15 p. m.: (yugular) 0,262 % de glucosa.
Glucógeno hepático 2,35 %.

Como vemos, en todos los conejos se observa una marcada hiperglucemia, tanto después de la punción como después de la asfixia.

Estos mismos autores en su trabajo, publican algunos casos en que no se produjo hiperglucemia o ésta era insignificante, pero fué siempre en los conejos en que el tiempo que transcurrió entre la extracción de la segunda cápsula suprarenal y la punción fué muy corto. Por otra parte, en los conejos que tenían como testigos también se presentaron casos en que la hiperglucemia no se produjo y hasta hubo algunos que presentaron hipoglucemia. Por lo tanto, los casos negativos carecen de valor, para poder destruir las conclusiones de dichos autores.

Además, estos autores han demostrado que la formación y almacenage del glucógeno en el hígado por la extracción de ambas cápsulas suprarrenales o la extirpación de una y la sección

de las conexiones nerviosas de la otra, no es afectada.

De estas experiencias se puede sacar en conclusión de que contrariamente a lo que cría Mayer y los otros autores ya citados, las cápsulas suprarrenales no intervienen con su secreción en la producción de la hiperglucemia y glucosuria por punción del suelo del cuarto ventrículo.

Pero apartándonos de esta cuestión, las experiencias de Morel, Doyon, Kareff, etc., etc., no ner permiten, a mi modo de ver, aceptar como pretendía Zuelzer (165), que estas glándulas intervengan de un modo directo y constante en la producción de la diabetes pancreática, aunque aceptemos que en condiciones anormales, una mayor secreción de adrenalina, pueda ser uno de los factores patológicos que aumenten la glucemia en dicha afección.

Y no podemos aceptar la concepción de Zuelzer, pues la glucemia y la glucosuria, su consecuencia, que produce la adrenalina, no es más que uno de los factores de la diabetes, faltando todo el resto de los síntomas de ese complejo cuadro patológico. Por eso, nos parece una excesiva libertad de concepto, la de Blum, al crear el grupo de diabetes suprarrenales *(Nebennieren-*

diabetes), cuando sólo puede hablarse de glucemia suprarrenal.

La clínica también nos da valiosos argumentos para afirmar las conclusiones que acabamos de expresar y que ahora pasaremos en revista.

Los enfermos afectos de lo que Josué y Vaquez han descripto bajo el nombre de sindrome suprarrenovascular, producido según dichos autores, por la hiperplasia y consiguiente hiperfunción de las cápsulas suprarrenales (la autopsia les ha dado la razón), presentan una hiperadrenalinemia con la hiperglucemia causada por aquélla. Las observaciones no son muchas, quizás porque no se ha tenido en cuenta este factor en el examen de los enfermos, pero existen algunas.

Neubauer ha encontrado hiperglucemia en dos casos de nefritis crónica con hipertensión, que en realidad corresponden al tipo de suprarenovasculares.

Marañón ([166]) cita cuatro casos en los que ha notado glucosuria (hiperglucemia, por lo tanto) en enfermos que clínicamente se podían colocar dentro del sindrome de Josué y Vaquez (presentaban hipertensión, ruido de galope, sensación de ahogo, albuminuria, etc.) y que no presentaban ningún síntoma de diabetes. Las glu-

cosurias oscilaban entre 2.02 y 26 gramos por litro.

Es verdad, que no en todos los casos que clínicamente se pueden catalogar como suprarrenovasculares se encuentra hiperglucemia, pero ésto depende, o bien porque éste es un síntoma variable y probablemente intermitente, o bien porque se hallan en juego otros factores que también intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono y que contrarrestan la acción de la adrenalina.

La contraprueba de estos ejemplos de glucemias por hiperfuncionamiento de las cápsulas suprarrenales, son las hipoglucemias que se observan en las afecciones en que hay hipofuncionalismo de las mismas, como sucede en la enfermedad de Addison. Sabemos, que en esta enfermedad las cápsulas suprarrenales están destruídas total o parcialmente por procesos infecciosos, generalmente tuberculosos.

Porges y Bernstein (167) han observado esta hipoglucemia en tres casos de addisonianos, encontrando 0.33, 0.52 y 0.67 por mil de glucosa en la sangre (Porges).

Ya vimos que Bierry y Malloizel habían obtenido experimentalmente esta hipoglucemia en

animales a los que se les habían destruído las cápsulas suprarrenales.

¿Cuál es el mecanismo por el que la adrenalina produce este trastorno en el metabolismo hidrocarbonado?

Podemos dividir con Marañón este mecanismo en los tiempos siguientes:

1º—La adrenalina irrita el sistema nervioso simpático; ésto se prueba porque destruyendo este nervio, ya sea intoxicando los animales con nicotina como lo hacía Hirayama, con crisotoxina (Loewi), la inyección de adrenalina no va seguida de glucemia.

Esta irritación se produce en la periferia y no en el origen central del nervio, pues la doble sección de los mismos, no interrumpe el fenómeno (Pollack). Pero si en lugar de hacer la experimentación en un animal joven, se hace en un adulto, Bierry y Morel han demostrado que la sección del simpático no evita la glucemia.

2º—El simpático produce la movilización del glucógeno del hígado, como se ha demostrado por las experiencias ya citadas, en que vimos que el glucógeno del hígado disminuía o desaparecía después de la inyección de adrenalina en una de las venas mesentéricas. La contraprueba la ha efectuado Falta y Priestley (168)

aislando el hígado por ligadura de sus vasos, observándose entonces que la glucosuria no se producía.

Cuando el glucógeno del hígado ha desaparecido, se pone en juego el de los músculos o bien la glucosa se hace a expensas de las substancias albuminóideas, como lo ha demostrado Falta, Rudinger y Eppinger.

3°—La movilización del glucógeno hepático y muscular hace que la glucosa se desborde en la sangre, produciendo la hiperglucemia y la glucosuria que es su consecuencia; pero en esto último es necesario tener en cuenta el factor renal.

Para concluir, podemos decir, que es ya un hecho fuera de duda que las cápsulas suprarrenales intervienen de una manera directa en el mantenimiento de la constante glucémica, y ésto lo preuba tanto la experimentación como la clínica.

3°—*Glucemias de origen hipofisario*

Desde hace muy poco tiempo se conoce la acción que ejerce la hipófisis sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Existen observaciones clínicas de glucosurias que han aparecido en sujetos afectos de enfermedades de la hipófisis; unas con hiperfunción de la glándula, como la acromegalia y el gigantismo; otras con hipofunción de la misma, como en el sindrome de Frölich o distrofia adiposo-genital.

Pero recordemos que la hipófisis no puede fisiológicamente considerarse como una glándula única, sino como la reunión de dos distintas: la anterior, formada por tejido epitelioide, cuya secreción regula el crecimiento del individuo, y la posterior, formada en realidad de las porciones intermedia y nerviosa, cuya secreción eleva la presión arterial y actúa sobre el metabolismo.

Sin embargo, prácticamente hablaremos de hiper o de hipofunción de la hipófisis, sin entrar en consideraciones si corresponde a la parte anterior o posterior.

En los casos de hiperfunción de las glándulas (gigantismo y acromegalia) la glucemia y glucosuria concomitante es muy frecuente. Hansemann (169) observó doce casos de glucosurias en 97 acromegálicos que estudió. Hinsdale encontró en 130 casos de la misma enfermedad idéntico fenómeno.

Borchardt ha reunido 63 casos de glucosúricos entre 176 acromegálicos. Pierre Marie señala la glucosuria casi en la mitad de los casos por él observados y Fischer llega a considerar considerar la glucosuria «como una compañera casi constante de la acromegalia».

La glucosuria en estos enfermos, aparece generalmente en los períodos terminales, aunque también en algunos casos es observada desde un principio.

Otras veces existe en un principio y desaparece después o es substituída por una tolerancia anormalmente grande para los hidratos de carbono.

Marañón cita un caso de un muchacho de quince años atacado de acromegalia y en el que no encontró nunca glucosa en la orina.

En los casos de hiperpituitarismo atenuado, es decir, aquellos que tienen lo que se ha llamado el hábito hipofisario, en el que se observan los signos acromegálicos sin que lleguen a establecerse nunca de una manera neta, tampoco se ha observado glucosuria.

Pero en todos estos casos, la glucemia y glucosuria experimental se produce mucho más fácilmente que en los sujetos normales.

Borchardt en su estadística presenta 8 ca-

sos de glucosuria alimenticia positiva; Falta cita 8 casos entre 8 examinados, en que también la prueba fué positiva.

Experimentalmente haciendo hiperhipofisarios con inyecciones de hipofisina, algunos autores han conseguido hiperglucemias y glucosurias; en cambio otros obtuvieron resultados contrarios. Ya volveremos sobre el asunto en el capítulo correspondiente.

En los casos de hipofunción hipofisaria el límite de asimilación de los hidratos de carbono está más elevado y así, en perros privados experimentalmente de la hipófisis, la glucosuria adrenalínica (Aschner) y la alimenticia, se producen difícilmente con relación a los animales testigos.

En el hipopituitarismo espontáneo (sindrome de Frölich), según Falta, se ha constatado una mayor tolerancia para la glucosuria alimenticia que en los sujetos normales.

Cusching y Bernstein han encontrado en todos los casos de insuficiencia funcional de la hipófisis una hipoglucemia bien neta.

Y finalmente, podemos decir con Falta que «en la distrofia hipofisaria no sólo hay una tendencia a la glucemia y glucosuria, sino que existe una anormalmente elevada tolerancia para los

hidratos de carbono . Para terminar diremos que la secreción de la hipófisis se comporta como la de la tiroides y la de las cápsulas suprarrenales, excitando la transformación de los principios hidrocarbonados.

4°—*Glucemias de origen tiroideo*

El rol de la secreción del cuerpo tiroides en el metabolismo de los hidratos de carbono no está aún establecido de una manera clara y precisa.

La glucosuria ha sido señalada por muchos autores (Lannois, Ludwig, etc.) en el curso de diversas afecciones de dicha glándula. Estas observaciones han sido hechas en sujetos que padecían la enfermedad de Bassedow, es decir, en casos en que había un hiperfuncionalismo tiroideo, pero también se han hecho idénticas observaciones en sujetos atacados de mixedema, vale decir, cuando hay un hipofuncionalismo de dicha glándula.

Como vemos, el estudio de este complicado problema no es claro ni de sencilla interpretación.

En realidad, dado el enorme número de su-

jetos afectos de la enfermedad de Bassedow, las estadísticas de los casos en que aparecen con hiperglucemia no alcanzan una elevada proporción. Songues y Marinesco en 1897 pudieron reunir 26 observaciones con una personal; Dienot en 1898 había reunido 31 casos; Griffit sólo encontró dos entre 32 enfermos por él estudiados. Kocher en su trabajo publicado en 1902, entre un enorme número de casos por él observados, sólo cita 2 con glucosuria. Parisot (170) en sus investigaciones sólo encontró 46 casos.

Bolot cita un caso de glucosuria observada en un individuo con bocio y Bar (171) nos habla de otra observación en una mujer con la misma afección.

Bar llama la atención sobre la relación que puede existir entre la glucosuria y los trastornos secretorios del cuerpo tiroides en las mujeres en cinta, considerando que no se trata de una simple coincidencia, sino, que la glucosuria es producida por una verdadera hiperfunción de la glándula tiroidea, pues es sabido que en aquel estado todas las glándulas endócrinas adquieren un mayor funcionamiento.

Parisot ha estudiado la capacidad de asimilación para los hidratos de carbono en 8 enfermos

de Bassedow, no pudiendo sacar conclusiones definitivas por la inconstancia de los resultados.

Según Eppinger y Hess la inconstancia de la glucosuria en el hipertiroidismo no es un hecho que obedece al capricho, sino que depende del tipo de enfermedad a que pertenece el sujeto. Si es un vagotónico, es decir, en el que predomina la exaltación del vago y es poca o nula la excitación del simpático, la glucosuria alimenticia será negativa. Si por el contrario se trata de un caso simpáticotónico o sea con hipertonía del simpático, la prueba será positiva.

Haciendo sujetos hipertiroideos, por ingestión de comprimidos tiroideos, ya sea con una finalidad experimental o terapéutica, se ha observado también la glucemia.

Esto fué lo que observó Béclere en un mixedematoso que había tomado en 11 días noventa y dos gramos de tiroides. Lorand ha visto en un caso de acromegalia sin glucosuria, aparecer esta última después de un tratamiento tiroideano y que sólo aparecía en los casos de enfermedad de Pierre Marie, cuando conjuntamente existen síntomas de hipertiroidismo, faltando en cambio en los casos de acromegalia que iban acompañados de mixedema.

Dale James ha observado una glucemia que

se prolongó por más de una semana en un enfermo tratado con comprimidos tiroideos.

Notthaft ([172]) ha estudiado un caso muy interesante de bocio-exoftálmico causado por ingestión exagerada de tiroidina y que presentaba una glucosuria muy manifiesta, desapareciendo ésta a los quince días de haberse suspendido la medicación tiroidea.

Sin embargo, algunos autores llaman la atención sobre estos hechos, basados en que a pesar del enorme número de enfermos que ingieren preparados tiroideos, las glucosurias que aparecen son muy escasas. Así vemos que Strauss en 15 sujetos que habían tomado medicación tiroidea durante 25 días, sólo en 3 de ellos aparece glucosuria. Stabel ([173]) en 35 enfermos observados por él, solamente en uno encontró azúcar en la orina.

Becker ([174]), en 362 casos tratados, no encontró uno solo con glucosuria y Marañón tampoco en 400 enfermos tratados con tiroidina.

Es necesario, por lo tanto, admitir en la patogenia de esta glucosuria, además de la acción de la tiroides, la intervención de causas particulares favorecedoras de dicho fenómeno que se encuentran, sobre todo, en ciertos trastornos de la

nutrición y ante todo el factor individual de predisposición a la glucosuria.

Según algunos autores, este factor individual sería una insuficiencia del páncreas, llegando algunos de éstos como Falta, Newburg y Nobel, a declarar de una manera terminante, que la tiroidina sólo produce glucosuria en los diabéticos.

Pero si bien es cierto que la glucosuria espontánea no es común, en cambio encontramos la provocada en todos los casos, habiendo una verdadera disminución del límite de asimilación para los hidratos de carbono.

Como argumento decisivo para probar la acción de la tiroides en el metabolismo hidrocarbonado, cito las experiencias de Marie Parhon ([175]). Esta experimentadora ha estudiado la acción de la tiroides sobre el glucógeno hepático y muscular. Con este fin, daba a conejos durante un determinado tiempo comprimidos tiroideos, dosando el glucógeno del hígado antes y después del tratamiento. Los dos dosajes arrojan una diferencia bastante acentuada, haciéndonos ver que el glucógeno hepático disminuye en una proporción elevada, mientras que el muscular lo hace muy poco.

Se debe admitir, que la tiroides estimula la

función glucogénica del hígado o en otros términos, que en el hipertiroidismo espontáneo o el producido por el tratamiento tiroideo, la transformación del glucógeno en glucosa está aumentada, de donde la hiperglucemia y la glucosuria.

De más está decir, que en todos los casos citados anteriormente, como lo ha probado Hirsch, antes de producirse la glucosuria aparece la hiperglucemia.

Como contraprueba de las conclusiones anteriores, veamos cómo se comportan los hidratos de carbono en los sujetos que presentan un hipofuncionalismo tiroideo. Se puede decir en regla general, que el poder de asimilación del azúcar en los mixedematosos es superior al normal.

Esto se desprende de los trabajos de Eppinger, Falta y Rudinger, que afirman que siempre que se haga la extirpación pura de la tiroides no aparece jamás glucosuria y la ingestión de fuertes dosis de azúcar no la hace aparecer.

Sin embargo, otros autores llegan a conclusiones opuestas. Esta disparidad de opiniones se puede explicar teniendo en cuenta que en los efectos producidos por la extirpación del cuerpo tiroides de los animales, entran en juego también las funciones de las glándulas paratiroideas

que parecen intervenir en el metabolismo de los hidratos de carbono de una manera distinta que la tiroides.

Falkenberger en 11 perros por él operados y en los que hubo glucosuria, aparecieron ataques de tetania, siendo esto último un síntoma paratireoprivo, mientras que no se presentó nunca en los tireoprivos solamente. Hirsch obtuvo idénticos resultados en 14 perros operados en que apareció la glucosuria con la tetania.

En otro capítulo veremos que en los animales paratireoprivos se encuentra, tanto en la sangre como en la orina mayor cantidad de guanidina y metilguanidina, substancia que aislada e inyectada luego a animales produce idénticos síntomas que la ablación de dichas glándulas, es decir, la tetania, con la aparición de una hipoglucemia, aunque no muy neta.

Otros autores como Hirsch, Eppinger, Falta y Rudinger (176), Pan (177), etc., demostraron que el límite para la asimilación de la glucosa, administrada por vía bucal o subcutánea, desciende en perros tireoparatiroidectomizados.

Por otra parte, Underhill y Hilditch (178) observaron, que cuando la tiroides y todas las paratiroides adyacentes son extirpadas en los perros, el límite de asimilación para el azúcar dis-

minuye. Estos autores consideran que el mecanismo tiroideo-paratiroideo está en íntima conexión con el metabolismo hidrocarbonado y que las paratiroides son los más activos agentes en esta conexión.

Underhill y Blatherwich encontraron que durante el tétano, después de la tireoparatiroidectomía, el glucógeno desaparece enteramente del individuo, y que el contenido de azúcar en la sangre, era marcadamente bajo.

Ellos atribuyen este fenómeno a la ausencia del tejido paratiroideo, desde que esta acción puede únicamente observarse después de la completa paratiroidectomía y no cuando la extracción de la tiroides deja las paratiroides intactas.

Underhill y Blatherwick demostraron también que esta hipoglucemia, puede ser reducida a lo normal temporariamente, y el tétano abolido por cierto tiempo, por medio de una inyección de lactato de calcio.

Por lo tanto, se puede decir que en estos casos la disminución de la tolerancia para los hidratos de carbono está ligada a la insuficiencia paratiroidea y no a la insuficiencia tiroidea.

Esto lo confirma el hecho de que en los mixedematosos, en los que sólo la tiroides está lesionada, es constante la elevación del límite de

asimilación de los azúcares, y así se ve que aún con 200 y 500 gramos de glucosa no aparece la glucosuria.

Sin embargo, exísten casos de mixedematosos en los que la glucosuria aparece con cantidades pequeñas de azúcar. Parisot (179) cita varios; un mixedematoso infantil en que la glucosuria aparece con la ingestión de 45 gramos de glucosa; otro operado hacía 15 años de bocio y presentando síntomas de insuficiencia tiroidea operatoria muy neta, se producía el mismo fenómeno con 20 gramos de azúcar.

Garnier y Lebret publican otro caso de mixedematoso, en que la glucosuria aparecía con la ingestión de 125 gramos de jarabe de azúcar. En todos estos casos la medicación tiroidea hacía desaparecer la glucosuria y elevaba el límite de tolerancia para los hidratos de carbono, porque las cantidades de azúcar que antes se dieron, ya no hacían aparecer la glucosuria.

Como vemos, los hechos son contradictorios, apareciendo tanto en los hipertiroideos o en los sujetos con hipofunción tiroidea la glucosuria con pequeñas cantidades de azúcar.

Parisot, dice que es posible dar una interpretación a estos hechos contradictorios examinando el riñón, el intestino y el hígado, obser-

vándose que casi siempre, se encuentra una insuficiencia notable en el funcionamiento de algunos de dichos órganos.

Es lo que él ha encontrado en los enfermos con hipofuncionamiento tiroideo que ha estudiado. Esta insuficiencia funcional no es debida a una verdadera lesión de los órganos, pues desaparece bajo la influencia del tratamiento tiroideo.

Estas nociones son muy importantes para explicar la contradicción de la glucosuria observada en los mixedematosos, dado que la insuficiencia funcional de uno de esos órganos, del hígado por ejemplo, es suficiente para explicar la glucosuria.

«Los trastornos funcionales viscerales secundarios a la insuficiencia tiroidea, pueden ser más o menos marcados según los casos y pueden localizarse en ciertos órganos que intervienen de una manera más directa en el metabolismo de las materias azucaradas. Todas estas diferentes modalidades en la extensión y en el grado de las lesiones funcionales de las diversas vísceras de los mixedematosos, son capaces de explicar las variaciones de la capacidad de asimilación del azúcar; la existencia de un poder glucofijador normal en los unos, de glucosuria alimen-

ticia en los otros, de glucosuria espontánea en los de más allá» (Parisot).

Del estudio de lo que antecede, vemos que sólo la experimentación con su delimitación precisa de los órganos destruídos o separados del sujeto en experiencia, nos prueba que la insuficiencia funcional del cuerpo tiroideo aumenta el límite de asimilación para los hidratos de carbono.

5°—*Glucemias de origen genital*

La intervención de las glándulas genitales en el metabolismo hidrocarbonado es un punto casi completamente inexplorado. Para algunos autores la función endócrina de las glándulas genitales tendría una acción indudable sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, aumentando la proporción de la glucosa en la sangre y provocando la aparición de la glucosuria.

Un hecho que llama la atención, si se lo examina desde este punto de vista, es la frecuencia con que se observa la diabetes en las mujeres en la edad de la menopausa. Y así von Noorden, menciona la edad de 50 años, como la época en que más frecuentemente se observa la diabetes.

En la estadística publicada por R. Lépine, que es un resumen de la alemana, inglesa y francesa, se observa que entre los 40 y los 60 años hay el mayor número de diabéticos. Dalche (180) insiste en la frecuencia con que la diabetes aparece en la edad de la menopausa, dando por primera vez importancia a la insuficiencia ovárica en los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono.

La experimentación, por otra parte, nos habla en favor de este nuevo concepto de la intervención de la secreción genital en la glucogénesis. Stolper ha observado que en animales castrados desde hacía varias semanas, y a los que se les había hecho ingerir 25 grs. de glucosa durante 3 días, aparecía una glucosuria neta, mientras que en los testigos, no castrados, la prueba daba resultado negativo.

Marañón ha observado en mujeres, a las que se les había efectuado la doble ovariectomía, la glucosuria espontánea, como también, el descenso del límite de asimilación de los azúcares.

Otros autores han experimentado en animales castrados la reacción a la adrenalina, viendo que produce una glucemia mucho más elevada.

Adler (181) ha visto que a las mujeres cas-

tradas que se les inyectaba 0.2 a 0.3 gramos de la solución de adrenalina al milésimo, presentaban poliuria y glucosuria; se sabe que dicha cantidad de adrenalina es insuficiente para producir los mismos efectos en una persona sana. Guggenheimer (182) en un caso de eunucoidismo, es decir, de aplasia congénita de los órganos genitales, encontró mayor cantidad de azúcar en la sangre.

De todo ésto, se puede deducir que la insuficiencia genital determina en el organismo un descenso del límite de asimilación de los hidratos de carbono con tendencia manifiesta a la glucosuria, obrando la hormona genital, en el mismo sentido que la del páncreas y la de las glándulas paratiroideas y en opuesto sentido que la de las suprarrenales, tiroides e hipófisis.

Parisot (183) ha hecho una serie de observaciones que si bien, él al interpretarlas lo llevan a conclusiones en apariencia contrarias al concepto que hoy se tiene de la acción de las glándulas genitales, para el problema que nos ocupa no dejan de tener un valor demostrativo. Este autor, en un buen número de diabéticos ha observado manifiestos trastornos de las glándulas genitales, caracterizados generalmente por la impotencia en el hombre, la dismenorrea, la meno-

pausa precoz y la esterilidad en las mujeres. Haciendo el estudio anátomo-patológico de los casos que fueron a la mesa de autopsia, encuentra lesiones muy interesantes. El testículo está lesionado en sus elementos principales, las células intersticiales; éstas han disminuído de número, son pequeñas y toman mal las substancias colorantes, presentándose en un verdadero estado de involución. En los ovarios también encuentran lesiones análogas.

Experimentalmente haciendo diabético un perro, ha realizado las mismas observaciones, constatando siempre idénticas lesiones.

Para Parisot, las lesiones de los órganos genitales, serían producidas por los trastornos que origina en el organismo la diabetes. Pero se me ocurre a mí hacer esta pregunta: ¿No estarían ya lesionadas las glándulas genitales cuando aparecieron los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono? Se puede lógicamente pensar, que esas lesiones, o bien no eran lo suficiente intensas aún para que se hicieran notar o bien notándose pasaron desapercibidas en individuos poco observadores.

Veamos ahora, cómo puede obrar la secreción genital sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Fuera de toda duda, no es una

acción directa como la que ejerce el páncreas, pues la castración no produce inmediatamente alteraciones de la glucemia, sino recién al cabo de algún tiempo (por lo menos dos meses). Por otra parte, no siempre después de la castración aparece la hiperglucemia, sino que simplemente se rebaja el límite de tolerancia para los hidratos de carbono, es decir, predisponiendo al sujeto a la producción de la glucosuria.

Tenemos que pensar, por lo tanto, que lo que se produce al faltar la secreción genital, son ciertas modificaciones en el organismo, de las que a su vez depende directamente la estabilidad del equilibrio hidrocarbonado. Son probablemente reacciones glandulares, alteraciones en otros órganos endócrinos que compensan la insuficiencia genital. Nosotros sabemos que la época del decaimiento de las funciones genitales, las glándulas suprarrenales se hipertrofian, lo que explicaría muchos de los síntomas que en esa época se presentan. Lo que hay en realidad es una hiperplasia de las glándulas suprarrenales que, como ya hemos dicho, produce siempre trastornos de la glucogénesis. Por lo demás, ésto se ha estudiado ya experimentalmente con los mismos resultados.

También debemos tener en cuenta, que en

los castrados se observa una hiperplasia de la hipófisis (Tandler, Kolde, etc.), que agrega otro factor más para la producción de la glucemia. Del lado del cuerpo tiroides también tenemos signos de hiperfunción, siendo ésto, otra circunstancia favorable a la glucemia.

En resumen, podemos decir que la insuficiencia genital produce una verdadera crisis endócrina que origina un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono con aumento del tenor de glucosa en la sangre y la aparición de la misma substancia en la orina.

Otras glucemias de origen glandular

Además de estas glucemias de origen glandular más o menos perfectamente conocidas, existen otras, que por no haber sido hasta el presente experimentalmente bien estudiadas y por carecer de datos clínicos que pudieran ilustrarnos al respecto, no nos detenemos en su estudio. Estas son las glucemias de origen peritoneal, salivar y carotídea.

Damos a continuación un cuadro sinóptico, que extraemos de Marañón, y que nos da una idea de conjunto de todo lo que acabamos de decir.

I.—*Estados glandulares que favorecen o producen la hiperglucemia y la glucosuria*

Hiperfunción suprarrenal	Espontánea	Síndrome suprarreno-vascular. Hiperadrenalinemia transitoria de origen nervioso, emocional, tóxico
	Experimental	Inyección de adrenalina.
Hiperfunción tiroidea	Espontánea	Enfermedad de Basedow y demás formas de hipertirodismo. — Hipertirodismo transitorio emocional.
	Experimental	Inyección de extracto tiroideo. Tiroidismo terapéutico.
Hiperfunción hipofisaria	Espontánea	Acromegalia, gigantismo.
	Experimental	Inyección de extracto hipofisario.
Hipofunción pancreática	Espontánea	Diabetes por lesión pancreática.
	Experimental	Extirpación total del páncreas.
Hipofunción genital	Espontánea	Menopausia.
	Experimental	Castración.
Hipofunción paratiroidea	Espontánea	Tetania.
	Experimental	Extirpación de los paratiroides.

II.—*Estados glandulares que dificultan o impiden la hiperglucemia y la glucosuria*

Hipofunción suprarrenal	Espontánea	Enfermedad de Addison.
	Experimental	Extirpación de las suprarrenales.
Hipofunción tiroidea	Espontánea	Mixedema.
	Experimental	Extirpación del tiroides.
Hipofunción hipofisaria	Espontánea	Síndrome de Frœlich.
	Experimental	Extirpación de la hipófisis.
Hiperfunción pancreática	Espontánea	?
	Experimental	Inyección de extracto de páncreas que dificulta la glucosuria adrenalínica.
Hiperfunción genital	Espontánea	Rareza de la glucosuria en la época del vigor sexual.
	Experimental	?
Hiperfunción paratiroidea		?

CAPITULO VII

Glucemias de origen anestésico

Desde hace mucho tiempo los autores habían notado la presencia de la glucosa en la orina de los operados a los que se les había anestesiado, y aunque este fenómeno no aparecía de una manera constante, pensaron que sería producido por los anestésicos. Investigando luego la proporción de la glucosa en la sangre de sujetos que habían sufrido una anestesia o de animales anestesiados experimentalmente, notaron que aquella aumentaba siempre con algunos anestésicos como el cloroformo, éter, cloral, etc., y disminuía con otros.

En 1904, Hawk (184) llama la atención sobre la glucosuria que se observa en los perros después de la anestesia con éter. Seelig (185), un año después, hace la misma observación. Otros autores también llegan a la conclusión de que los

anestésicos modifican de una manera más o menos apreciable el tenor de glucosa de la sangre, pero hacen notar el hecho de que el animal anestesiado, no se encuentra en condiciones fisiológicas.

Pasaremos en revista los principales trabajos que han caído en nuestras manos sobre la acción de los anestésicos en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Ross y Mc Guigan (186) publican en 1915 un extenso y bien documentado trabajo sobre la acción del éter en los conejos, sometidos durante 8 días a distinta dieta; a uno lo tiene con carne pura, a otros con una dieta mixta formada de carne y 100 o 200 gramos de galleta y luego previa extracción de una muestra de sangre los anestesian con éter durante 15, 60 y 120 minutos. Los resultados que han obtenido estos autores se expresan en el siguiente cuadro que extraemos de su trabajo:

Perros con dieta mixta

Nº del perro	Duración de la anestesia.—Glucosa o/o				Media hora despues de suspendida la anestesia
	Antes	15'	60'	120'	
1	0.082	0.114	0.093	0.080	0.088
2	0.076	0.109	0.172	0.179	0.109
3	0.058	0.114	0.106	0.138	0.224
5	0.085	0.128	0.106	0.138	0.170
6	0.076	0.110	0.123	0.157	0.109
8	0.079	0.119	0.106	0.167	0.134
9	0.055	0 077	0.138	0.130	0.122
10	0.085	0.109	0.118	0.116	0.126
11	0.082	0.156	0.164	—	—
12	0.072	0.137	0.139	0.128	0.169

Perros con dieta de carne pura

1	0.153	0.200	0.214	0.221	0.205
2	0.081	0.163	0.163	0.175	0.203
4	0.127	0.160	0.274	0.300	0.357
5	0.091	0.109	0.153	0.179	0.185
6	0.048	0.103	0.114	0.196	0.185
7	0.082	0.062	0.127	—	—
8	0.056	0.117	0 124	0.118	0.124
13	0 057	0.085	0.091	0.099	0.090
14	0.081	0 099	0.067	0.092	—
15	0.064	0.093	0.169	—	—

Como vemos, el aumento de la glucosa en la sangre después de la anestesia por éter es muy evidente, siendo más notable aún, en los perros alimentados con dieta de carne exclusiva que los alimentados con dieta mixta. Seelig sólo prolongando la anestesia con éter durante varias horas, ha observado hiperglucemia y glucosuria.

Las teorías para explicar esta hiperglucemia y glucosuria son varias, presentando cada una de ellas un cierto número de partidarios. Shaffer opina que sería debido a la asfixia que se produce durante la anestesia, pero es bien sabido que la asfixia nunca va seguida de glucosuria; por otra parte, el hecho de que la cantidad de glucosa aumenta aún, durante algún tiempo después de suspendida la anestesia, habla en contra de la asfixia, como causa productora de la hiperglucemia. Y si damos anestesia con aire el aumento también se produce, lo que constituye un argumento serio en contra de dicha teoría. Pero si la teoría de Verworn puede sostenerse, según la cual la anestesia es esencialmente una asfixia, la validez de las conclusiones anteriores es dudosa.

Algunos autores (Araki [187], Grube, etc.), opinan que la aparición de la glucosuria, sería debida al descenso de la temperatura producido por el anestésico, pero, como aún dicho fenómeno se produce cuando la temperatura del cuerpo es sostenida artificialmente, esa teoría carece de valor. Otros creen que sería debido a una excitación producida por el anestésico; a la acción específica del mismo o a ambas cosas a la vez. Claudio Bernard [188] estudió en 1855 esta

cuestión, estableciendo que la intoxicación clorofórmica aumentaba la glucosa en la sangre, debido a una sobreactividad del hígado, bajo una acción nerviosa, que puede tener su origen en la excitación producida al nivel del pulmón por los vapores clorofórmicos.

Y esta excitación no actuaría sobre las cápsulas suprarrenales, produciendo un hiperfuncionamiento de las mismas y la hiperglucemia adrenalínica consecutiva, como pretendieron algunos autores, pues Stewart y Rogoff (189) han probado que la hiperglucemia por el éter, se produce lo mismo en gatos, a los que les habían destruído una cápsula suprarrenal y seccionado las conexiones nerviosas de la otra.

Pavy y Godden, basados en la disminución y desaparición luego de la glucosuria de los gatos cloroformados, por las inyecciones intravenosas de carbonato de sodio, creen que las inhalaciones de dicho anestésico producen en el organismo un estado de acidez, que favorece una anormal conversión del glucógeno en glucosa y de donde la hiperglucemia y glucosuria. Pero ese estado especial de acidez producido por las inhalaciones clorofórmicas, no se ha podido probar.

Seegen, por el contrario, cree que la narcotización disminuye la formación de azúcar en el

hígado, porque después de una serie de dosajes hechos en sangre de la vena suprahepática y de la vena porta, que le probaron la existencia de una menor cantidad de azúcar en la de esta última que en la de la primera, pero como, por otra parte, el cloroformo aumenta la glucosa de la sangre de la carótida, creyó que los anestésicos, del mismo modo que el curare, disminuyen la destrucción del azúcar.

Sin embargo, las conclusiones de Seegen, han sido refutadas por Zuntz y su discípulo Mosse.

Garnier y Lambert (190), para dilucidar este punto, hacen las siguientes experiencias:

A un perro de 21 kilos, curarizado a límite y con respiración artificial, se le hace una toma de sangre en la carótida izquierda; media hora después se hace otra toma en la suprahepática y luego se le extrae un trozo de lóbulo de hígado previamente ligado. El animal es cloroformizado durante media hora; después se hace otra toma de sangre de la carótida primitiva y de la suprahepática. Se le extirpa el hígado, volviendo a dosar su glucógeno. Los resultados que se obtienen son los siguientes:

Hígado

Glucógeno antes del cloroformo	2.70 %
„ después del cloroformo.	0,8055 „
Glucosa antes del cloroformo	0,202 „
„ después del cloroformo	0.492 „

Sangre

	Carótida	Suprahepática
Glucosa antes del cloroformo . .	0,0877 %	0,1910 %
„ después del cloroformo .	0,2046 „	0,1920 „

Como se ve, hay una disminución notable del glucógeno hepático, un aumento de la glucosa del mismo y al mismo tiempo una elevación de la proporción de la glucosa, tanto en la sangre carotídea como en la de la suprahepática. Repite en otro perro de 16 kilos las mismas operaciones anteriormente indicadas, obteniendo idénticos resultados y que a continuación exponemos:

Hígado

Glucógeno antes del cloroformo	0,9215 %
„ después del cloroformo	0,0475 „
Glucosa antes del cloroformo	0,184 „
„ después del cloroformo.	0,226 „

Sangre

	Carótida	Suprahepática
Glucosa antes del cloroformo . .	0,099 %	0,133 %
„ después del cloroformo .	0,115 „	0,187 „

Repiten los dosajes en la sangre arterial de otros perros, tomando dos muestras de sangre antes de dar el anestésico, para notar las variaciones que fisiológicamente pudiera acusar el animal en experiencia. En la muestra de sangre que toman después de la acción del anestésico, encuentran siempre el tenor de glucosa más elevado.

Primer perro de 7.800 kilogramos, media hora de anestesia:

Primera toma	0,0735 %
Segunda toma, media hora después	0,0754 „
Tercera toma, después de la anestesia . . .	0.2121 „

Segundo perro de 8.500 kilogramos, media hora de anestesia:

Primera toma.	0,0737 %
Segunda toma, media hora después	0,1123 „
Tercera toma, después de la anestesia. . . .	0,1875 „

Separando el hígado por ligadura de su íleo, el aumento de la glucemia post-anestésica no se produce.

Perro de 7.500 kilogramos, curarizado a límite, respiración artificial:

Primera toma.	0,0575 %
Segunda toma, después de la ligadura. . . .	0.0498 „
Tercera toma, después de ½ hora de la anestesia	0,0477 „

Muchos autores han obtenido los mismos resultados.

Lo que antecede prueba que si hubiera, como dijo Seegen, disminución de la destrucción del azúcar por la influencia del cloroformo, esta disminución es insuficiente para compensar la abolición del aporte de azúcar determinada por la separación del hígado. Después de una serie de experiencias, que no detallo por conocidas y por estar fuera de lugar, observando la influencia del cloroformo sobre la destrucción del glucógeno hepático y sobre el tenor de glucosa en la sangre de las venas suprahepáticas, llegan a la conclusión de que las inhalaciones clorofórmicas aumentan la cantidad de la glucosa a la vez en la sangre arterial y en la sangre venosa de las suprahepáticas, al mismo tiempo que disminuyen el glucógeno del hígado.

Parece que estos fenómenos son debidos a una verdadera intoxicación y no a causas accesorias como la pérdida de sangre, la intervención quirúrgica o los movimientos del animal. Porque operando en animales voluminosos y no tomando sino la cantidad estrictamente necesaria de sangre, se elimina la causa de error debida a la sangría.

En cuanto a los movimientos efectuados por

el animal en el comienzo de la cloroformización, podría pensarse, que el mayor consumo de glucosa causada por ellos, determinaría una hiperformación de glucosa por el hígado. «Pero los resultados son del mismo orden en los animales que están muy agitados en el momento de su contención, que en los que han estado calmados».

Morfina—Empleando la morfina como anestésico local, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Ya en 1874, Von Mehring encontró en la orina de individuos intoxicados por la morfina, substancias reductoras y fermentescibles. Luggatto (191) encontró glucosuria en varios morfinómanos.

Lépine (192) comprueba en los perros, a los que se les inyecta dosis de 1 centígr. de clorhidrato de morfina, una hiperglucemia temporaria y la orina fuertemente reductora.

A pesar de lo ya dicho, Baudouin (193), en su tesis inaugural, afirma que la morfina produce una hipoglucemia y cita el caso siguiente:

A un perro de 8 kilos y que tiene 1.35 por mil de glucosa en la sangre, se le inyectan 20 centígramos de morfina en el peritoneo. A los

45 minutos la glucosa ha disminuído a 0.45 por mil y a la hora y cuarto tiene 1.20 por mil.

Pero las experiencias efectuadas por Ross (194), están en pugna con el resultado obtenido por Baudouin y en favor de la de los otros autores; la morfina aumenta el tenor de glucosa en la sangre.

Este autor hace las experiencias en perros adultos, a los que inyecta 0.25 c.c. de una solución al 4 por ciento de clorhidrato de morfina por kilo de peso, es decir, 0.01 gr. de morfina. Tomando muestras de sangre, media hora antes de la inyección y de media en media hora después tres tomas más, obtiene los resultados siguientes:

Perro	Peso	Cantidad de morfina en gramos	Glucosa por 100			
			Antes	1|2 hora después	3.4 de hora después	1 1|2 hora después
1	10	0.10	0.090	0.109	0.120	0.102
2	11	0.11	0.130	0.180	0.154	0.178
3	10	0.10	0.137	0.226	0.220	0.233
4	11	0.11	0.142	0.171	0.181	0.162
5	10	0.10	0.154	0.184	0.146	0.255
6	16	0.16	0.121	0.263	0.276	0.247
7	10	0.10	0.127	0.166	0.180	0.206
8	10	0.10	0.082	0.142	0.184	0.248
9	16	0.16	0.111	0.275	0.331	0.307
10	10	0.10	0.115	0.209	0.207	0.191
11	15	0.15	0.106	0.146	0.164	0.175
Término medio...			0.1186	0.1883	0.1966	0.2095

De la observación de estos once casos se

deduce que la morfina produce un aumento de la glucosa en la sangre, habiendo algunos casos como el n°. 6 y 9, en que la cantidad de glucosa en la sangre, media hora después de la inyección, pasa del doble de la que tenía antes de la inyección.

Nosotros hemos realizado algunas experiencias sobre conejos, a los que les hemos inyectado distintas cantidades de morfina, obteniendo siempre un marcado aumento de la glucemia, que seguía aumentando aún después de dos horas de efectuada la inyección. Las muestras de sangre fueron tomadas en la vena marginal de la oreja. Los resultados que obtuvimos son los siguientes:

Conejo Núm.	Peso	Cantidad inyectada en gramos	Glucosa por 1000			
			Antes	3/4 de hora después	1 3/4 de h. después	2 horas después
541	1.480	0.01	1.36	2.00	2.55	2.95
170	1.500	0.01	1.80	2.14	2.72	2.98
448	1.520	0.02	1.28	2.00	2.58	2.85
569	1.490	0.015	1.30	2.00	2.45	2.70
725	1.500	0.02	1.20	2.05	2.70	3.00

En todos los casos ha habido un franco aumento del tenor de glucosa en la sangre, siendo mayor cuando la cantidad inyectada también lo era.

Ross, realiza otras experiencias en las que

inyecta la morfina y media hora después anestesia los animales con éter, y mientras dura la anestesia saca dos muestras de sangre a los 15 minutos y a la hora de comenzada aquélla, obteniendo los resultados que reune en el cuadro que va a continuación:

Perro	Peso	Cantidad de morfina	Glucosa por 100		
			1/2 h. después de la morfina	15' después del eter	1 h. después de eter
1	10	0.10	0.145	0.162	0.176
1	10	0.10	0.220	0.230	0.265
2	10	0.10	0.168	0.222	0.213
2	10	0.10	0.168	0.212	0.230
3	8	0.08	0.224	0.252	0.244
4	10	0.10	0.165	0.192	0.205
4	10	0.10	0.140	0.190	0.229
5	8	0.08	0.118	0.137	0.155
6	9	0.09	0.160	0.185	0.162
7	8	0.08	0.236	0.263	—
8	8	0.08	0.154	0.206	0.206
Término medio.....			0.1725	0.2046	0.2085

Si comparamos ambos cuadros, el último con el anterior, vemos que el aumento producido por la acción del éter, es apenas a los 45 minutos de efectuada la inyección de morfina, y 15 de duración del éter, es de 0.0080 por ciento. Pero es interesante observar que por la acción de la morfina sola, a la hora y media de efectuada la inyección, se obtiene como término medio 0.2095 por ciento de glucosa; con el mismo intervalo de tiempo, pero más una hora de anestesia con éter

sólo se obtiene como término medio 0.2085 por ciento de glucosa en la sangre.

Adler (195) afirma que la glucosuria post-morfínica en el hombre es muy raro, pero este autor no nos habla del tenor de glucosa en la sangre, en el que seguramente se producen variaciones.

Respecto a su patogenia, no tenemos hasta el presente, más que hipótesis.

Para Araki, la hiperglucemia y glucosuria morfínica sería producida por una disminución del oxígeno en la economía, pero esta teoría no ha sido aceptada.

Para Lépine, el primer efecto de la morfina sería estimular la glucogenia hepática; así es que esta substancia que inhibe el sistema nervioso central, excita el fermento glucolítico del hígado, lo que justificaría el empleo del opio en la diabetes.

Pero de todas maneras, la hiperglucemia morfínica no es de gran duración y algunas horas después se observa una hipoglucemia.

Veamos ahora el efecto de los anestésicos en el hombre. Epstein y Aschner (196), han efectuado una serie de observaciones empleando distintos anestésicos y colocándose al abrigo de toda causa de error.

Han elegido enfermos internados en hospitales y que tenían que sufrir intervenciones quirúrgicas, porque, como ellos mismos dicen, deben estar varias horas, de doce a veinte por lo menos, sin alimento antes de la intervención, alejándose así el factor alimentación, que podría influir en los resultados obtenidos. Por otra parte, para ponerse a cubierto de todas las causas que pudieran viciar sus conclusiones, hacen una serie de dosajes en individuos de distinto sexo, distintas edades y distintos estados psíquicos, no notando mayores variaciones.

Las muestras de sangre, las toman en el instante de comenzar la anestesia, inmediatamente de concluída ésta y 24 o 48 horas después. El cuadro que va a continuación reune los casos observados por ellos.

N.o	Edad	Sexo	Anestésico	Duración	Glucosa por 100			Observaciones
					Antes	Después	24 horas después	
6	19 años	Hombre	Gas y eter	25'	0.146	0.176	0.120	Febril, no preparado, apendicectomía.
29	19 »	»	»	31'	0.133	0.129	0.097	Apendicectomía.
65	49 »	»	Anest. local	22'	0.120	0.113	0.128	Nefrítico, cardiaco, cistotomia.
67	30 »	»	Gas y eter	32'	0.113	0.114	0.094	Hidrocéfalo, tumor del cerebro. Punción del cuerpo calloso.
45	45 »	Mujer	»	83'	0.149	0.284	0.233	Obesa. Menopáusica hace 2 años. Colecistectomía.
7	18 »	»	»	—	0.149	0.133	0.088	Delgada, menstrua. Apendicectomía.
26	36 »	»	»	43'	0.126	0.130	0.103	Cardíaca. Amputación.
33	47 »	»	»	53'	0.113	0.149	0.093	Obesa, menopáusica hace 2 años. Adherencias post-operatorias.
40	60 »	»	»	55'	0.118	0.232	0.200	Obesa, P. A. 180 Mucha hemorragia. Glucosuria post-operatoria.
52	24 »	»	»	23'	0.120	0.147	—	Curetaje.
60	45 »	»	»	64'	0.125	0.213	0.125	Albúmina, obesa, colecistectomía.
39	32 »	»	»	53'	0.117	0.113	0.073	Menorragia. Uretroplastia.

Los resultados no son todo lo uniformes que la experimentación daba derecho a esperar. Pero es que aquí tenemos que tener en cuenta otros factores concurrentes, además de la naturaleza y duración de la anestesia; la localización y naturaleza de la operación, el grado de shock, etc.

Esto ya había sido notado en los animales, y Katz y Lichtenstern (197) observaron la influencia de las operaciones, según éstas fueran intra o extraperitoneales, sobre la glucemia. Esto mismo se puede observar también en el hombre.

Oxido nitroso — Empleando como anestésico el óxido nitroso, se obtienen los resultados siguientes:

Caso	Glucosa por 100		Duración	Operación
	Antes	Después		
41	0.085	0.106	4'	
63	0.090	0.117	31'	
64	0.099	0.130	32'	Hidrocele
68	0.097	0.107	25'	Arreglo de pierna fracturada
23	0.078	0.115	13'	Drenaje de un absceso pélvico

Aquí, en cambio, observamos un aumento del tono glucémico en todos los casos, aunque no es muy acentuado.

Eter con óxido nitroso — Los casos observados con esta combinación anestésica, los di-

viden, según la clase de operación efectuada, con los resultados que a continuación detallamos:

N.o	Duración	Glucosa por 100			Diferencia entre antes y después	
		Antes	Después	24 horas		
4	20-30'	0.102	0.140	0.096	37	
7	30-40'	0.090	0.118	0.083	31	
5	40-60'	0.094	0.120	0.093	27	Laparatomías.
9	60-90'	0.097	0.161	0.134	66	
2	de 90'	0.089	0.141	—	61	
1	10 20'	0.084	0.104	0.084	30	
4	20-30'	0.098	0.123	0.083	26	
2	30-40'	0.094	0.131	—	40	Ginecológicas.
5	40-60'	0.105	0.141	0.112	34	
2	60-90'	0.084	0.112	0.103	32	
3	60-90'	0.089	0.154	0.102	73	
1	110'	0.087	0.204	0.096	134	Renales.
2	60-90'	0.091	0.142	0.106	56	Neurológica.
4	20-30'	0.084	0.112	0.109	33	
3	30-40'	0.089	0.123	0.102	21	
2	40-60'	0.102	0.121	0.101	15	Casos varios.
3	60-90'	0.105	0.156	0.101	76	

Con esta asociación de anestésicos también se produce en todos los casos un aumento de la proporción del azúcar en la sangre, llegando en algunos casos, como el n.º. 1 de las operaciones renales, a un aumento de 134 por ciento. Al mismo tiempo, vemos que no hay mayor diferencia entre los resultados obtenidos en las operaciones intraperitoneales que en las que no lo fueron; que los mayores aumentos se producen

cuando la anestesia dura más de una hora, siendo quizás el factor duración, el primordial para el mayor aumento de la glucosa en la sangre.

Epstein, Reiss y Branower (198), llaman la atención sobre el pequeño porcentaje de glucosurias que se observan después de la anestesia, a pesar de la hiperglucemia que se produce; creen que es debido a una alteración de la permeabilidad renal producida por los anestésicos.

Queriendo dichos autores dilucidar este interesante asunto, realizan una serie de observacoines sobre operados, buscando, al mismo tiempo que la proporción de glucosa en la sangre, el estado de permeabilidad renal antes y después de la anestesia. Los casos elegidos fueron aquellos que clínicamente no presentaban lesiones renales. Veinticuatro horas antes de la operación, se les hacía una inyección intramuscular de 6 milígramos de fenolftaleína y se determinaba la hora de aparición y la cantidad eliminada hasta dos horas después. El día de la operación, después de efectuada ésta, se repetía la misma técnica, haciéndose idénticas determinaciones. A continuación transcribimos el cuadro con los resultados:

Caso	Excreción de fenolftaleina en 24 horas antes				Glucosa en la sangre		Excreción de fenolftaleina después de la operación				Orina de 24 horas	Operaciones	Duración
	Aparece	1 hora o|o	2 horas o|o	Total o|o	Antes o|o	Después o|o	Aparece	1 hora o|o	2 horas o|o	Total o|o	Glucosa		
C. P.	13'	37	17	54	0.110	0.172	60'	—	—	26	0	Hernia	54'
I. B.	15'	—	—	78	0.104	0.152	25'	41	20	61	0	Apendicectomía	13'
M. B.	45'	35	14	49	0.142	0.174	20'	15	14	29	0	Ovariotomía	22'
B. R.	40'	34	18	49	0.128	0.204	35'	27	17	44	0	Amputación	23'
M. F.	14'	37	27	64	0.128	0.176	20'	17	5	22	0	Apendicectomía	24'
R. J.	19'	46	18	64	0.112	0.248	23'	16	4	20	0	Amputación	92'
D. N.	14'	28	15	43	0.108	0.220	15'	23	16	39	0	Tumor de colon	14'
V. B.	15'	32	18	50	0.168	0.224	25'	5	33	38	0	Fístula de ano	8'
G. K.	45'	36	22	58	0.106	0.202	40'	21	18	39	0	Hernia	63'
M. C.	20'	50	26	76	0.104	0.164	24'	10	27	37	0	Apendicectomía	17'
M. B.	12'	24	20	44	0.124	0.220	30'	10	2	12	0	Colecistectomía	52'
A. N.	14'	17	15	32	0.184	0.272	30'	8	20	28	0	Prolapso rectal	20'

El examen del cuadro anterior, nos demuestra claramente el aumento de tenor de glucosa en la sangre, habiendo casos, como el J. R., en que la diferencia es de 1.36.

Además, la comparación de los resultados obtenidos con la fenolftaleína antes y después de la anestesia, nos muestra un uniforme retraso en el tiempo de aparición y una constante disminución de la cantidad excretada. De ésto se deduce que hay una disminución de la permeabilidad renal, debido a la cual no siempre aparece la glucosa en la orina, a pesar de producirse un aumento a veces notable en la sangre.

Para concluir podemos decir:

1º Que los anestésicos aumentan el tenor de glucosa en la sangre, siendo el éter y la morfina, los que en mayor proporción la aumentan.

2º Que las alteraciones renales que los anestésicos determinan, hacen que no siempre se encuentre la glucosuria, o que ésta, no esté en relación con la hiperglucemia.

CAPITULO VIII

Las glucemias, las infecciones y la temperatura

En este capítulo reunimos las variaciones producidas, por las infecciones y la temperatura, con la que siempre va ligada, sobre el tenor de azúcar en la sangre.

Hace ya varios años, que Lépine [199], en el artículo «Pneumonía», del Nuevo diccionario de medicina y de cirugía práctica», decía que en muchos neumónicos «La sangre, sacada por medio de ventosas, y tratada por el procedimiento de Claude Bernard, reducía una cantidad de licor de Fehling mayor que la sangre normal». Vale decir, que ya había notado en esos individuos atacados de una afección infecciosa y febril, una hiperglucemia.

Posteriormente, Kaufmann y Charrin [200], tratan de estudiar ésto experimentalmente, e in-

yectan a perros por vía endovenosa de 20 a 50 c.c. de una cultura virulenta de bacilo piociánico. Todos presentaron hipertermia transitoria y una ligera hipoglucemia. Como término medio de sus resultados, damos las cifras siguientes:

Antes.	0,95 o|oo de glucosa
Después de la inyección	0,71 „ „

Sólo en uno de ellos, el menos enfermo, acusó una ligera hiperglucemia.

Roger (201), en el mismo año, estudia experimentalmente, la acción sobre la glucemia de la infección carbunclosa, y encuentra:

Antes.	de 0,70 a 1 gr. o|oo de glucosa
Después.	„ 2,24 „ 2,97 „ „ „

Notando, al mismo tiempo, que desaparece el glucógeno del hígado.

Lépine (202), en 1900, repite las experiencias empleando cultivos de estafilococos dorados, obteniendo resultados variables, como puede verse a continuación.

Perro 1990, 22 kilos, en ayunas:

Antes de la inyección	1,15 o|oo de glucosa
Media hora después de la inyección.	1,48 „ „
1 hora después de la inyección . .	1,68 „ „
2 horas después de la inyección . .	3,77 „ „

La temperatura subió un grado. El animal murió.

Pero 1988, 11 kilos, en ayunas:

Antes de la inyección	1,18	o|oo	de glucosa
¼ de hora después de la inyección .	1.55	„	„
½ hora después de la inyección . .	1,50	„	„
1 ½ hora después de la inyección .	1,30	„	„

La temperatura poco modificada. El animal sobrevivió.

Perro 1991, 18 kilos:

Antes de la inyección	1.20	o|oo	de glucosa
25 minutos después de la inyección .	1,40	„	„
45 „ „ „ „ .	1,30	„	„
1 ½ hora „ „ „ .	1,06	„	„
2 horas „ „ „ .	1,00	„	„

Perro 1992, 19 kilos:

Antes de la inyección	1,02	o|oo	de glucosa
12 minutos después de la inyección .	1,70	„	„
30 „ „ „ „ .	1 28	„	„
1 hora „ „ „ .	1,12	„	„
2 horas „ „ „ .	0,96	„	„

En resumen, sólo el primero que murió acusó una hiperglucemia persistente. En los otros, una ligera hiperglucemia en el primer momento, para hacerse una franca hipoglucemia después.

Lépine y Boulud (203) repiten las mismas

experiencias, empleando bacilos coli, pero dosando tanto el azúcar libre como la combinada (1).

Pero 2826, en ayunas y a las 8 a.m.:

Sangre arterial libre	0,82
„ „ combinada	0,26
Total.	1,08

Se le inyectan 4 colonias de bacilo coli.

9	a. m.:	Temperatura rectal	39°.
10	„	„ „	39°5.
11	„	„ „	39°8.
1	p. m.	„ „	41°3.
1,45	„	„ „	41°2.

Entonces se dosa:

Sangre arterial libre	0,78
„ „ combinada	0.10
Total.	0,88

Después de una hora a 39°:

Sangre arterial libre	0,70
„ „ combinada	0,07
Total.	0,77

Como se ve, hay una disminución del azúcar combinada.

(1) Primeramente estos autores le llamaron al azúcar combinado azúcar virtual. Ya hemos visto esto en el capítulo II.

2,30 p. m.: Temperatura rectal 40°1.
3,35 „ „ „ 39°8.

En este momento:

Sangre arterial libre	1,00
„ „ combinada	0,08
Total	1 08

Después de una hora a 39°:

Sangre arterial libre	0,74
„ „ combinada	0,02
Total	0,76

Sigue disminuyendo el azúcar combinada.

Estos autores llegan a la siguiente conclusión: «Mientras que una hipertermia pura, aunque ella alcance a 41° con tal que sea de corta duración, no modifica sino muy poco el tenor de azúcar de la sangre, mientras que si hay una infección, aunque la hipertermia sea moderada, se produce una perturbación considerable de la glucemia, variable según los casos, a veces una fuerte hiperglucemia, a veces una hipoglucemia, con modificación del azúcar combinada, sea por exceso o por defecto».

Nebelthan ha notado un descenso del azúcar urinario con relación al azoe en animales despancreatomizados y en los que encontró bacilos

tuberculosos; es posible, dice Lépine (204), que este descenso sea correlativo a una disminución de la glucemia. El mismo ha constatado, repitiendo las experiencias, que la glucemia disminuye.

La hiperglucemia ha sido observada por Freund y Marchand (205), en conejos a los que les inyectaban vibriones coléricos, bacilo coli y tripanosomas, obteniendo temperaturas hasta de 41° con 2.05 por mil de glucosa en la sangre.

Con inyección de toxina diftérica, Rosenthal ha obtenido primeramente desaparición del glucógeno hepático sin modificación de la glucemia y luego una fuerte hiperglucemia.

Veamos ahora las experiencias efectuadas por Bierry y Ranc (206), para estudiar la acción de la hipotermia sobre la glucemia.

Se sabe que descendiendo la temperatura de un animal homeotermo (forzando el mecanismo regulador de su temperatura), se consigue el acrecentamiento de la actividad en los intercambios orgánicos. Es un hecho ya conocido, que el enfriamiento en un animal provoca el empobrecimiento del hígado en glucógeno y que aumenta el tono glucémico.

Bierry y Ranc hacen sus experiencias sobre perros bien constituídos (20 a 25 kilos), a los que previamente les toman la temperatura

rectal y les sacan una muestra de sangre; luego los meten en un baño a 8° y 10° con las tres cuartas partes del cuerpo sumergidas en el agua y con la cabeza fuera, para que pueda respirar libremente. Cuando la temperatura rectal del perro ha descendido a 30°, les hacen otra toma de sangre. Después los retiran del baño y los envuelven en una toalla sin secarlos, y cuando ya los perros han vuelto casi a su temperatura normal, les hacen la tercera toma de sangre.

De los resultados de los dosajes efectuados sobre esas tres muestras de sangre tomadas, concluyen que la hipotermia ha determinado en los animales una hiperglucemia que va disminuyendo a medida que los animales vuelven a su temperatura normal.

Tenemos algunas investigaciones clínicas de la glucemia en ciertas afecciones infecciosas.

De Freund y Marchand (207) podemos sacar los siguientes términos medios, pero como se trata de un corto número de observaciones, no tienen mucho valor:

Reumatismo articular agudo	1,30	o/oo	de glucosa
Septicemia	1,29	„	„
Neumonia	1,28	„	„
Escarlatina	1,20	„	„
Fiebre tifoidea	1,09	„	„
Tubeculosis pulmonar	1,07	„	„

Pasemos en revista de una manera detallada, pero sumaria, las enfermedades infecciosas más comunes.

Flemones, etc. — Se han observado en algunos individuos afectos de flemones, glucosurias temporarias que nos hacen pensar que existía un cierto grado de hiperglucemia, que desaparecía con la evacuación del pus. Farmakidis (208) ha observado cuatro casos con ese fenómeno en sujetos con amigdalitis.

Routh (209) otro en un caso de parotiditis.

Lépine piensa que en estos casos, más que una acción directa de la infección como productora de la hiperglucemia, sin duda alguna, se trataría de individuos predispuestos, no jugando la infección más que un papel de causa determinante.

Sin embargo, Becker, en 19 sujetos atacados de flemones diversos y con glucosuria, no observó esta predisposición.

Forunculosis, antrax — Son muy comunes las glucosurias en individuos con forunculosis o antrax. Charest también hace cuestión a saber si esos sujetos son o no, predispuestos a la diabetes. Para algunos autores, Philippeaux y Vulpian, Prevost, Marchal (de Calvi), los sujetos en

que aparece la glucosuria serían diabéticos latentes.

Neumonía — Liefmann y Stern, en 4 sujetos y Hollingen en 13 enfermos de neumonía, han encontrado, ya una glucemia un poco superior a la normal, ya una verdadera hiperglucemia.

Bang en su libre «Der Blutzucker», cita 20 casos, en los que la temperatura en el momento del examen, variaba entre 39 y 40°, oscilando la glucemia entre 1 y 1.90 por mil.

Freund y Marchand, ya hemos visto que dan como término medio 1.28.

Grigaut, Brodin y Rouzaud ([210]), en 5 neumónicos han encontrado:

| | | |

Fiebre tifoidea — Las observaciones hechas hasta el presente son muy pocas y sobre un reducido número de casos, para que nosotros podamos darnos una exacta cuenta de la acción de la fiebre tifoidea sobre la glucemia.

Grigaut, Brodin y Rouzaud encontraron en 2 enfermos, uno al 10° día y el otro al 2° día, 1.40 por mil de glucosa en la sangre. En un tercero, al quinto día y que murió al día siguiente, encontraron 3.26 por mil.

Paludismo — Burdel, en el año 1872, y Verneuil (211) diez años más tarde, hacen notar la presencia en la orina de palúdicos en el momento del acceso, de substancias que reducían las sales de cobre.

Calmette (212), en Tunez, entre 41 soldados palúdicos ha encontrado 5 glucosúricos.

En términos generales se puede aceptar que aparece en un 17 por ciento de los casos no caquécticos y en un 70 por ciento de los caquectizados.

En cuanto a observaciones directas hechas sobre la glucemia, son muy pocas.

Purjesz (213), en un caso de fiebre cuartana, ha encontrado:

Antes del acceso	0,56	o|co	de glucosa
Durante el acceso	0,83	„	„
Después del acceso.	0,56	„	„

Este caso es muy claro y nos demuestra que durante el acceso aumenta el tenor de la glucemia.

Grigaut, Brodin y Rouzaud en pleno acceso, encontraron 1.42 por mil de glucosa en la sangre y dos días antes, sólo habían encontrado 1.04 gr.

Infecciones diversas — Los dosajes de la glucosa en la sangre de individuos afectos de otras enfermedades infecciosas son muy escasos, por no decir nulos.

En casos de rabia es común observar glucosuria. Rabiaux y Nicolas (214), la han observado en conejos rabiosos.

¿Cómo es que se produce esta hiperglucemia en las enfermedades infecciosas y febriles? La experimentación nos prueba que tanto la infección como la hipertermia no juegan sino un papel mínimo.

«Contentarse con decir que la hiperglucemia es debida a la infección, sería satisfacerse con una palabra», dice Lépine (215).

Durante la hipertermia en el organismo se destruye más albúmina que al estado normal, y por lo tanto, en esta mayor destrucción tenemos una fuente de azúcar.

Ahora bien, ¿esta destrucción es debida a la acción de las toxinas sobre los tejidos? Parece que fuera producida especialmente por la excitación de los centros nerviosos. Sabemos que esta excitación llega a veces hasta producir lesiones meningeas, y algunos llegan a aceptar que el infundíbulo es un centro glucogénico.

La influencia de la intoxicación tiende más y más a aceptarse, sobre todo si se tiene en cuenta que la hiperglucemia desaparece cuando la enfermedad hace crisis.

Por otra parte, es necesario no despreciar los trastornos, por lo menos funcionales, de las glándulas de secreción interna. Si la actividad de las cápsulas suprarrenales está aumentada, hay mayor producción de azúcar; si son las del páncreas las disminuídas, aparece la glucosuria. Barbieri y Sharp han citado un caso en un enfermo con paperas.

La disnea es otro factor que ha sido tenido en cuenta por algunos autores, pero es un accidente que sólo muy raramente se presenta, y que no puede justificar siempre la hiperglucemia.

En consecuencia, si la glucogenia y la disminución de la glucolisis contribuyen a la hiper-

glucemia en las enfermedades infecciosas, podemos sacar en conclusión:

1º—En el curso de las infecciones la hiperglucemia es la regla, siendo ésta tanto más elevada cuanto más grave sea la infección.

2º—Esta hiperglucemia es pasajera y cesa en el mismo momento de la desfervescencia.

La glucemia en la convalecencia de las enfermedades febriles

Por parecerme que corresponden a este capítulo, voy a ocuparme de las variaciones de las glucemias en la convalecencia de las enfermedades febriles.

Algunos autores como Bordier (216) y Delray, citan casos de glucosurias en la convalecencia de enfermedades agudas.

Lépine no cree que sean debidas a un trastorno especial, sino que se trata simplemente de glucosurias alimenticias, porque en los convalecientes el límite de tolerancia por los hidratos de carbono está rebajado.

Bing y Jacobsen (217) nos dan con sus experiencias un ejemplo muy claro de hiperglucemia y glucosuria alimenticia. Las pruebas fue-

ron hechas en un hombre atacado de reumatismo y endocarditis, febril a su entrada, luego apirético, y que cuatro veces con algunos días de intervalo, en ayunas, después de haberle hecho una toma de sangre, se le da 100 gramos de glucosa en el te; tomándose luego de hora en hora dos tomas más, estos autores obtienen los siguientes resultados:

Glucosa por mil en la sangre

En ayunas	Glucosa en gramos	1 hora después	2 horas después
0.97	100	2.32	1.29
1.20	100	2.45	1.15
1.34	100	2.76	1.82
1.10	100	1.65	1.09

Como vemos, la elevación del tono glucémico en todos los casos es neta, llegando en algunos, a duplicar la cantidad que había antes de la ingestión de los 100 gramos de glucosa, y sobre todo si tenemos en cuenta que la cantidad ingerida de dicha substancia es de 100 gramos y no de 150 como dan otros autores, según hemos visto en el capítulo que hablábamos de la influencia alimenticia sobre el tenor de glucosa en la sangre. La hiperglucemia sólo aparece

en el día de la ingestión de glucosa, desapareciendo después.

¿Hay un menor poder de almacenamiento de la glucosa o se agrega también una insuficiencia glucolítica? Según Achard y Desbouis (218), la insuficiencia glucolítica desaparecería desde el comienzo de la convalecencia. Para Svenson debemos distinguir en las convalecencias, sobre todo si son de enfermedades agudas de larga duración, dos períodos: en el primero, durante el cual el sujeto repara sus pérdidas, los recambios orgánicos están disminuídos y rebajado el cociente respiratorio; en el segundo período, por el contrario, los recambios orgánicos son mayores y el cociente respiratorio más elevado. Esta elevación del cociente respiratorio nos demuestra que los hidratos de carbono ingeridos o son glucolizados o transformados en grasa. Rolly y Hornig (219) han emitido otra hipótesis, pero tampoco aclara esta cuestión.

CAPITULO IX

Las hipoglucemias

En general, se puede decir que un individuo es hipoglucémico, cuando su tenor de glucosa en la sangre no alcanza a 0.90 por mil, aunque ésto sea un poco arbitrario.

El capítulo de las hipoglucemias apenas si ha llamado la atención de los experimentadores y clínicos, quizás porque, como dice Mc. Guigan y Ross, la diabetes con su hiperglucemia ha absorbido completamente a los experimentadores, o quizás porque no haya enfermedades en que la hipoglucemia juegue un importante rol.

Sin embargo, el estudio de este asunto no deja de tener su importancia, porque él nos da luz sobre el proceso del metabolismo normal del azúcar y porque nos da datos de valor para el tratamiento en los casos en que dicho metabolismo se encuentre prevertido.

En algunos de los capítulos anteriores hemos encontrado ya citado la hipoglucemia al ocuparnos de las glucemias de origen patológico, cuando la hiperfunción de ciertos órganos, causa del desequilibrio hidrocarbonado, es substituída por hipofunción de los mismos o vice-versa.

Ahora pasaremos revista sumariamente de las principales causas de hipoglucemia, deteniéndonos en aquellas que nos parezcan más importantes.

Werland ([220]) nos habla de hipoglucemias en individuos que han llegado a un último estado de exaustación.

Ya vimos al hablar de las glucemias de origen suprarrenal, que cuando había insuficiencia de dicha glándula, es decir que el aporte de adrenalina al torrente circulatorio era menor, se producía hipoglucemia.

En la enfermedad de Addison, que, como sabemos, es producida por una insuficiencia de las cápsulas suprarrenales, hay hipoglucemia.

Porges ([221]) ha observado tres casos de addisonianos, en los que encontró 0.33, 0.52 y 0.67 por mil de glucosa en la orina. Esto se confirma con las hipoglucemias experimentales por doble descapsulación, efectuadas por Bierry y Malloizel ([222]).

En las grandes insuficiencias del cuerpo tiroides, siempre que al mismo tiempo no estén lesionadas las paratiroides, aparece hipoglucemia.

En el envenenamiento con fósforo, Franke Isaac (223) ha encontrado hipoglucemia, y Underhill en la intoxicación con hidrazina.

Experimentalmente, se puede provocar la hipoglucemia.

Chauveau y Kaufmann (224), citan algunos ejemplos.

Seccionando la médula espinal a la altura del hinchamiento broquial y en las regiones vecinas, el tenor de glucosa en la sangre disminuye, pero no desaparece, como aseguraba Claudio Bernard.

Pero las muestras de sangre no se deben tomar inmediatamente después de efectuada la sección medular, pues entonces encontramos una hiperglucemia; pero una vez pasada ésta, se produce una franca hipoglucemia. Pero esta hipoglucemia no sólo aparece por el corte de la médula a la altura del 8º par cervical, sino que también aparece cuando aquel se efectúa en cualquier parte de la médula comprendida entre el 4º par cervical y el 6º dorsal.

He aquí algunas experiencias:

Experiencia X: Sección de la médula entre el 7° cervical y el 1° dorsal.

5 horas después: Sangre arterial, 0,689 de glucosa o|oo.
5 „ „ „ venosa 0,666 „ „

Experiencia XII: Sección de la médula entre el 6° y 7° cervical.

1 hora 50 minutos después: Arteria femoral, 0,784 de glucosa o|oo.
1 „ „ „ Vena „ 0,728 „ „
6 horas después: Arteria femoral, 0,796 de glucosa o|oo.
6 „ „ Vena „ 0.708 „ „

Experiencia XIV: Sección de la médula entre el 3° y 4° cervical. Respiración artificial.

10 horas después: Arteria femoral, 0,728 de glucosa o|oo.
10 „ „ Vena „ 0,645 „ „

En todos los casos, se observan hipoglucemias más o menos acentuadas.

Mc Guigan y Ross (225), estudian la acción de la peptona sobre la glucemia y observan que el tenor de glucosa en la sangre disminuye.

Ellos emplean peptona Wite (por parecerles la más activa), disuelta en agua caliente, pero sin hacerla hervir. Hacen las inyecciones por vía endovenosa a conejos, de los que previamente toman una muestra de sangre. Los resultados que obtienen están reunidos en el cuadro siguiente:

Fecha	Peso del Perro Kilos	Peptona inyec. gramos	Volum. de agua c.c.	Glucosa por mil		Tiempo transcurrido en horas
				Antes	Cantidad mínima	
Junio 23	11.9	3.5	15	0.104	0.027	3
» 25	11.8	3.5	?	0.082	0.047	3
» 25	13.5	1.8	8	0.065	0.046	18
» 25	13.9	1.9	10	0.066	0.030	4
» 30	10.2	2.0	15	0.060	0.040	3 1/4
Febrero 1	10.5	10.	7	0.068	0.055	2 1/2
» 3	10.2	2.0	10	0.094	0.063	2 1/2
» 4	10.2	5.0	12	0.060	0.047	5 1/2
» 4	7.7	1.75	10	0.049	0.034	2 1/2
» 5	7.7	3.0	14	0.047	0.015	2
» 6	9.0	3.0	10	0.050	0.022	5
» 13	9.0	5.0	17	0.088	0.040	2
» 23	4	8.0	40	0.072	0.050	2
Marzo 3	10.0	3.0	15	0.055	0.018	2 1/2
» 11	10.2	3.0	?	0.040	0.015	2 1/2
Febrero 12	10.2	3.5	11	0.038	0.032	2
Diciembre .. 10	10.6	3.	?	0.085	0.062	3
» .. 12	18.5	5.	100	0.080	0.041	5

Por otra parte, Glaessner y Pick, haciendo inyecciones de peptona Wite en animales a los que se hacían glucosúricos con inyecciones de adrenalina, observaron que la cantidad de glucosa que aparecía en la orina era menor que la que se encontraba en los animales testigos inyectados con adrenalina solamente.

Así es que se puede decir que la inyección endovenosa de albumosa o peptona, provoca una hipoglucemia pronunciada. Esta parece que es debida a una alteración de la circulación hepática.

TERCERA PARTE

Glucemias experimentales

Glucemias experimentales

En los capítulos anteriores, hemos estudiado las alteraciones del tenor de la glucosa en la sangre, que tienen su origen en causas fisiológicas y patológicas. Vamos ahora a considerar los efectos producidos sobre la glucemia por cuerpos químicos algunos, de origen orgánico otros, introducidos en el organismo por diferentes vías.

El estudio de estas variaciones de la glucemia tiene, además de un interés experimental, por las conclusiones que podemos sacar de ellas y que nos sirven para aclarar una serie de fenómenos observados en la clínica, un interés práctico, por las indicaciones terapéuticas que ellas nos suministren y que luego podemos aplicar en el tratamiento de ciertas afecciones.

Además, ellas nos permiten a nosotros averiguar, en algunos casos, el estado funcional de órganos que, si bien ya clínicamente hemos vis-

to que se encuentran afectados, los datos que obtenemos no son sino de relativo interés. Lo que en realidad tiene importancia para el médico, es el estado funcional del órgano enfermo, pues nos da indicaciones que nos sirven para el diagnóstico, el pronóstico y al mismo tiempo, en muchos casos, nos da la norma del tratamiento.

Es por ésto, que vamos a insistir detallando lo mejor posible las distintas pruebas relacionadas con la glucemia, que nos indicará el funcionamiento de los órganos que tienen una participación directa o indirecta en el metabolismo de los hidratos de carbono, tratando de sacar el mayor número de conclusiones prácticas.

CAPITULO X

La glucemia y la pilocarpina

En 1883, Morat publica un trabajo, en el que llega a la conclusión de que la pilocarpina estimula la transformación del glucógeno en azúcar, y que, por lo tanto, aumenta el tenor de glucosa en la sangre. Estas conclusiones de Morat, fueron las bases de una serie de otros trabajos, llegando casi todos a idénticas conclusiones.

Morat, en sus experiencias, obtiene los siguientes resultados:

Perro	Pilocarpina inyectada	Glucosa por 100	
		Antes	Después
1	0.65 gramos subcutánea	0.160	0.210
2	0.65 » intrap.	0.120	0.175
3	0.10 » »	0.075	0.190

A idénticos resultados llegan Carozzani y Soldini.

Pero Mc Guigan ([226]), después de haber realizado una serie de experiencias, se opone a las conclusiones de Morat, Soldini, etc. Macleod ([227]) es de la misma opinión de Mc Guigan.

Este último autor, en sus experiencias, obtiene los resultados que a continuación transcribimos:

Perro	Pilocarpina (Nitrato)	Glucosa por 1000		Tiempo
		Antes	Despues	
1	0.004 gramos	0.040	0.040	90'
2	0.008 »	0.040	0.050	90'
5	0.05 » intrap.	0.040	0 020	4 horas
5	0.05 » intrap.		0.015	7 »

En los casos que hubo descenso de la proporción de glucosa, los perros presentaron vómitos, diarrea, gran depresión y poca cantidad de orina. Mc Guigan no atribuye este descenso de la glucemia a una acción específica de la droga, sino simplemente a la acción de la fatiga. Y luego agrega: «si se produce alguna acción sobre los nervios que gobiernan la secreción, hay que esperar casi siempre un aumento que no se produce».

Luego repite las mismas experiencias, pero inyectando la pilocarpina a animales previamente anestesiados con éter, obteniendo en ellos los mismos resultados que en los que no había inyectado dicho cuerpo; y concluye por decir: «los experimentos indican definitivamente que la pilocarpina no aumenta el azúcar en la sangre».

Nosotros hemos realizado una serie de experiencias en animales para dilucidar ésto. Procedemos a inyectar la pilocarpina primero en conejos adultos, a los que extraemos las muestras de sangre de las venas de las orejas, inyectando diferentes dosis de clorhidrato de pilocarpina en solcuión al 1 por ciento inmediatamente después de la primera toma, haciendo luego dos tomas sucesivas de hora en hora. Para comparar tomamos un testigo, al que no le inyectamos pilocarpina.

Nuestros resultados son los siguientes:

Conejo N.o	Pilocarpina subcutánea	Glucosa por mil		
		Antes	1 hora después	2 horas Después
716	0.005 gramos	1.48	1.818	1.94
714	0.003 »	1.49	1.51	1.58
704	0.005 »	1.15	1.28	1.38
717 (testigo)		1.50	1.58	1.56
Perro N.o				
1 5 kilos	0.01 »	1.25	2.03	1.88
2 10 »	0.01 »	1.33	2.02	2.21

Como vemos, nuestros resultados, si bien no acusan un aumento notable de la glucemia, en ningún caso obtenemos, como Mc Guigan, disminución de ella. Los conejos apenas si presentaban un poco de lagrimeo y disnea. Los perros, en cambio, se mostraban deprimidos, sudorosos y babosos.

Hemos repetido las experiencias en el hombre para averiguar si este aumento de la glucemia que encontrábamos en los animales, dependía de una condición fisiológica y especial de ellos.

Hemos elegido individuos sanos o enfermos que tenían que sufrir intervenciones quirúrgicas (hernias, varicocele, etc.), que no influían de ninguna manera en el metabolismo de los hidratos de carbono, alimentados con una comida mixta común. Las inyecciones de clorhidrato de pilocarpina (0.01 grs.) fueron hechas por vía subcutánea, inmediatamente después de haber tomado la primera muestra de sangre. Estas fueron hechas en las venas del pliegue del codo. Los resultados obtenidos son los siguientes:

I.—G. M., cama 12, sala 14. Bien constituído. Sano.

1.ª muestra: 10.5 a. m., 1,40 de glucosa o|oo.
Inyección pilocarpina.

2.ª muestra: 11 a. m., 2,05 de glucosa o|oo.
3.ª „ 12,20 p. m. 1,50 „ „
En la orina no aparece glucosa.

II.—J. S., cama 8, sala 14.

1.ª muestra: 10 a. m., 1,40 de glucosa o|oo
Inyección pilocarpina.
2.ª muestra: 11.05 a. m., 1.48 de glucosa o|oo.
3.ª „ 12 m. 1.28 „ „
4.ª „ 3.30 p. m. 1,50 „ „

III.—N. N., cama 28, sala 4ª. Cardíaco.

1.ª muestra: 9,15 a. m., 1,33 de glucosa o|oo.
Inyección pilocarpina.
2.ª muestra: 10.50 a. m., 2,00 de glucosa o|oo.
3.ª „ 4,40 p. m., 1,66 „ „

IV.—N. N., cama 25, sala 9.

1.ª muestra: 9.50 a. m., 1,66 de glucosa o|oo.
Inyección pilocarpina.
2.ª muestra: 11 a. m., 1.66 de glucosa o|oo.
3.ª „ 4,45 p. m., 1,80 „ „

Como vemos, en todos los casos obtenemos un aumento de glucosa, que aún dos horas después de la inyección de pilocarpina, persiste.

Un argumento experimental de gran valor para aseverar las conclusiones anteriores, nos lo da Doyon y Kareff (228). Estos autores han probado que la pilocarpina, como la adrenalina, ha-

ce disminuir o desaparecer el glucógeno del hígado haciendo la siguiente experiencia:

A un perro le sacan 20 gramos de hígado, luego le inyectan en una vena del intestino clorhidrato de pilocarpina. Transcurrido un tiempo, le sacan otro trozo de hígado (20 grs.) y dosan el glucógeno. Obtienen los siguientes resultados.

Perro de 8 kilos, en ayunas desde hace 24 horas:

Antes de la inyección, 0,817 de glucógeno.
0,1 gr. de pilocarpina.
65 minutos después de la inyección: 0,247 de glucógeno.

Segundo perro:

Antes de la inyección: 0,329 de glucógeno.
0,2 grs. de pilocarpina.
1 hora después de la inyección: vestigios.

Tercer perro:

Antes de la inyección: 0,917 de glucógeno.
0,1 gr. de pilocarpina.
30 minutos después de la inyección: 0,242 de glucógeno.

Cuarto perro (testigo):

Antes de la inyección: 0,996 de glucógeno.
30 minutos después de la inyección: 0,951 de glucógeno.

Como vemos, la cantidad de glucógeno hepático, después de la inyección, disminuye notablemente en todos los casos. Estos autores han notado que simultáneamente el tenor de glucosa en la sangre aumentaba con la disminución del glucógeno hepático.

Billet ([229]) ha confirmado las conclusiones de Doyon y Kareff, repitiendo las mismas experiencias de dichos autores, pero en lugar de dosar el glucógeno, hacía cortes histológicos con las muestras de hígado y los examinaba al microscopio.

Observó que en las muestras tomadas antes de la inyección de pilocarpina, las granulaciones azules (coloración de Lubarsh y Langhans) del glucógeno, enmascaraban casi completamente el protoplasma celular y también los núcleos, mientras que en las muestras tomadas después de la inyección, la cantidad de granulaciones de glucógeno había disminuído notablemente, a tal punto, que examinando las preparaciones por transparencia, era fácil apreciarlo.

Estas pruebas, como las que nos dan nuestras experiencias personales, nos permiten estar en pugna con la opinión de Mc Guigan y sacar como conclusión, que la pilocarpina, en los animales y sujetos normales, aumenta el tenor de

glucosa en la sangre y que este aumento alcanza su máximo, una hora después de la inyección de dicha substancia, para decrecer luego lentamente.

Acabamos de ver la acción de la pilocarpina en los animales y en el hombre normal. Veamos ahora su acción en los individuos, cuyo metabolismo hidrocarbonado se encuentra alterado.

Mi distinguido maestro el doctor Pedro J. Hardoy, a quien debo la idea general de este trabajo, publica en la Revista de la Asociación Médica Argentina ([230]), un caso de diabetes pancreática, en el que la pilocarpina produce un descenso notable de la glucosa en la orina, hasta hacerla desaparecer (no ha investigado el estado de la glucemia). Veamos su caso.

No transcribo la historia clínica por estar fuera de lugar, pudiendo el que le interese, consultar la revista en que se publicó.

El enfermo es sometido a régimen sin hidratos de carbono.

Octubre 19: Orina 4.200 c.c., 100 por mil de glucosa.

Octubre 20: 1 cent. de clorhidrato de pilocarpina en inyección.

Octubre 21: Orina del día 20, 2.400 c.c.,

48 por mil de glucosa. Se repite la inyección.

Octubre 22: Se repite la inyección.

Octubre 23: Se repite la inyección. Orina 4.000 c.c., glucosa 7.70 por mil.

Octubre 24: No se hace inyección; orina 2.500 c.c., glucosa 10.20 por mil.

Octubre 26 y 27: No se hace inyección.

Octubre 28: Orina recogida en ayunas, glucosa 9.90 por mil; 6 horas después del desayuno (250 gramos de cafe y leche, partes iguales, 100 gramos de pan de gluten), glucosa 16.40 por mil; 6 horas después del almuerzo (sopa de avena, dos huevos, 200 gramos de carne, 100 gramos de pan de gluten), glucosa 38.60 por mil.

Después lo somete a un tratamiento mercurial (6 inyecciones de aceite gris), con lo que desaparece completamente la glucosa de la orina.

Al mes le vuelve a repetir el tratamiento mercurial.

A los dos meses, se le permite comer pan de harina y leche, apareciendo otra vez la glucosa en la orina (16 por mil). Sin abandonar esa alimentación, es sometido a inyecciones diarias de pilocarpina (0.01 grs.), con lo que desaparece la glucosuria.

En este caso, el descenso del tenor de glucosa en la orina, bajo la acción de la pilocarpina,

es bien manifiesta, sobre todo en la 2ª serie de inyecciones.

Nosotros hemos experimentado el efecto de la inyección de pilocarpina en algunos diabéticos, obteniendo los siguientse resultados:

S. R., 30 años, cama 27, sala 14; diabetes. No guarda régimen especial.

Mayo 31: 10 a.m. sangre. 7.30 o|oo de glucosa.
„ „ „ orina. 63.33 „ „ „
Inyección de 0,01 gr. de pilorarquia.
Junio 3: 10 a. m. sangre. 5.50 o|oo de glucosa.
„ „ orina. 33.33 „ „
Inyección de pilorarpuia. 0,01 gr.
„ 11.20 a. m. sangre. 4.50 o|oo de glucosa.
„ 12.15 a. m. sangre 3.74 „ „ „
„ orina. 29.41 „ „ „
„ 6 p. m. sangre. 3.90 „ „ „
Junio 5: 8.40 a.m. sangre. 3.80 „ „ „
Inyección de pilorapina.
„ orina. 18.30 o|oo de glucosa.
2.15 p.m. sangre. 3.30 „ „ „
„ „ orina. 16.66 „ „ „

(No se puede seguir la observación porque el enfermo abandona el servicio).

Como se ve, aquí la pilocarpina hace descender la glucemia de una manera manifiesta, pues de 7.30 por mil que tenía el día en que se comenzó el tratamiento, la hiperglucemia descendió a 3.30 por mil, en 5 días que se le hicieron

otras tantas inyecciones de clorhidrato de pilocarpina.

N. G., 17 años, de la clientela particular. Diebetes pancreática. Ya en la terminación del tratamiento con régimen adecuado:

Sangre a las p. m.: 2,40 o|oo de glucosa.
Inyección de pilocoeopina.
Sangre a las 3 p. m.: 2,00 o|co de glucosa.
„ „ 4 p. m.: 1,72 o|oo de glucosa.

Actualmente, con el tratamiento de la pilocarpina y régimen, se encuentra curado. El efecto en el solo día en que se buscó en la sangre, es bien manifiesto.

Nos encontramos, pues, ante una doble acción inversa de la pilocarpina, según sea inyectada a un sujeto normal o a un sujeto cuyo metabolismo hidrocarbonado esté alterado.

Ante todo, veamos cuál es el concepto actual de la fisiología sobre la acción de la pilocarpina en el sujeto normal.

La pilocarpina es un alcaloide, que se extrae del as hojas del Jaborandi, proveniente de diversas especies de «pilocarpus».

Este alcaloide pertenece al grupo de los venenos llamados *excitantes autónomos,* en el que se encuentra también la fisostigmina, muscarina,

colina, etc. Estos venenos reciben dicho nombre, porque actúan excitando el nervio vago. Es así como vemos que la inyección de pilocarpina produce una gran secreción de las glándulas salivales, y por eso se recomienda cuando hay atialismo.

Además, aumenta la secreción gástrica, como Riegel lo ha demostrado en el perro, aunque ésto no le da al alcaloide carta de ciudadanía como agente terapéutico en los casos de hiposecreción gástrica.

La secreción pancreática sabemos que tiene su excitante químico en la secretina de Bayless y Starling. Sobre ésta, la pilocarpina no tiene ninguna acción, pero sí sobre la secreción pancreática regida por las terminaciones del vago. Sobre la secreción interna del páncreas, hasta ahora no se le ha descubierto ninguna acción.

La secreción biliar también es aumentada por la pilocarpina; la inyección de esta droga produce la contracción de la vesícula hepática, el esfinter del colédoco se contrae, pero en seguida se relaja nuevamente.

Los movimientos intestinales (contracciones, peristaltismo, de rotación, etc.), que según Meltzer y Auer ([231]), son aumentados por excitación

del vago, serían aumentados por la inyección de pilocarpina.

La secreción sudoral también es aumentada por la pilocarpina. Pero aquí, la manera de actuar de la droga es distinta que la observada en los otros órganos; sería el aparato terminal simpático del interior de la glándula sudorípara, el excitado. Así es que «la glándula sudorípara, teniendo solamente una inervación simpática (y ésto es ya un hecho conocido) se comportaría por su reacción a las drogas (no excitada por la adrenalina y susceptible a la acción de los venenos autónomos, pilocarpina, etc.), absolutamente como una glándula con inervación autónoma (vagal)» (Meyer y Gottlieb) ([232]).

La acción periférica es anterior a la general, porque la secreción sudoral local precede a la general.

Straus ([233]) ha demostrado que si la cantidad es pequeña su acción puede quedar circunscripta a la región que rodea el punto de la inyección.

Sobre el sistema nervioso central, la pilocarpina produce primero una excitación que pasa pronto y es substituída por una parálisis, que cuando la dosis es grande, puede llegar hasta producir el colapso y la muerte. Nosotros hemos

observado ésto en algunos conejos, a los que les fué inyectado 0.01 y 0.012 grs. de clorhidrato de pilocarpina.

La dosis para el hombre que no produce mayores trastornos, es de 0.01 gr. de pilocarpina.

Por otra parte, Eichelberg, en su conferencia inaugural, nos dice que la pilocarpina determina un aumento en el recambio orgánico, por la fuerte destrucción de tejido durante la intensa actividad glandular que ella produce.

Frank y Voit nos afirman que en los animales en ayunas, durante el aumento de la secreción que la pilocarpina produce, hay mayor eliminación de anhidrido carbónico, pudiendo llegar hasta un 9 por ciento. Esto puede ser uno de los factores del enflaquecimiento que provoca la cura con la pilocarpina ([234]).

En síntesis, podemos decir que la pilocarpina, excitante del vago, provoca una mayor secreción de una serie de glándulas. Y Meyer y Gottlieb ([235]), nos dicen: «todos estos «venenos autónomos» actúan únicamente por medio de las terminaciones del vago, pero independientemente del plexo de Anerbach y del aparato simpático».

Acabamos de ver la acción fisiológica de la pilocarpina. Pasemos a estudiar ahora, aunque

someramente, la acción del sistema nervioso vegetativo sobre la fijación y movilización del azúcar, en el decir de Von Noorden.

El doctor Hardoy, en su trabajo presentado a la Asociación médica argentina, nos dice que: «el rol que juega el sistema nervioso vegetativo, cuya importancia es en mi concepto tan primordial que siendo él, el verdadero y directo regulador del metabolismo general, las glándulas (de secreción interna) no actúan sino por su intermedio».

«No necesito recordar las ideas básicas que, incorporadas a la fisiología por Langley, han encontrado luego amplia y provechosa aplicación en la clínica; he aquí sus dos principios capitales:

«1° El sistema nervioso vegetativo, de cuyo equilibrio depende el tonus visceral, según la expresión de Biedl, consta de dos porciones que poseen una distribución semejante y están selladas por una misma característica anatómica: su interrupción periférica por ganglios escalonados.

«Estas dos porciones, que me limito a nombrar, pues no creo necesario entrar en detalles anatómicos son:

«*a)* El sistema autónomo simpático de Lan-

gley o simplemente simpático de la escuela alemana.

«*b)* El sistema autónomo cráneo-sacral de Langley o autónomo de los alemanes, que comprende entre sus ramas al nervio vago.

«2º Los órganos inervados por este sistema vegetativo reciben en general fibras de una y otra porción, pero distínguense éstas fundamentalmente por poseer funciones opuestas. Además, tanto en los hormones de la economía como en las substancias farmacológicas, es fácil notar excitantes o depresores que electivamente actúan sobre uno u otro segmento nervioso: la adrenalina que excita al simpático, la pilocarpina que hace lo mismo con el vago, la atropina que paraliza a este último, la nicotina que hace la sección ganglionar, etc.

Estas ideas generales encontraron proficuo terreno de aplicación en el metabolismo hidrocarbonado y se distinguen hoy, sustentadas por las experiencias de Morat y Dufour, de Vasoin, de Cavazzani, de Farini, de Berti, etc., un sistema glucoescretor de origen simpático y otro sistema glucoinhibidor de origen vagal.

«La escuela de Von Noorden, dando a estos conceptos toda su importancia, llegó mediante

constataciones farmacológicas y clínicas, a las conclusiones siguientes:

«*a)* La adrenalina, excitante electivo del simpático, produce hiperglucemia y glucosuria, no imputable a disminución del consumo hidrocarbonado, sino a una movilización exagerada de las reservas glucogénicas del hígado.

Tal era el estado de la cuestión cuando en 1911 dicho autor consideraba las hiperglucemias como un fenómeno simpático-tónico. Estudios posteriores, tanto de Von Noorden, como de Stefani y otros, permiten agregar una segunda premisa:

«*b)* La glucosuria adrenálica puede ser detenida por la pilocarpina, excitante electivo del vago.

«No escapará al criterio del lector toda la importancia de este agregado; él permite inducir patogenias diversas para los estados hiperglucémicos, que si bien coinciden en su concepto final, predominio del tono simpático, pueden responder tanto a estados de hipertonismo de este sistema (y son igualmente numerosas sus causas posibles) cuanto a una hipotonia de su oponente el vago.

«Tal resulta de algunas de las observaciones publicadas en esta tesis: el enfermo estudiado

por el doctor Hardoy, a que antes hicimos mención, ofrecía en sus reacciones a los diversos excitantes, un tonismo simpático normal y una evidente hiporeactividad del vago. Como confirmación ilevantable del concepto, la rápida caída de la glucosuria bajo el tratamiento por pilocarpina, hace la prueba terapéutica más demostrativa que podíamos desear».

Pero si indudablemente (y ésto ya lo hemos visto en los casos citados), la pilocarpina en los diabéticos produce un descenso marcado sobre la hiperglucemia y glucosuria, no sucede la mismo tanto en el animal como en el hombre normal.

Queriendo dilucidar esta cuestión, y sobre todo basado en la teoría de Von Noorden de la acción antagónica del sistema simpático y vagal sobre el equilibrio hidrocarburado, trata de excitar el simpático con una inyección de adrenalina que le produce una hiperglucemia y luego ver el efecto que produce la inyección de pilocarpina.

Los resultados que he obtenido son los siguientes:

N. M., cama 13, sala XIV.

1.ª toma a las 10 a. m.: 1,16 de glucosa o|oo.
Inyección de 1 c.c. de adrenalina al o|oo P. D.
2.ª toma a las 10,45 a. m.: 2,00 de glucosa o|oo.

Inyección de 0,01 gr. de pilocarpina.
3.ª toma a las 11,25 a. m.: 2,90 de glucosa o|oo.
4.ª „ „ 12 m.: 2,73 „ „

A. B., cama 4, sala XIV.

1.ª toma a las 10,15 a. m.: 1,70 de glucosa o|oo.
Inyección de 1 c.c. de adrenalina al o|oo P. D.
2.ª toma a las 10,45 a. m.: 2,30 de glucosa o|oo.
Inyección de 0,01 gr. de pilocarpina.
3.ª toma a las 11,30 a. m.: 3,00 de glucosa o|oo.

J. B., cama 5, sala XIV.

1.ª toma a las 10 a. m.: 1,22 de glucosa o|o.
Inyección de 1 c.c. de adrenalina al o|oo P. D.
2.ª toma a las 11 a. m.: 2.45 de glucosa o|oo.
Inyección de 0,01 gr. de pilocarpina.
3.ª toma a las 11,45 a. m.: 2,90 de glucosa o|oo.
4.ª „ „ 12,45 p. m.: 2,95 „ „

Como vemos, nuestros resultados no están acordes con las teorías de Von Noorden, pues aquí la inyección de pilocarpina en lugar de disminuir, como sería lógico esperar, produce un aumento.

Pensando que el tiempo transcurrido entre una y otra inyección fuera muy corto, repetimos las mismas experiencias, pero dejando transcurrir entre la inyección de adrenalina y la de pilocarpina 3 horas.

La inyección de pilocarpina produjo, en am-

bos casos, una fuerte salivación y un sudor abundante que duró 1 hora más o menos. Los dos sujetos hicieron su comida habitual.

Los resultados que obtuvimos son los que a continuación se expresan:

M. J., cama 14, sala XIV.

1.ª toma a las 9,45 a. m.: 1,20 de glucosa o|oo.
Inyección de 1 c.c. de adrenalina al o|oo P. D.
2.ª toma a las 12,45 p. m.: 1,75 de glucosa o|oo.
Inyección de 0,01 gr. de pilocarpina.
3.ª toma a la 1,45 p. m.: 1,50 de glucosa o|oo.
4.ª „ „ 3 „ 1,48 „ „
5.ª „ „ 4 „ 1,70 „ „

S. M., consultorio externo, sala XIV.

1.ª toma a las 8 a. m.: 1,15 de glucosa o|oo.
Inyección de 1 c.c. de adrenalina al o|oo P. D.
2.ª toma a las 11 a. m.: 1,80 de glucosa o|oo.
Inyección de 0,01 gr. de pilocarpina.
3.ª toma a las 12 m.: 1,68 de glucosa o|oo.
4.ª „ a la p. m.: 1,70 „ „

Los resultados que obtenemos en estas experiencias, podemos considerar que están de acuerdo con los anteriores, pues si bien después de la inyección de pilocarpina se produce un leve descenso de la glucemia, que, por otra parte, desaparece luego, tenemos que tener en cuenta que a las 5 horas de la inyección de adrenalina la

hiperglucemia que ésta produce, ha desaparecido, cuando no ha descendido por debajo de la cifra encontrada antes de la inyección. Por lo tanto, ese aumento de la glucemia en la última muestra de sangre del sujeto M. J., y el sostenimiento de la cifra en el S. M., no puede atribuirse sino a la acción de la pilocarpina.

Esto nos hace estar en desacuerdo en parte con las conclusiones de Von Noorden, que por lo demás, siempre ha experimentado con otra clase de excitadores del sistema nervioso, sobre su concepto del simpático y vagotonismo, concepto que, por otra parte, en los fisiólogos modernos, está encontrando día a día menos aceptación.

¿Cómo podemos explicar los resultados obtenidos en el diabético con la pilocarpina?

Ante todo, se puede argumentar que los efectos, como sucede con la hipofisina, varían según la distinta manera de reaccionar de los sujetos normales y patológicos ante la droga; o bien, y ésto ya lo hemos visto, que en la diabetes hay una menor capacidad del organismo para quemar la glucosa, quizá la pilocarpina activando la secreción de una serie de glándulas, aumentando el peristaltismo intestinal, facilitara la combustión, aunque me parece que éste es un argumento demasiado sutil.

Lo más lógico, y para ésto tengo que recurrir al concepto de Von Noorden, habiendo en los diabéticos en los que hemos ensayado el medicamento, un hipovagotonismo, o sea un hipersimpaticotonismo relativo, en el concepto del doctor Hardoy (en ellos la inyección no producía o apenas se presentaba la salivación abundante y el sudor que aparece en el sujeto normal), la pilocarpina excitando el vago (como no lo demuestra la fisiología), neutralizaría el desequilibrio vagosimpático, anulando la acción glucosecretora del sistema simpático.

Pero cualquiera que sea el mecanismo íntimo de este fenómeno, el hecho existe y no es posible negarlo, por más que la experimentación, por lo demás un poco incompleta, lo confieso, no nos permita interpretarlo.

Como conclusión de este capítulo podemos decir:

1° La pilocarpina, tanto en el animal como en el hombre normal, eleva el tenor de la glucosa en la sangre.

2° La pilocarpina en el diabético hipovagotónico, o sea hipersimpáticotónico relativo, hace descender y hasta desaparecer la hiperglucemia.

CAPITULO XI

La glucemia y la hipofisina

Las conclusiones a que llegan los autores que se han ocupado del estudio de la acción de la hipofisina sobre las glucemias, son lo más contradictorias.

En 1908, Borchardt (236) comprueba por primera vez la acción glucosúrica de los estractos hipofisarios, y en todos los casos comprobó que había también hiperglucemia. Empleaba los conejos como animales de experiencia y glándula fresca humana o de caballo o estracto de glándula conservada, obteniendo, con todos, el mismo resultado.

Sin embargo, en el mismo año, Carraro (237) no obtuvo glucosuria en conejos; como tampoco Austoni y Tedeschi (238). Rossi (239) sólo constató excepcionalmente en el perro.

En 15 experimentos efectuados en conejos y

gatos por Ott (240), empleando la infundibulina (producto del lóbulo posterior) en inyección intramuscular, obtuvo glucosuria. En los conejos tireoprivos, la cantidad de glucosa era menor; en los gatos a los que se les había extraído las cápsulas suprarrenales, observó hiperglucemia. Pero, como este trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, no se producía cuando se habían cortado previamente los nervios esplácnicos, debemos considerar aquél como de origen nervioso.

Franchini (241), de 22 conejos que inyectó, sólo en dos obtuvo glucosuria; Mochi (242), en conejos inaniciados, tampoco ha obtenido glucosuria.

Houssay (243), en los trabajos publicados en 1911, citaba experiencias hechas sobre perros y conejos, a los que inyectaba por vía endovenosa o subcutánea, cocimiento de glándula o estracto hipofisario, no obteniendo nunca glucosuria.

Falta y Priestley (244), en numerosas experiencias efectuadas en conejos y perros e inyectando hasta dosis de 33 centímetros cúbicos de pituitrina (Parke Davis), no observó nunca ni glucemia ni glucosuria. En el hombre tampoco ha obtenido glucosuria con inyección de 3 c.c. de pituitrina (infundibular), ni aumentó la glu-

cosuria en los diabéticos, ni la hizo aparecer en los diabéticos ya aglucosúricos.

Inyectando glándula entera o inyectando estracto de glándula fresca (de 2 a 10 glándulas de perro), Carlson y Martin [245] no obtuvieron glucosuria.

Goetsch, Cushing y Jacobson [246], observaron que la inyección de extracto del lóbulo posterior en perros normales o hipofisectomizados, producía un descenso del límite de asimilación de los hidratos de carbono.

En otro trabajo de Cushing, Weed y Jacobson [247], publicado en 1913, hacen notar: «1° Que el pinchazo de la hipófisis en el conejo produce glucosuria; 2° también la provoca la excitación de la hipófisis, aunque se corte la médula por encima de los frénicos; 3° la excitación del ganglio cervical superior del simpático, produce glucosuria aún separándolo de sus vínculos medulares; 4° la excitación del ganglio, no produce glucosuria si se extirpa el ganglio, y 5° la punción diabetógena de Claudio Bernard ocasiona la glucosuria, aún después de cortar la médula por encima del nacimiento de los nervios esplácnicos.

Concluyen por afirmar, que la hipófisis tiene una importante acción sobre el recambio de

los hidratos de carbono bajo el contralor de fibras nerviosas que vienen del ganglio cervical superior del simpático» (Houssay).

Miller y Lewis (248) dudan de esta acción de la hipófisis, porque excepcionalmente vieron en perros inyectados con extractos salinos de hipófisis, aparecer la glucosuria.

Claude y Baudouin (249), en perros inyectados con extracto alcohólico de glándula delipoidizada por cloroformo, no obtuvieron glucosuria, pero sí en conejos a los que se les daba 7 a 8 gramos de glucosa por kilo de peso y recibieron 10 c.c. de extracto. Repitieron las mismas experiencias en el hombre con alimentación normal, consiguiendo glucosuria ligera, con dosis que correspondían a media glándula, siendo bien neta cuando se inyectaba el equivalente de una o dos glándulas. La glucosuria aparecía a la primera o segunda hora de la inyección.

Empleando el extracto del lóbulo anterior solo, las experiencias siempre le dieron resultado negativo. En otro trabajo comprobaron que para obtener la glucosuria, que era alimenticia, convenía inyectar primero la hipófisis y luego dar una comida azucarada equivalente a 150 gramos de glucosa.

Estos autores creen, que la inyección de hi-

pofisina produce una insuficiencia hepática, sin que haya una mayor movilización del glucógeno hepático, y parece verosímil que actúa no de una manera directa, sino por intermedio del sistema nervioso, afirmando que se produce bajo leyes iguales a las que rigen la glucosuria adrenalínica.

Achard y Desboius (250), después de realizar interesantes experiencias en el animal y en el hombre, llegan a la conclusión de que la glucosuria hipofisaria obedece al mismo mecanismo que la adrenalínica, vale decir, a una insuficiencia glucolítica sin insuficiencia levulolítica.

Para Bernstein (251), los extractos pituitarios no producen glucosuria; la pituitrina infundibular no eleva la glucemia, pero disminuye la acción glucosúrica de la adrenalina; la pituitrina glandular (lóbulo anterior), la disminuyó en dos ocasiones. Sobre 15 conejos que inyectaron simultáneamente Garnier y Schulmann (252), con macerado de glándula fresca, sólo obtuvieron glucosuria en 4 casos y observaron que el extracto de la hipófisis impide o hace disminuir la glucosuria que produce el extracto del azúcar renal.

Por otra parte, Steenstrom (253) hizo notar que las inyecciones de pituitrina disminuyen la hiperglucemia producida por la adrenalina, diuretina, la sangría, punción del cuarto ventrículo

y la psíquica. Además, observó que la pituitrina inyectada por vía subcutánea no modifica la glucemia, pero por vía endovenosa y a dosis fuertes, eleva un poco el tono glucémico, haciendo aparecer a veces una glucosuria ligera.

El doctor Houssay ha observado una elevación del límite de tolerancia para los hidratos de carbono en perros hipofisectomizados.

Sobre 12 parturientas a las que se había inyectado hipofisina, Marañón ([254]) sólo encontró en dos casos glucosuria.

Gauthier ([255]), en un caso de esclerodermia, que como tratamiento ingería 5 tabletas de 0.05 grs. por día de extracto total de hipófisis, observó glucosuria.

Para Quadri ([256]), el extracto del lóbulo infundibular, no modifica la tolerancia para los hidratos de carbono, ni producen glucosuria, e inyectado simultáneamente con la adrenalina, hace desaparecer casi siempre la acción glucosúrica de esta substancia.

En cambio, en los experimentos de Masi ([257]), las dos substancias inyectadas simultáneamente produjeron mayor glucosuria que con la adrenalina sola; pero el experimento fué hecho una sola vez en el conejo. Con las inyecciones subcutáneas de macerados acuosos o glicéricos

de hipófisis, obtuvo glucosuria en conejos y perros, variando ésta, según el régimen a que estaba sometido el animal.

Y finalmente, Watanabe (258), en dos conejos a los que hacía ingerir tabletas de pituitrina y en otros dos, a los que inyectaba extracto de la misma glándula, no observó alteración del tono glucémico.

Mi distinguido maestro el doctor Houssay, a cuya gentileza debo el poder incluir en este capítulo sus valiosas conclusiones, a publicarse en un trabajo en prensa, ha realizado una serie larga de experiencias para poder dilucidar este complejo y contradictorio problema.

El ha empleado para sus investigaciones, todos los productos tiróideos comerciales que existen en plaza: macerados, triturados de glándulas frescas, cocimientos, cocimientos desalbuminados de glándula, inyectados por vía endovenosa a perros y conejos alimentados respectivamente con carne y alfalfa como alimento único. El dice no haber observado nunca hiperglucemia ni glucosuria; sólo en dos conejos, sobre más de 100, encontró vestigios.

A continuación transcribo algunos cuadros con los resultados obtenidos por el doctor Houssay:

Inyec. subcutánea de :	Antes de la inyección	Glucosa por mil 30' después	60' después	120' después	Diferencia	Glicosuria
5 cc. macerados de lóbulo posterior	1.003	1.379	1.33	1.33	0.33	No
Id.	0.97	0.95	1.11	1.07	0.10	»
Id.	0.99	1.18	1.10	1.11	0.12	»
Id.	1.149	1.28	1.18	1.11	0.03	»

Los macerados fueron preparados con hipófisis frescas de buey.

05 cc. endovenosa..	0.977	1.059	1.33		0.36	No
1 » »	1.237	1.303	1.298		0.06	»
1 » subcutánea...	1.061	1.178	1.33		0.27	»
2 » »	1.259	1.377	1.363		0.11	»
—	1.06	1.09	1.04		0 02	»
—	1.22	1.26	1.30		0.08	»

Lo inyectado fué cocimiento de lóbulo posterior de hipófisis bovina fresca al 20 %.

Inyección subcutánea de :	Antes de la inyección	Glucosa por mil 30' después	60' después	150' después	Diferencia	Término medio	Glicosuria
0.2 cc. de adrenalina.	1.02	1.25	1.25	1.39	0.37		Sí
	1.33		1.42	1.56	0.23		»
P. D.	1.08	1.24	1.33		0.25		»
	1.05	1.17	1.25		0.20	0.26	»
0.2 cc. de adrenalina.	1.34		1.69	1.96	0.62		»
	1.42		1.92	1.88	0.46		»
2 cc. cocim. lóbulo post. 20 %.	1.00	1.11	1.24		0.24		
	0.83	1.00	1.25		0.33	0 41	
	1.97		1.08	1.01	0.18		Vest.
2 cc. cocim. lóbulo post. 20 %.	1.62		1.55	1.54	0.08		»
	0.83	0.89	1.11		0.24		
	1.20	1.42	1.40		0.20	0.18	
Testigo	1.00		1.08	1.11	0.11		
2 cc. de suero fisiológico.	1.020		1.013	1.18	0.02		
	1.21	1.18	1.29		0.08		
	1.25	1.40	1.40		0.15	0.08	

Como vemos, este cuadro nos muestra claramente la glucemia y glucosuria adrenalínica. El cocimiento del lóbulo posterior de hipófisis produjo variaciones inconstantes y contradictorias. Se observará que ciertas cifras de glucemia provocadas por la adrenalinna, ocasionaron glucosuria, mientras que las mismas cifras de glucemia producidas por el extracto hipofisario, no causaron ninguna eliminación de azúcar en la orina; quizás ésto depende de la acción renal desfavorable (oliguria, etc.) del extracto hipofisario.

Los resultados tomados como término medio, están de acuerdo con los obtenidos por algunos autores y en contra de los de otros.

Por ejemplo, Bernstein, Garnier, Schumann, Steenstrom, Quadri, etc., atribuyen al extracto hipofisario una función antagónica con la de la adrenalina sobre la glucemia, mientras que, como lo demuestran los resultados expresados en el cuadro anterior, hubo sinergia adrenalina-hipofisaria en cuanto a la producción de mayor glucemia.

¿A qué se deben estas contradicciones entre los resultados obtenidos por unos y otros? Varios factores pueden ser invocados para explicarlas.

«El primero sería la acción variable de los extractos. Según Borchardt, los extractos recientes sólo serían activos, perdiendo con el tiempo su acción; según Dunan, serían activos los extractos no filtrados o el residuo de la filtración, pero no hay precisión en estos datos; y, por otra parte, Ott y otros han obtenido efectos con extractos de muy variada naturaleza: pituitrina, cocimientos, macerados, etc. Por mi parte, he usado extractos de todas clases y en todas las dosis y no obtuve resultado» (Houssay).

Otro factor, y no despreciable, sería la alimentación de los animales, y ya hemos visto que algunos autores afirman que la glucosuria hipofisaria es de origen alimenticio (Goetsch, Cushing, Jacobson, Claude y Baudouin, etc.), siendo confirmada esta afirmación por los resultados del doctor Houssay en el hombre.

Quizás también sea debido a condiciones fisiológicas distintas de los animales.

Respecto a la manera de cómo actúa el principio hipofisario para producir la glucosuria, no está aún bien aclarado. Para unos sería debida a una acción nerviosa central, pues se produce aunque previamente se hayan seccionado los esplácnicos.

Otros, opinan (Claude, Baudouin) que ha-

bría una insuficiencia hepática para la fijación del azúcar, más bien que una movilización del glucógeno por influencia del sistema nervioso. Según Achard y Desbouis, se disminuiría la aptitud de los tejidos para consumir la glucosa. Para otros (Cushing y sus colaboradores), la causa que la produce sería una insuficiencia del páncreas.

CAPITULO XII

La glucemia y la adrenalina

Blum ([259]), en 1901, descubrió la propiedad que tiene la adrenalina de hacer aparecer la glucosa en la orina, y en el mismo año, Zuelzer ([260]) descubre que esa glucosuria es la consecuencia del aumento del tenor de glucosa en la sangre, producida por la inyección de la adrenalina. Al año siguiente, Metzger confirma los reusltados de Zuelzer.

En el capítulo de las glucemias de origen suprarrenal, vimos que las experiencias de Doyon y Kareff, confirmadas luego por otros muchos autores, demostraban que las inyecciones de adrenalina en una de las venas mesaraicas, disminuían, cuando no hacían desaparecer el glucógeno del hígado.

Gatin-Gruzewska ([261]), haciendo inyecciones intraperitoneales de epinefrina, a la dosis de

1 milígramo o menos por kilo de peso, vieron que después de 36 a 40 horas, desaparecía el glucógeno hepático muscular de conejos en ayunas desde hacía 24 horas.

Como contraprueba de estas experiencias, puede considerarse la de Paton (262), que observó una glucosuria adrenalínica mucho mayor en los animales bien alimentados, que en los que no lo estaban.

Sin embargo, Loeper y Crauzon (263), dicen haber encontrado un aumento del glucógeno hepático en los animales a los que les habían hecho inyecciones intravenosas de epinefrina.

Pollak (264), realiza otra experiencia muy interesante: a conejos en ayunas y que por inyección de estricnina, hacía desaparecer el glucógeno del hígado, les inyectaba sucesivamente, dosis crecientes de epinefrina, observando que en el hígado se vuelve a formar glucógeno en cantidad tal, que sólo con una alimentación carbohidratada se puede conseguir.

Lépine y Boulud (265), realizan una serie de experiencias inyectando a perros sanos, por vía endovenosa, 0.2 de m.m. de adrenalina en solución por kilo de peso, notando siempre una hiperglucemia que decrece al poco tiempo.

He aquí algunos protocolos:

Perro 3.794:

1/4 de hora después de la inyección.	2,00 o/oo	de glucosa.
1 hora después de la inyección . .	1,28 „	„ „

Perro 2.762 (a este perro le inyecta 0.5 de miligramo de adrenalina por kilo de peso):

10 minutos después de la inyección.	2,94 o/oo	de glucosa.
1/2 hora después de la inyección .	1.95 „	„ „
1 1/4hora después de la inyección....	1,20 „	„ „

Según Herter, si después de la abertura del abdomen, se amasan durante algunos minutos las cápsuals suprarrenales, se produce una ligera glucosuria que sería debida a la mayor secreción de adrenalina producida por el masaje, y que pasaría a la sangre.

Vosburgh y Richards (266), hacen sus investigaciones sobre perros, a los que inyectaban clorhidrato de adrenalina en la cavidad intraperitoneal.

Durante toda la experiencia tienen sometido al perro a la anestesia con éter, y arguyen que este factor no se debe tener en cuenta, pues la muestra que se toma antes de la inyección de adrenalina, se hace ya durante la anestesia. Así es que las cifras indicadas, no son cifras absolutas, sino relativas, ya que hay que descontar la acción del éter. Los resultados que obtienen se expresan en el cuadro siguiente:

N.o	Peso del perro	Ayuna hace	Hora en que se tomó la muestra	Glucosa o|o	Otras indicaciones
1	8.5	12 horas	9,30 p.m. normal.	0.16	8 cc. de adrenalina al ‰.
			10,35 » 1 hora después de la inyección.	0.42	La anestesia comienza a las
			11,30 » 2 horas » » » »	0.56	9,15 y dura hasta las 12.30.
			12,30 » 3 » » » » »	0.52	Al día siguiente se anestesia otra vez.
			11,45 a.m. 14 » » » » »	0.37	
2	7.6	32 horas	5,44 p.m. normal.	0.258	8 cc. de adrenalina al ‰.
			5,52 » 5 minutos después de la inyección.	0.357	La anestesia comienza a
			5,57 » 10 » » » » »	0.400	las 5,30 p.m. y termina a las
			6,20 » 33 » » » » »	0 437	7 p.m, a las 10,30 p.m. se
			6,47 » 1 hora » » » »	0.430	anestesia otra vez y lo mismo al día siguiente a las
			10,35 » 5 horas » » » »	0.307	
			10,38 a.m. 17 minutos » » » »	0.099	10,30 a.m.
3	12.0	48 horas	3,10 p.m. normal.	0.112	3 cc. de adrenalina al ‰
			3,15 » 7 minutos después del embadurnage.	0.182	pincelados sobre la superficie del páncreas. Anestesia durante toda la experiencia.
			3,23 » 15 » » » »	0.172	
			3,38 » 30 » » » »	0.188	
			4,08 » 1 hora » » »	0.204	
			5,06 » 2 horas » » »	0.214	
			6 — » 3 » » » »	0.165	
4	7.1	48 horas	7,55 p.m. normal.	0.173	4 cc. de adrenalina al ‰
			8,17 » 5 minutos después del embadurnage.	—	pincelados sobre la superficie del páncreas. Anestesia durante toda la experiencia.
			8,27 » 15 » » » »	0.277	
			8,42 » 30 » » » »	0.237	
			9,12 » 1 hora » » »	0.291	
			10,12 » 2 horas » » »	0.256	
7	7.4	6 días	3,34 p.m. normal.	0.154	3 cc. de adrenalina al ‰
			3,49 » 6 minutos después del embadurnage.	0.192	pincelada sobre el páncreas.
			4,01 » 18 » » » »	0.173	Anestesia durante toda la
			4,22 » 29 » » » »	0.191	experiencia
			4,58 » 1 h. 15 min. » » »	0.206	
			5,43 » 2 horas » » »	0.143	
			6,37 » 3 » » » »	0.169	

Estos experimentos nos demuestran que la adrenalina produce una verdadera hiperglucemia, siendo mayor, cuanto menos tiempo está el animal en ayunas (casos 1 y 7); y que la inyección intraperitoneal produce mayor aumento que el embadurnage de la superficie del páncreas. A los 5 minutos de introducida la adrenalina, ya comienza la hiperglucemia, que llega a su máximo a la hora, para decrecer lentamente después. La hiperglucemia es menor cuando el ayuno es muy prolongado, debido a la poca cantidad de glucógeno que contiene el hígado por la inanición.

Algunos autores observan la acción de inyecciones de adrenalina repetidas durante varios días seguidos. Según Herter y Wakemann (267), la glucosuria desaparecería a los pocos días, repitiendo las dosis de adrenalina.

Velich (268) afirma, que en las ranas se produce la glucosuria con inyecciones diarias de adrenalina, mientras el animal permanece en buenas condiciones de nutrición. Cuando el animal permanece en ayunas desde el comienzo de la experiencia, la glucosuria duraría 5 a 6 días; ésto es debido a la pérdida completa del glucógeno hepático.

Pero, según Pollak, aún en las condiciones

antes enunciadas, la glucosuria desaparece al cabo de algunos días, mientras que en la sangre hay todavía una hiperglucemia que varía entre 0.29 a 0.4 gr. de glucosa por ciento; y piensa que ésto se debe a que el riñón se acostumbra a un elevado porcentaje de azúcar en la sangre (lo que estaría de acuerdo con la opinión de Landau, como ya vimos en el capítulo I), o que recibe una acción específica por la repetición de las inyecciones de adrenalina.

Kuriyama ([269]) realiza una serie de experiencias para dilucidar este punto que pasamos a describir.

Emplea conejos, a los que inyecta diariamente adrenalina, y que durante un tiempo se conservaron en buenas condiciones de nutrición y luego sometidos al ayuno, haciendo las tomas de sangre de tiempo en tiempo y las de orina diariamente. Al final de la experiencia, el conejo era muerto y se dosaba el glucógeno hepático. La adrenalina empleada era la de Parke Davis y Cª.

Los resultados son los siguientes:

Conejo	Día de experiencia	Peso kilos	Cantidad de adrenalina por kilos.	Sangre Glucosa o/o	Orina Catidad c.c.	Orina Glucosa o/o	Glucógeno hepático Total	Glucógeno hepático o/o
Nº 1	1	2,12	0,75	a) 0,380	284	3,11		
				b) 0,305				
	15		0,75	a) 0,432	184	4,04		
					310	5,58		
	ayuno	1,88	0,75	a) 0,542	106	0,66		
	20		0,75	a) 0,467	142	1,20		
	22		0,75	a) 0,393	55	0,74		
	23	1,36	0.75	b) 0,285			1.076	1.82
Nº 2	1	1,88	0,5	a) 0,316	111	1,54		
			0,5	b) 0,230				
	15		0,5	a) 0,346	96	1,57		
	ayuno	1,86	0,5		64	0,48		
	20		0,5	a) 0,253	38	0,14		
	23		0,5	a) 0,248	30	0,15		
	24		0,5	a) 0,217	32	0,13		
	26		0,5	a) 0,227	47	0,22		
	27		0,5	a) 0,264	30	0,13		
	29	1,55	0,5	a) 0,285	92	0,40		
			0,5	a) 0,245			0.630	1.69
Nº 3	1	2,28	1,0	a) 0,290	315	2,59		
	15	2,12	1,0	b) 0,330				
				a) 0,424	133	4,67		
	42		1,0	a) 0,462	157	4,03		
	ayuno			b) 0,298				
	45	2,36	1,0	a) 0,287	129	1,04		
				b) 0,302				
	48		1,0	a) 0,355	186	1,03		
				b) 0,284				
	52	1,74	1,0		174	1,57	210	4.87
Nº 5	1	2,38	1,0			3,19		
	16	2,02	1,0	a) 0,397	241	4,30		
	ayuno			b) 0,363	271			
	25	1,30		a) 0,304		0,22		
				b) 0,272	78		0.596	1.51
Nº 4	1	2,11	1.0		201	5,29		
	6	1,94	1,0	a) 0,396		5,79		
				b) 0,308	162			
	32	1,92		a) 0 328		6,58		
	ayuno			b) 0,256	204			
	36			a) 0,292	99	1,12		
				b) 0,188				
	39			a) 0,291	86	1,01		
				b) 0,294				
	41	1,40			68	1,06	1.740	4.17

a) Muestra de sangre tomada 2 horas después de la inyección.
b) » » » » 4 » » » » »

Kuriyama, de sus experiencias, saca las siguientes conclusiones principales. La hiperglumia adrenalínica no es notablemente modificada por la inyección diaria de la droga, siempre que el animal se encuentre en buenas condiciones de nutrición. En el período de ayuno, si bien es cierto que la hiperglucemia desciende, sin embargo a veces, permanece casi a un mismo nivel.

La glucosuria desciende en el período de ayuno, debido a esto mismo, y no a una hiperglucemia insuficiente o al llamado hábito adrenalínico.

Ahora bien, ¿de dónde procede este exceso de azúcar en la sangre, que trae como consecuencia su presencia en la orina?

Vosburgh y Richards realizan experiencias para dilucidar ésto, dosando el azúcar de la sangre tomada de la vena porta, la hepática y la arteria femoral, simultáneamente, por procedimientos un poco complicados y que creo estarían fuera de lugar si los describiera aquí.

Toman muestras, antes y después de la aplicación de la adrenalina en la superficie del páncreas.

He aquí los resultados obtenidos por dichos autores:

Perro Nº	Peso kilos	Ayuna desde hace	Hora de la toma de las muestras	Glucosa por 100			Otras indicaciones
				Arteria femoral	Vena porta	Vena hepática	
1	9,0	72 horas	9,31 p.m. antes	0,10	0,10	0,08	
			9,37 » embadurnage con adrenalina.				
			9,57 » 20 minutos después.	0,15	0,08	0,25	
2	9,2	24 horas	4,23 p.m. antes.	0.160	0,165	0,164	En la primera toma el páncreas e intestino normal; a la segunda, páncreas algo congestionado, intestinos cianóticos.
			4,39 » embadurnage con adrenalina.				
			4,49 » 10 minutos después.	0,247	0,197	0,284	
			5,20 » 41 » »	0,322	0,245	0,346	
3	7,8	20 horas	4,21 p.m. antes.	0,159	0,169	0,136	En la segunda, tercera y cuarta toma, tanto el páncreas como los intestinos estaban muy congestionados.
			4,40 » embadurnage con adrenalina.				
			4,44 » 4 minutos después.	0,187	0,167	0,201	
			5,06 » 26 » »	0,215	0,187	0,252	
			5,16 » 66 » »	0,208	0,207	0,209	
4	15,65	21 horas	5,29 p.m. antes.	0,311	0,282	0,316	En la segunda toma, el intestino estaba cianótico.
			5,42 » embadurnage con adrenalina.				
			6,09 » 27 minutos después.	0,385	0,314	0,348	
5	5,35	26 horas	3,15 p.m. antes.	0,221	0,227	0,210	Páncreas congestionado e intestino cianótico en la 2ª toma.
			3,25 » embadurnage con adrenalina.				
			3,46 » 21 mutos después.	0,242	0,158	0,240	
6	13,2	25 horas	5,26 p.m. antes.	0,201	0,181	0,208	
			5,36 » embadurnage con adrenalina.				
			6,01 » 25 mitutos después.	0,208	0,223	0,227	

El examen de este cuadro nos demuestra que si antes de la aplicación de la adrenalina la proporción de azúcar en la vena hepática, porta y arteria femoral era casi la misma, después en cambio, siempre hay mayor proporción en la sangre que sale del hígado.

En el experimento nº. 3, cuatro minutos después de la aplicación de la adrenalina, el azúcar contenido en la sangre arterial aumentó un 0.028 por ciento, en la de la vena porta hay más o menos la misma cantidad, mientras que en la sangre del hígado el aumento era de 0.05 por ciento.

Como esta misma observación se puede hacer en los otros casos (menos en el nº. 4, pero aquí hay que tener en cuenta el elevado porcentaje que hay en la sangre, antes de la aplicación de la adrenalina), podemos deducir que una de las causas del aumento de azúcar en la sangre, es la mayor formación de éste en el hígado.

Para que no se pudieran tachar a estos experimentadores sus conclusiones, aduciendo que las variaciones pudieron haberlas producido el traumatismo operatorio, repiten las mismas experiencias, pero sin aplicar la adrenalina, y no observan ninguna de las variaciones anotadas en los experimentos anteriores.

Sin embargo, algunos autores no aceptan esta manera de pensar de estos experimentadores. Así Blum, creyó, en un principio, que la glucosuria adrenalínica sólo aparecía en animales cuyo hígado estaba desprovisto de glucógeno, pero luego modifica esta opinión. Herter y Richards, nos indican que en perros llevados a la inanición por el envenenamiento con floritzina, la inyección de adrenalina produce muy poca o no produce glucosuria, mientras que la floritzina puede aún producirla. Frank e Isaac, dicen que falta demostrar la hiperglucemia en los animales intoxicados con fósforo.

Pero algunos autores, como Doyon y Kareff ([270]), Wolownik ([271]) y muchos otros, consideran que el glucógeno hepático es en gran parte la fuente productora de la glucosa eliminada bajo la acción de la adrenalina.

Falta y Priestley ([272]), demuestran que, a pesar de la inyección de adrenalina en conejos que se les había ligado los vasos del hígado, el tenor de glucosa en la sangre no aumenta; lo mismo ha demostrado Michaud en perros con fístula de Eck.

Velich ([273]), experimentando en ranas, encuentra que, mientras no se extirpe el hígado, se puede extraer el bazo, intestinos, glándulas

procreadoras y páncreas, y la inyección de adrenalina produce glucosuria.

Macleod y Pearce ([274]), prueban que la inyección de adrenalina en la circulación porta de un animal, produce un aumento de la glucogenolisis en el hígado, siendo ésto producido por el mecanismo glucogenolítico local.

Bang considera que el hígado es indispensable para la hiperglucemia adrenalínica, pero que el glucógeno hepático no es un factor necesario.

Estas conclusiones de los autores arriba indicados, están apoyadas por las experiencias de Kuriyama, que basado en el resultado de los dosajes de glucógeno hepático indicados en el cuadro anterior ya citado, y en el que a continuación transcribimos, que resume las experiencias he-

Conejo No.	Cantidad de adrenalina por dia miligrs.	Cantidad de dias que se inyectó.	Peso del perro		Glucogeno			Dias de ayuno
					Hepático		Muscular o|o	
			Comienzo	termi-nación.	Total grms.	o|o		
II	1	11	2,36	1,76	1,900	4,36	0,079	11
III	0,75	11	2,43	1,68	1,172	3,19	0,167	11
IV	0,93	1	1,84	1,36	0,815	2,42	0,046	11
V	0,59	1	2,64	2,05	1,850	3,43	0,050	1 1

chas sobre perros en ayunas, a los que les hacía inyecciones diarias de adrenalina, dosando luego

el glucógeno hepático y muscular, comparándolos con los dosajes efectuados en animales testigos sometidos a ayuno, pero a los que no inyectaba adrenalina, nos dice: «El hígado de los conejos en ayunas y sometidos a inyecciones diarias de epinefrina, contiene mayor cantidad de glucógeno que el de los animales sometidos solo al ayuno. El glucógeno contenido en los músculos no nos muestra ninguna diferencia de uno a otro caso. Una simple inyección de adrenalina a conejos inaniciados, produce también un aumento parecido en el glucógeno contenido en el hígado. Este depósito anormal de glucógeno en el hígado, por aquella razón, no es debido a la contínua administración de la epinefrina» ([275]).

Este mismo autor ([276]), estudia la acción de la doble extracción de las cápsulas suprarrenales sobre el poder glucogenético del hígado. Para lo cual, hace la descapsulación, dejando pasar un lapso de tiempo entre una y otra; alimenta al animal con distintas substancias y luego dosa el glucógeno hepático, llegando a la conclusión de que, la doble descapsulación no tiene ninguna influencia sobre el poder glucogenético del hígado, haciéndose el depósito glucogénico en igual proporción que en los animales testigos.

En cuanto al mecanismo de la hiperglucemia

y glucosuria adrenalínica, no hay hechos positivos que lo demuestren claramente, sino hipótesis más o menos aceptables.

Para algunos autores, basados en la obra de Minkowski y sus colaboradores, que demostraba la acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, de la secreción interna del páncreas, sería producida por una alteración de la naturaleza, actividad o cantidad de dicha secreción interna.

Para otros, sería provocada por una acción sobre el sistema nervioso. Otros creen que la adrenalina produciría la glucosuria por alteraciones provocadas en el riñón, de la misma forma que las produce la floritzina y el ácido crómico. Esta teoría no es prácticamente aceptable.

Peters y Gegelin, basados en sus experiencias, llegan a la conclusión de que la hiperglucemia adrenalínica, es causada por una disminución de la reserva alcalina de la sangre. Pero esta hipótesis no ha encontrado aceptación.

Wilenko (277), basado en que la adrenalina disminuye el cuociente respiratorio fisiológico después de la administración de carbohidratos y que la glucosa inyectada por vía endovenosa aparece cuantitativamente en la orina, cree que di-

cha droga disminuye la propiedad del organismo de quemar el azúcar.

Herter, piensa que la adrenalina sólo actúa sobre el páncreas, siendo éste el órgano productor de los trastornos hidrocarbonados.

Lépine, ha realizado experiencias que prueban que la glucosuria se produce lo mismo en los animales a los que se les ha extraído el páncreas.

Blum admite que la adrenalina actúa por intermedio del hígado. Esto ha sido probado por Lépine y varios otros experimentadores.

Para terminar, diremos con Vosburg y Richards: «cualquiera que sea la manera de cómo se producen los efectos de la adrenalina, es probable que su mecanismo sea igual, aunque en un diferente grado, con el de las condiciones normales».

CAPITULO XIII

La glucemia y la floritzina

Es un hecho ya muy conocido, que la ingestión o inyección de floritzina, provoca tanto en el animal como en el hombre, la aparición de la glucosa en la orina. Von Mering fué el primero que en 1885, hizo notar ésto. Este mismo autor la hace notar en un hombre que durante un mes ingerió 2 gramos diarios de floritzina, teniendo 27 a 37 por mil de azúcar en la orina.

Estudiemos ahora el tenor de la glucosa en la sangre de los sujetos con glucosuria floritzínica.

En general, se puede decir que el animal floritzinizado, presenta una glucemia normal.

Esto, descubierto por Von Mering, revolucionó las ideas tenidas hasta entonces, pues no se conocían glucosurias sin hiperglucemias, y fué comprobado por muchos observadores que siguie-

ron a Von Mering (Quinquad [278]), Minkowski, Lewandowski, etc.). A pesar de ésto, algunos autores, como Corlen, han visto casos con hiperglucemia.

Lépine estudia la acción de la floritzina en perros, a los que inyecta, por vía subcutánea, 0.25 grs. de floritzina por kilo de peso, disuelta en alcohol; en unos 10 casos observa glucemias de más de 1.50 grs. por mil.

Hedón [279], ha hecho inyecciones de floritzina a perros despancreatizados, obteniendo siempre disminución de la hiperglucemia, como puede verse a continuación:

Perro despancreatomizado. Se le inyectan 5 gramos de floritzina.

Antes de la inyección	4.5	o|oo	de glucosa
1 hora después de la inyección .	3.4	„	„ „
3 horas después de la inyección .	1.9	„	„ „
5 horas después de la inyección .	1.5	„	„ „

Lépine [280] repite estas mismas experiencias, y obtiene:

A un perro despancreatomizado el día anterior de 26 kilos, le inyecta 6 gramos de floritzina por vía subcutánea.

Antes de la inyección	3.00	o|oo	de glucosa
5 horas después de la inyección.	1.60	„	„ „
9 horas después de la inyección.	2.30	„	„ „

La orina a las mismas horas tenía 76.9 y 62.0 por mil de glucosa, respectivamente.

Lépine repite la experiencia, sobre un perro hecho anúrico por inyección de una fuerte dosis de soda, y ve que la hiperglucemia pancreática no disminuye con la floritzina.

A un perro de 16 kilos, despancreatizado el día anterior, se le inyecta por vía endovenosa 8 gramos de floritzina disuelta en 200 de agua, obteniendo lo siguiente:

Antes de la inyección	3.4	o/oo de glucosa
3 horas después de la inyección .	5.0	„ „ „
7 horas después de la inyección .	4.8	„ „ „
9 horas después de la inyección .	5.1	„ „ „

Como vemos, en este caso hay más bien un aumento de la hiperglucemia.

Csonka (281) realiza una serie de experiencias para estudiar la influencia de la ingestión de hidratos de carbono, albúmina y grasa por perros floritzinizados sobre el tenor de glucosa en la sangre.

Emplearon perros sometidos a dos días de ayuno, a los que les inyectaron durante 4 días, diariamente, 1 y 2 gramos de floritzina disueltos en 10 c.c. de aceite de oliva. La glucosa fué introducida con sonda, las albúminas y grasas

fueron ingeridas por el perro mismo. Las muestras de sangre se tomaron de las venas de la oreja. La ligadura de los vasos renales y del uréter se realizó a través de una incisión abdominal bajo éter. Terminadas las experiencias, los animales fueron muertos, y se les extrajo el hígado, que previamente pesado, se puso en maceración, y de ésto se tomó 100 gramos para el dosaje del glucógeno. Se determinó también el glucógeno de los músculos.

El cuadro siguiente demuestra los cambios del contenido de azúcar en la sangre, después de la ligadura de los vasos renales y de los uréteres, y de la subsiguiente ingestión de 50 gramos de glucosa en el perro floritzinizado y en el normal.

Indicaciones	Glucosa o/o	
	Perro con floritzina	Perro normal
Antes de la operación.....	0.058	0.075
2 horas después de la ligadura del riñón	0.151	0.099
4 » » » » » y 2 hs. después de la glucosa inyectada.....	0.290	0.076
6 horas después de la ligadura y 4 hs. después de la glucosa inyectada.....	0.246	0.084
8 horas después de la ligadura y 4 hs. después de la glucosa inyectada.....		0.090

Como vemos, se observa una marcada hiperglucemia en el perro floritzinizado, pero en el perro normal no se observan variaciones apreciables.

Repiten las experiencias haciendo ingerir distintas substancias (glucosa, carne, gelatina y grasa) a perros floritzinizados, con los resultados que se expresan en el siguiente cuadro:

Experimento	Fecha	Perro N.o	Perro Peso	Alimento	Glucosa por cien después de la alimentación Antes	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	8 horas	
4	Marzo 7	27	12,5	20 grs. glucosa en 200 H^2O	0,060	0,181	0,192	0,113	0,070	0,088		
5	» 1	27*	12,9	50 grs. glucosa 150 grs. glucosa	0,066	0,173	0,191	0,115	0,204	0,106	0,085	
6	Junio 2	28	9,5	50 grs. gelatina	0,061	0,085	0,092	0,101	0,081	0,085	0,078	
7	Marzo 8	27	12,2	270 grs. carne	0,058	0,066	0,088	0,077	0,075	0,071		
8	Mayo 3	27*	11,3	500 grs. carne	0,069	0,102	0,119	0,098	0,097	0,095	0,083	
	» 31	28	10,0	100 grs. grasa	0,074	0,075	0,069	0,059	0,056	0,058		
	» 16	30	20,6	143 grs. grasa	0,064	0,074	0,069	0,067	0,067	0,053	0,058	

(*) Segunda inyección de floritzina.

Vemos, que si se exceptúa en los casos 31 y 16, que ingerieron grasa, todos los otros presentaron un marcado aumento del tenor de glucosa en la sangre, siendo este aumento mayor en los perros que ingerieron 20 gramos de glucosa, que en los que comieron 200 gramos de carne, a pesar de ser cantidades aproximadamente isoglucósicas (Janneg y Csonka) (282).

Podemos decir en términos generales, que la floritzina no aumenta el tenor de la glucosa en la sangre, produciendo la glucosuria por una alteración del riñón que se hace permeable para el azúcar.

CAPITULO XIV

La glucemia, los ácidos y álcalis

La influencia de los ácidos y álcalis sobre el metabolismo hidrocarbonado y naturalmente, sobre la glucemia y glucosuria, ha adquirido mucha importancia en estos últimos tiempos.

Elías H. demostró que la inyección de ácido clorhídrico al 0.25/n. a perros y conejos, produce una hiperglucemia y glucosuria.

Sin embargo, Underhill (283) encontró que las inyecciones subcutáneas de sales de lactato o clorato de calcio, tienen una acción análoga a la del ClH. y que no tiene mayor influencia sobre el tenor de glucosa en la sangre, pues neutralizando el calcio con fosfato de sodio, en la forma común, produce en conejos normales una hipoglucemia.

El mismo Underhill (284), por los resultados obtenidos con inyecciones de carbonato de so-

dio a conejos normales, opina que se produce una hipoglucemia transitoria. Estas hipoglucemias, las encuentra en más de la mitad de los casos.

Macleod y Fulk demuestran que las inyecciones, a intervalos, de carbonato de sodio o de ácido clorhídrico en la vena porta, mientras se les hace una inyección continua de glucosa en otra rama de la misma vena, no tienen acción sobre la glucemia; pero si la glucosa es inyectada en una proporción inferior del límite de tolerancia con suficiente álcali para reducir el hidrógeno de la sangre de la vena porta y cava, la proporción de glucosa en la sangre no se eleva a un grado tal, como cuando la solución de glucosa tiene una reacción ácida o alcalina.

Todas estas experiencias han sido hechas, como hemos dicho, en conejos normales. Veamos ahora los resultados que se obtienen en animales cuyo metabolismo hidrocarbonado, se encuentra alterado.

Pavy y Godden hacen a gatos, que presentaban glucosuria por anestesia clorofórmica, inyecciones intravenosas al 3 por ciento de carbonato de sodio anhidro, y observan que la glucosuria comienza a decrecer 15 minutos después de la inyección y desaparece a los 30 minutos.

Elías y Kolb ([285]) estudian la influencia del carbonato de sodio sobre la glucosuria e hiperglucemia de los jóvenes perros con diabetes hambrienta (hungerer diabetes), y observan que reducen la hiperglucemia y glucosuria.

Murlin y Kramer, en sus primeras experiencias, hechas sobre perros despancreatomizados, notaron que las inyecciones intravenosas de carbonato de sodio producían una disminución en la excreción del azúcar.

Basados en sus experiencias posteriores ([286]), estos autores llegan a las siguientes conclusiones:

«1º El bicarbonato de sodio y de potasio introducido con sonda en el estómago, no tiene una acción inmediata sobre la glucosuria e hiperglucemia de los perros despancreatomizados.

«2º El bicarbonato dado por boca a perros despancreatomizados que estén en ayunas, puede hasta causar la reaparición de la glucosa en la orina, después de llegar a la completa inanición.

«3º Que el carbonato anhidro de sodio normal, puede, por el contrario, reducir el azúcar en la orina cuando se da por la boca, y la produce invariablemente».

Underhill, en 1911, por primera vez, probó

que las inyecciones de sulfato de hidrogina producen hipoglucemia en perros y aún frecuentemente en conejos; pero Mc Adam afirma que en los conejos, siempre que se dé suficiente cantidad de hidrogina, la hipoglucemia aparece.

En 1916, Underhill demostró que las inyecciones hechas con intervalos, de carbonato de sodio a animales que habían sido tratados previamente con epinefrina, reducen la hiperglucemia y la glucosuria. En cambio, según Wilson y sus colaboradores, demostraron que las sales de calcio tienen una acción opuesta, es decir, que aumentan la glucosa en la orina y alteran el carácter de la curva glucémica de la epinefrina. Si se neutraliza la acción del calcio con inyecciones de fosfato de sodio, se reduce la cantidad de azúcar, y acorta el período de la hiperglucemia en relación con los efectos producidos con la epinefrina sola.

Macleod y Fulk han observado que, cuando las inyecciones de carbonato de sodio intravenosas en animales hiperglucémicos (ya sea por anestesia con éter o alimenticia), son hechas con suficiente cantidad, para disminuir la concentración del ión hidrógeno en la sangre, se nota un descenso de la hiperglucemia. Y finalmente, Underhill ha visto la desaparición de la glucosuria en varios casos de diabetes humana después de

la ingestión de grandes dosis de bicarbonato de sodio.

Mc Danell y Underhill (287), para determinar cuáles son los factores responsables de la inconstancia de la hipoglucemia en los conejos normales después de la inyección intravenosa de carbonato de sodio, efectuaron una serie de experiencias que pasamos a describir:

A conejos adultos, previa extracción de una muestra de sangre, se le inyectan en la vena de la oreja bajo presión el carbonato de sodio en solución de 0.5 por ciento; luego se le hacen 3 tomas de media en media hora.

La alimentación de estos conejos fué la de Underhill, indicada en el capítulo III. Obtienen los siguientes resultados:

Fecha	Conejo N.º	Peso	Carbonato de sodio inyectado c. c.	Glucosa en la sangre o/o				dieta
				Antes	30' después	60' despues	90 después	
Marzo 7	15	2,200	125	0.13	0,132	0,140	0,122	
» 7	16	2,060	125	0,132	0,133	0,130	0,133	
» 11	17	1,940	125	0,18	0,120	0,176	0,190	
» 11	18	1,980	125	0,14	0,200	0,188	0,144	
» 13	19	2,800	125	0,12	0.149	0,118	0,117	Mixta
» 13	20	2,000	100	0,11	0,120	0,120	0,124	
» 15	21	2,360	125	0,119	0,120	0,115	0.142	
» 15	22	2,480	120	0,116	0,154	0,163	0,136	
» 17	23	2.680	140	0,11	0,117	0,137	0,143	
» 17	24	2,300	125	0,31	0,124	0,120		
Mayo 3	27	1,420	120	0,119	0,137	0,150	0,139	
» 3	29	1,900	120	0,115	0,130	0,130	0,127	Acida
» 5	30	1,660	123	0,11	0,117	0,119	0,123	
» 5	31	1,760	110	0,117	0,130	0,130	0,140	
» 10	29	2,000	123	0,102	0,115	0,110	0,110	
» 10	32	1,500	120	0,120	0,112	0,126	0,135	
» 11	33	2,080	120	0,104	0,110	0,115	0,120	Alcalina
» 11	34	1,760	120	0,113	0;107	0,107	0,119	
» 12	35	2,140	120	0.104	0,104	0,113	0,111	
» 12	36	1,540	60	0,110	0,115	0,110	0,114	

Como vemos, los resultados que obtienen estos señores, no están muy de acuerdo con los obtenidos por los autores anteriormente citados. Con dieta mixta falta casi siempre la hipoglucemia; sólo el conejo nº. 17 presenta una leve hipoglucemia, y Mc Danell y Underhill consideran que no es un animal normal. En cuanto a los casos en que aparece aumento, éste es muy leve y carecen de valor en frente al mayor número de casos en que no aparece, y la hiperglucemia del conejo nº. 22, puede ser achacada a la postración que le produjo la inyección.

Estos mismos autores repiten sus inyecciones de carbonato de sodio, pero en lugar de hacerlas a conejos normales, las hacen a conejos que han sufrido una inyección de epinefrina previa.

La cantidad de epinefrina inyectada, es de 0.3 milígramos por kilo de peso, que es la cantidad mínima a inyectar, para que aparezca la hiperglucemia y glucosuria, según dichos autores.

Los resultados obtenidos por Mc Danell y Underhill (288), son los siguientes:

Fecha	Conejo		Peso	Glucosa en la sangre por ciento							
				Antes	1	2	3	4	5	6	7
Junio 13	29	2	100	0,113	0,223	0,190	0,160	0,131	0,115	0,099	0,100
» 13	36	1	560	0,113	0,291	0,300	0,285	0,232	0,205	0,144	0,117
» 16	50	1	920	0,132	0,304	0,300	0,273	0,187	0,128	0,118	0,106
» 16	38	1	910	0,114	0,302	0,236	0,194	0,156	0,116	0,109	0,117
Término medio.....				0,118	0,281	0,261	0,228	0,176	0,141	0,117	0,109

Ahora veamos los efectos de la inyección de carbonato de sodio al 0.5 por ciento, media hora antes de la inyección de epinefrina:

Fecha	Conejo N.o	Peso	$C.O^3Na^2$ c.c.	Glucosa en la sangre por 100							
				Antes	Hora después de la inyección						
					Carbonato de sodio	Epinefina					
						1	2	3	4	5	6
Junio 19	40	2,560	120	0,100	0,112	0,323	0,237	0,153	0,127	0,112	0,095
» 19	39	1,540	100	0,115	0,109	0,257	0,251	0,160	0,149	0,141	0,127
» 22	44	2,120	125	0,111	0,131	0,297	0,350	0,344	0,295	0,289	0,228
» 22	49	2,560	100	0,117	0,074	0,255	0,172	0,155	0,132	0,134	0,104
» 26	45	2,640	125	0,111	0,093	0,167	0,168	0,128	0,117	0,108	0,093
» 26	52	1,800	125	0,115	0,121	0,216	0,257	0,217	0,172	0,141	0,119
» 28	38	1,800	110	0,106	0,096	0,224	0,217	0,185	0,146	0,129	0,108
» 28	50		110	0,111	0,108	0,206	0,210	0,201	0,176	0,167	0,124
Término medio.....				0,111	0,105	0,243	0,232	0,197	0,164	0,133	0,124

Del examen comparativo de estos cuadros, podemos deducir que las inyecciones de carbonato de sodio rebajan la hiperglucemia y glucosuria producidas por las inyecciones de epinefrina, pero nunca llegan a hacer desaparecer los efectos de ésta, aun cuando se dé la dosis mínima de 0.3 miligramos por kilo de peso.

CAPITULO XV

La glucemia y la guanidina

Las experiencias efectuadas por Paton y Findlay, para dilucidar el complejo problema de la función de las paratiroides, les sugirieron la idea de que en el tétano paratiroideoprivo, algunas substancias, especialmente la guanidina y la metilguanidina, ejercen una hiperexcitabilidad sobre los nervios.

La metilguanidina fué en 1906 aislada por primera vez en la orina humana por Kutscher y Lohmann ([289]), y dos años más tarde por Engeland ([290]). Achelis ([291]) la aisló de la orina de perros normales.

Las cantidades halladas por estos tres investigadores, corresponden a 0.007 gr. más o menos por litro. Koch, en 1912, descubrió metilguanidina en la orina de un perro que había sido sujeto a la paratiroidectomía. En este caso, se

encontró 1.9 gr. de la droga por litro. En su segunda publicación (1913), encuentra constantemente la existencia de metilguanidina y de otras bases tóxicas en la orina, en cinco perros paratiroidectomizados, y establece que en todos los casos por él estudiados ha encontrado metilguanidina. En aquellos casos en que la cantidad de metilguanidina era pequeña, estaban presentes otras bases de guanidina, de modo que considera como constante en todos los casos la cantidad de guanidina.

Burus y Sharpe, usando métodos más perfectos que los empleados por los anteriores investigadores, determinaron cuidadosamente la cantidad de guanidina y metilguanidina existente en la sangre y orina de perros paratiroidectomizados, encontrando mayor cantidad que en los perros normales. Este aumento alcanza a un 90 por ciento en la sangre y un 40 por ciento en la orina.

Basados en una serie de observaciones de muchos autores sobre los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono que se notan en los animales paratiroidectomizados (ya los hemos citado en el capítulo correspondiente) y habiéndose demostrado que en dichos animales se encuentra una mayor proporción de bases de gua-

nidina, como acabamos de ver, Watanabe [292] hace una serie de experiencias para averiguar los efectos que sobre la glucemia producen las inyecciones de dicha substancia.

Hace inyecciones subcutáneas de guanidina hidroclórica al 10 por ciento a conejos adultos, previa extracción de una muestra de sangre, duplicando las determinaciones para evitar errores. Previamente averiguó la dosis subtotal de guanidina necesaria para que aparecieran los síntomas del tétano, viendo que 0.2 grs. por kilo de peso son suficientes. De hora a hora y media tardan en aparecer los primeros síntomas.

Los conejos una vez inyectados permanecieron en completo ayuno.

Las muestras sucesivas de sangre las toma de hora en hora primero y luego con intervalos mayores.

Los resultados que obtuvo son los siguientes:

Hipoglucemia después de la inyección de guanidina hidroclorhídrica

Conejo N.º	Fecha 1917	Peso gramos	Guanidina por kilo a las 9,10 a.m.	Glucosa en la sangre por cien										
				9 a.m.	10 a.m.	11 a.m.	12 m.	1 p.m.	2 p.m.	4 p.m.	5 p.m.	8 p.m.	Dia siguiente a las 9 a.m.	2 p.m.
7	Junio 30	2.220	0.15	0,101	0,100	0,122	0,124	0,100	0,098	0,085	0,077	0,073	0,099	0,095
8	Julio 2	2.240	0.20	0,121	0,112	0,125	0,127	0,108	0,111	0,100	0,101	0,054	0,081	

Como se ve, en el conejo nº. 7 la hiperglucemia es neta a las 7 horas después de la inyección; en el nº. 8, recién a las 9 horas es bien apreciable.

Repite las mismas experiencias en mayor número de conejos, colocándose dentro de las condiciones anteriores, y obtiene los resultados del cuadro siguiente:

Primera inyección de guanidina

Conejo Nº	Fecha 1917	Peso grms.	Guanidina por kilo a las 7 a. m. gramos	Glucosa de la sangre por ciento						
				6,55 am.	9 a.m.	11 a.m.	2 p.m.	5 p.m.	8 p.m.	Dia siguiente a las 9 a.m.
23	Agosto 15	1,960	0,30	0,115		0,173				
21	» 8	1,520	0,25	0,093	0,098	0,080	0,058	0,056	0,053	
22	» 14	2,080	0,25	0,107	0,116	0,103	0,106	0,098	0,073	0,070
24	» 17	1,830	0,25	0,111		0,139	0,100	0,073	0,024	
31	Septbre. 29	1,400	0,20	0,117			0,057	0,048		
30	» 29	1,600	0,20	0,115			0,080	0,072	0,068	
29	« 27	2,540	0,20	0,111			0,084	0,083	0,067	0,100
27	Agosto 24	2,600	0,20	0,120			0,053			
26	» 25	1,600	0,20	0,120			0,099	0,111	0,043	
18	» 5	1,520	0,20	0,113	0,143	0,132	0,103	0,057	0,039	0,086
14	Julio 22	1,740	0,20	0,120	0,123	0,104	0,069	0,074	0,057	0,105
15	» 23	1,520	0,20	0,100	0,105	0,094	0,067	0,081	0,073	0,095
19	Agosto 6	1,920	0,20	0,110	0,143	0,147	0,110	0,115	0,094	0,100
25	» 23	2.000	0,20	0,200			0,108	0,118	0,103	
28	Septbre 27	2,300	0,20	0,125			0,127	0,167	0,129	0,129
10	Julio 18	1,700	0,15	0,118	0,148	0,134	0,074	0,065	0,056	0,111
12	» 19	1,480	0,15	0,104	0,127	0,112	0,116	0,115	0,080	0,101
13	» 21	1,520	0,15	0,103	0,113	0,115	0,120	0,113	0,092	0,096
16	» 24	1,300	0.10	0,111	0,122	0,119	0,114	0,107	0,094	0,120
17	» 29	1,900	0,05	0 122	0,123	0,123	0,129	0,117	0,100	0,116
20	Agosto 7	1,440	0,05	0,103	0,102	0,102	0,107	0,099	0,102	0,104

Casi todos de 12 a 21 horas después de la inyección, presentan hipoglucemia, algunos de ellos con una reducción de más de la mitad del

azúcar normal de la sangre. Tres casos son sospechosos, pero 6 dan resultados negativos. Después confirmó el hecho de que en estos casos negativos la dosis no había sido bastante fuerte como para producir hipoglucemia. La orina de los conejos de este grupo fué analizada, pero ninguna presentó ni rastros de azúcar. En la mayor parte de los casos la hipoglucemia aparece 7 horas después de la inyección, y por lo general, continúa varias horas. Doce de los 21 murieron en seguida de la inyección; algunos de ellos varias horas después, con convulsiones típicas; la mayor parte la noche siguiente, y otros pocos al cabo de algunos días. En todos los casos, el aspecto de la jaula mostraba que el animal había muerto en convulsiones.

Aunque generalmente los casos en que aparece hipoglucemia terminan fatalmente, tres conejos que presentaban hipoglucemia, se restablecieron.

La dosis inyectada en este grupo varió de 0.05 a 0.3 gr. por kilo de peso. Ninguno de los conejos que recibió menos de 0.1 gr. por kilo de peso, presentó hipoglucemia, y con una cuidadosa inspección del cuadro, puede observarse que la hipoglucemia provocada es casi proporcional a la dosis de la droga administrada. El

conejo n°. 23, sin embargo, recibió la dosis mayor, y murió antes de la aparición de la hipoglucemia. En las sucesivas muestras de sangre de cada conejo, observó que en la primera y segunda muestra después de la inyección de la droga, el porcentaje del azúcar señala un aumento sobre el de la muestra tomada antes de la inyección.

A los conejos sobrevivientes, se les hizo sufrir una segunda inyección de una dosis un poco mayor que la primera, después de un tiempo necesario para restablecerse de los efectos de la primera.

Segunda inyección de guanidina

Conejo N°	Fecha 1917	Peso grms.	Guanidina por kilo a las 7 a.m. gramos	Glucosa en la sangre por ciento						
				6,56 a.m.	9 a.m.	11 a. m.	2 p. m.	5 p. m.	8 p. m.	Dia siguiente 9 a.m.
1	Julio 8	1.880	0.25	0,111	0,142	0,154	0,140	0,120	0,096	0,123
7	» 10	2.080	0.30	0,109	0,196	0,171	0,173	0,150	0,096	0,096
9	» 14	2.260	0.25	0,152		0,125	0,091	0,095	0,098	0,143
11	» 16	1.800	0.25	0,125	0,143	0,104	0,099	0,095	0,095	0,152
12	» 31	1.280	0.25	0,111	0,102	0,093	0,104	0,111	0,087	
14	Agosto 2	1.440	0.30	0,103		0,049				
16	» 3	1.320	0.20	0,136	0,176	0,170	0,171	0,136	0 111	0,116
17	» 4	1.520	0.20	0,127	0,137	0,154	0,131	0,124	0,120	0,125
18	» 12	1.220	0.30	0,109			0,074			
19	» 13	1.400	0.25	0,107		0,154	0,125	0,122	0,107	0,111
20	» 16	1.620	0.20	0,108		0,150	0,127	0,122	0,106	0,088

En todos los casos, menos los números 14 y 18, no hay hipoglucemia; las excepciones

dice el autor, presentaron hipoglucemia hasta antes de su muerte en convulsiones.

En consideración a estos hechos, podemos decir que, todos los conejos presentan hipoglucemia después de la segunda inyección de la droga, siempre que la dosis sea bastante fuerte, aunque en este caso los conejos mueren. Es interesante observar que la segunda inyección de una gran dosis de guanidina provoca, en la mayor parte de los casos, una hiperglucemia pocas horas después de su administración y es más acentuada que la aparecida a raiz de la primera inyección. En estos animales no hay glucosuria, y la mayor parte mueren la noche siguiente en convulsiones.

Una tercera inyección fué practicada a los sobrevivientes de la segunda, después de un intervalo de 1 o 2 semanas.

Tercera inyección de guanidina

Conejo N.o	Fecha 1917	Peso grms.	Guanidina por kilo a las 7 a.m gramos	Glucosa en la sangre por ciento						
				9,55 am.	9 a.m.	11 a.m.	2 p.m.	5 p.m.	8 p.m.	Dia siguiente 9 a.m.
3	Julio 12	2,500	0,25	0,122		0,169	0,145	0,143	0,109	0,119
11	» 30	2,100	0,30	0,105		0,078				
16	Agosto 10	1,120	0,30	0,108	0,200	0,204	0,148	0,131	0,122	0,111
17	» 11	1,780	0,30	0,115		0,221	0,182	0,133	0,108	0,141
19	» 28	1,880	0,25	0,121	0,200	0,167	0,137	0,124	0,111	0,104

Entre éstos, vemos que sólo el n°. 11 presenta hipoglucemia, y ésta aparece juntamente antes

de la convulsión fatal, que termina con la muerte. En este grupo de conejos hubo marcada hiperglucemia por pocas horas después de la inyección, y sólo el nº. 19 se restablece. No hubo azúcar en la orina. Es digno de nota que el conejo número 19 es inyectado 5 veces con intervalos de una o dos semanas, y que no hubo hipoglucemia en las tres primeras veces. La cuarta y quinta inyección provocaron una marcada hipoglucemia, que a las 8 horas de efectuada la inyección alcanzó a 0.070, teniendo antes 0.119.

Generalmente, la hipoglucemia aparece 7 horas después de la inyección de la droga, y continúa varias horas a través de la noche.

Para averiguar la duración de la hipoglucemia, este autor, hizo la inyección a las 8 p.m., y la primera muestra la tomó por la mañana. Al principio, fueron empleados 3 conejos, y después de inyectarles de 0.1 a 0.15 gr. por kilo de peso, no se observó cambio en la cantidad de azúcar de la sangre, excepto en el nº. 19, que era dudoso. La dosis no fué, seguramente, bastante grande como para producir hipoglucemia.

Tomó otros 4 conejos y les inyectó de 0.2 a 0.25 gr. por kilo de peso, a las 10 p.m. Tomó las primeras pruebas a la mañana siguiente, pero ninguna presentaba hipoglucemia. A otros 2 co-

nejos le inyectaron 0.1 gr. por kilo de peso, observando que desde 6, hasta 24 horas después de la inyección, había una intensa hipoglucemia. Desde que esta dosis es bastante para producir hipoglucemia, se deduce que la manipulación para extraer la sangre o la excitación de los animales, acelera la producción de la hipoglucemia.

Los resultados de estos últimos conejos, se ven en el cuadro adjunto:

Duración de la hipoglucemia producida por la inyección de guanidina hidroclorhídrica.

Conejo 35 (2.200 gramos)				Conejo 37 (1.820 gramos)			
Fecha	Guanidina por kilo	Glucosa de la sangre	Observaciones	Fecha	Guanidina por kilo	Glucosa de la sangre	Observaciones
Octubre 16				Octubre 18			
5 p. m.	0,2 a las 10 p.m.	0,096	No presenta síntomas	5 p. m.	0,2 gramos	0,100	
Octubre 17				Octubre 19			
7 a. m.		0,100		7 a. m.	0,1 gramo	0,125	Disnea, muy irritado.
	0,1 gramo			9 a. m.		0,143	
	a las 9 a. m.			11 a. m.		0,145	
10 a. m.		0,104		2 p. m.		0,080	
12 m.		0,111	Disnea, temblor, convulsiones, etc.	4 p. m.		0,070	
				7 p. m.		0,054	
2 p. m.		0,091		10 p. m.		0,053	
4 p. m.	0,05	0,091					
7 p. m.		0,059		Octubre 20			
10 p. m.		0,062		9 a. m.		0,095	No presenta otros síntomas.
Octubre 18				2 p. m.		0,091	
7 a. m.		0,067	Fuertes convulsiones.				
3 p. m.		0,045	A las 2,30 p.m. fuertes convulsiones, luego muere.	Octubre 21			
				9 a. m.		0,064	

Los resultados de la presente investigación, muestran que la hipoglucemia que se manifiesta en la tetania paratiroipriva, como señalan Underhill y Blatherwick, puede también ser producida por la inyección de guanidina hidroclorhídrica.

La hipoglucemia que se manifiesta después de la paratiroidectomía, puede ser una manifestación secundaria de la intoxicación de guanidina.

La hiperglucemia producida varias horas después de la administración de la droga, especialmente después de la segunda y tercera inyección, puede ser considerada como debida a los disturbios de la respiración, desde que es bien sabido que la disnea produce un aumento en el contenido de azúcar de la sangre.

CUARTA PARTE

La glucemia y la glucemia experimental alimenticia en las afecciones del hígado y rinón, diabetes y embarazo

CAPITULO XVI

Las glucemias en las afecciones del hígado, riñones y diabetes

Vamos a estudiar brevemente las variaciones de la glucemia en ciertas afecciones del hígado, riñón, páncreas, en los diabéticos, etc., como también las variaciones que se observan en los individuos afectos de dichas enfermedades, producidas por la ingestión de glucosa, vale decir, provocando la glucemia experimental alimenticia.

Enfermedades del riñón — Desde hace algún tiempo, los clínicos han observado fuertes hiperglucemias en casos de nefritis graves, aunque hasta ahora no se ha dado una satisfactoria explicación del hecho.

Casos de estas hiperglucemias los han citado Neubauer (293), Rolly y Oppermain, Hopkins, etc.

Neubauer la ha observado en 8 casos sobre 18, en los que la glucemia oscilaba entre 1.80 a 2.10 por mil, haciendo notar, además, que la hiperglucemia es tanto mayor, cuanto más elevada sea la presión arterial. Hagelberg (294), apoya la opinión de Neubauer, con el resultado de sus experiencias, que demuestran el paralelismo que hay entre la hiperglucemia y la hipertensión arterial.

Port (315) encuentra en casos de nefritis complicada, hiperglucemias que varían entre 1.56 y 2.56 por mil.

Sin embargo, otros autores como Stilling (295), Frank (296) y Leire, pretenden que la nefritis, por ella misma, no trae aparejada ninguna alteración en el tenor de la glucosa en la sangre. Tachau (297) acepta una insignificante hiperglucemia, pero dice que no es constante.

Landau (298) estudia este punto en 13 casos atacados de diversas formas de nefritis. Este autor en 11 casos de nefritis de diversos tipos, encuentra una glucemia que varía entre 0.64 y 1.24 por mil. En dos casos de diabetes complicados de nefritis, pero que no presentaban glucosuria, una hiperglucemia de 2.80 y 2.07 por mil, respectivamente.

Por otra parte, han estudiado comparativamente en esos enfermos la relación de la hipertensión con la hiperglucemia, no encontrando correlación ninguna. Pues al lado de casos en que con una tensión máxima y mínima (Riva-Rocci) de 180-100, había una glucemia de 0.64 por mil, hay otro en que con una presión de 190-130 tienen 1.54 de glucosa por mil.

Transcribimos en el cuadro adjunto los resultados de Landau:

N.o Nombre	Diagnóstico	Glucemia por mil	Maximum y minimum R. R.
1.... K	Miocarditis no compensada. Nefritis.	0,64	180-100
2.... K	Nefritis aguda.	0,70	200-120
3...		0,85	
4.... D	Nefritis aguda. Uremia.,	0,72	160-100
5....		0,83	
6.... K	Nefritis intersticial. Ataque agudo.	0,80	260-120
7....		1,22	
8.... I	Nefritis aguda. Síntomas de uremia insignificante.	1,13	—
9.... S	Nefritis intersticial crónica. Uremia.	1,10	190-130
10....		1,54	
11.... M	Nefritis subaguda.	1,24	170-110
12. .. T	Nefritis intersticial. Tuberculosis pulmonar	1,03	260-125
13.... S	Nefritis arterioesclerótica.	1,10	130-10
14.... S	Diabetes, Nefritis parenquimatosa. Eclampsia.	2,8	190-55
15.... F	Diabetes. Nefritis aguda. Uremia.	2,07	—
16.... B	Nefritis. Arterioesclerosis. Enfisema pulmonar.	0,70	—
17.... N	Nefritis mixta. Uremia.	0,93	220

Este autor llega a las siguientes conclusiones:

1° En las nefritis, cualquiera que sea su forma, independiente del grado de hipertensión vascular, de la presencia o de la ausencia de manifestaciones urémicas, la cantidad de azúcar en la sangre es ordinariamente normal.

2° El equilibrio que existe en el estado fisiológico entre la producción y la consumación del azúcar, es apenas alterado en la nefritis.

3° Si existe una asociación entre la nefritis y la diabetes, se observa siempre una hiperglucemia considerable, tomando en su formación una parte igual, la hiperproducción del azúcar y la defectuosa eliminación.

4° En las diabetes complicadas con nefrites, la cantidad de azúcar eliminada por la orina no es la que nos da el índice de gravedad del caso, solamente el grado de la glucemia nos puede dar indicaciones útiles.

Myers y Bailey ([299]) también estudian la glucemia en los nefríticos, obteniendo los resultados reunidos en el cuadro siguiente:

Hiperglucemia en las nifritis

Grupo	Caso	Edad	Fecha	Glucosa en la sangre por 100	Urea de la sangre por 100 c.c.	Observaciones
I	W. F.	25 años	Noviembre 16-1914	0.18	182	Casos fatales de envenenamiento por bicl. de merc.
	—	29 »	Octubre... 27-1915	0.17	65	
II	W. O.	33 años	Marzo 7-1917	0.19	200	
			» 9-1914	0.20	182	
	M. K.	42 »	Mayo 13-1914	0.18	140	
	I. D.	17 »	Diciembre. 21-1914	0.19	134	
			» 30-1914	0.19	170	
	E. M.	39 »	Noviembre 30-1915	0.18	97	
			Diciembre. 7-1915	0.18	129	
			» 10-1915	0.22	132	
	T. D.	34 »	Enero.... 22-1915	0.09	60	Casos de nefritis intersticial crónica con uremia. Todos fatales excepto el último.
			Febrero... 6-1915	0.12	72	
			» ... 12-1915	0.14	66	
			Marzo.... 9-1915	0.14	97	
			» 16-1915	0.14	120	
	J. W.	39 »	Febrero... 24-1915	0.14	55	
			Mayo..... 1-1915	0.10	63	
			» 6-1915	0.10	89	
			Abril..... 15-1915	0.14	144	
	L. P.	57 »	Enero 15-1915	0.14	80	
			Febrero .. 18-1915	0.10	59	
			Mayo..... 1-1915	0.10	37	
			Mayo..... 5-1915	0.10	45	
III	C. M.	50 años	Abril..... 15-1915	0.20	15	Casos de nefritis parenquimat. crónica; edema generalizado; alta tensión sang.; grandes cantidades de albúmina y numerosos cilindros en la orina; ligera glucosuria casi constante, menor de 1 %.
			» 27-1915	0.19	16	
			Dioiembre. 7-1915	0.17	11	
	I. P.	62 »	Julio 27-1915	0.18	28	
			Agosto ... 31-1915	0.17	23	
			Setiembre. 24-1915	0.14	25	
			Octubre .. 1-1915	0.14	25	
			» .. 26-1915	0.14	29	
			Noviembre 19-1915	0.16	28	
			Diciembre. 3-1915	0.18	25	

Se observan algunas hiperglucemias acentuadas, especialmente en los casos de nefritis peraguda, por intoxicación con el bicloruro de Hg., ambas fatales.

La causa de esta acción de las nefritis sobre las glucemias, no está aún bien dilucidada. Wiesel y Schur (300), pensaron los primeros, que la tensión elevada de la sangre en las nefritis, dependería de un exceso de adrenalina en la sangre, es decir, que se trataría de un caso de hiperadrenalinemia. Pero, esta teoría no se puede aceptar, porque Bröcking y Trendelenburg (301) en ningún caso de nefritis han encontrado hiperadrenalinemia. Sin embargo, Khon no acepta este argumento en contra, pues dice que en la sangre de los animales con glucosuria provocada por la adrenalina, el método de Löwen-Trendelenburg no nos demuestra el exceso de adrenalina.

Enfermedades del hígado — Pasemos ahora a estudiar la glucemia experimental alimenticia, en algunos enfermos del hígado, ya que ella nos dará algunas indicaciones útiles sobre la acción de este órgano, en los casos patológicos, sobre las glucemias, permitiéndonos sacar conclusiones sobre su estado funcional, siempre necesarias, para el diagnóstico cuando no para el pronóstico de las mismas.

Ya hemos visto las variaciones en las glucemias que se producían en el sujeto normal, al que se le hacía ingerir cierta cantidad de glucosa,

ésta aumentaba en la sangre a la hora de su ingestión para descender luego. Pero este aumento nunca era muy grande y nunca hemos visto el coeficiente glucémico superior a 1.37.

En los casos en que exista una insuficiencia hepática, este coeficiente debe naturalmente ser mayor, pues el poder fijador del hígado, se encuentra disminuído. Ya veremos que la práctica nos da la razón.

Baudouin (302) ha estudiado una serie de enfermos del hígado, cuyas lesiones anatómicas en algunos de ellos ha podido luego comprobar, a los que había hecho ingerir una determinada cantidad de glucosa.

Los resultados por él obtenidos los he reunido en el siguiente cuadro, tratando de poner el mayor número de síntomas sobre las afecciones que padecían. A todos les hace ingerir 150 gramos de glucosa químicamente pura.

Orina después de la ingestión de glucosa	Número Nombre	Diagnóstico	Glucosa por 1000			Edad	Otras referencias	Coeficiente glucémico
			Antes	1 hora después	2 horas después			
Vestigios	1 F. L.	Cirrosis etílica hipertrófica.	1.27	2.20	2.14	65	Peri-hepatitis. Banda de esclerosis. Degeneración grasa.	1.73
—	2 F. L.	Cirrosis etílica atrófica.	1.15	1.86	—	57	Pequeño hígado. Esclerosis anular y pluritubular. Degeneración grasa. Nefritis crónica parcelar.	1.63
—	3 C. J.	Cirrosis atrófica etílica.	0.98	2.41	—	62	Hígado pequeño, cirrótico.	2.46
Vestigios	4 S. M.	Neoplasma de vías biliares.	1.54	2.48	—	74	Epitelioma cilíndrico primitivo de la vesícula, que se extiende en el hígado destruyéndolo en parte.	1.61
0	5 A. M.	Cirrosis atrófica.	1.31	1.74	—	54	Hígado pequeño, esclerosado, graso.	1.32
0	6 L. A.	Cirrosis hipertrófica alcohólica.	1.11	2.16	2.23	45	No hay autopsia.	2.01
Vestigios	7 O. L.	Cancer del hígado.	1.02	1.94	1.52	46	Hictérica. Hemorragias repetidas.	1.86
—	8 M. A.	Delirium tremens.	1.20	2.17	1.86	47	Sub-ictericia conjuntival.	1.81
0	9 P. O.	Obstrucción del colédoco.	1.48	3.24	3.81	70	———	2.56
presencia	10 P.	Cirrosis hipertrófica etílica.	1.23	2.50	2.02*	56	Crisis cardíacas dolorosas.	2.03
—	11 G.	Cirrosis hipertrófica.	1.46	1.77	1.96	54	Trastorno gastro-intestinal. Hígado grande 16 centímetros.	1.34

(*) Se hace otra toma a la hora y cuarto con 1.03 de glucosa por mil.

Podemos, por lo tanto, basados en el estudio de los casos anteriores, decir con Baudouin que, «cuando el coeficiente glucémico es elevado, hay una insuficiencia hepática».

Se podría, sin embargo, argumentar, que este aumento del coeficiente glucémico más es un signo de caquexia general, que de una insuficiencia aislada del hígado.

Pero ésto no se puede aceptar, porque si bien algunos de los casos anteriores se encontraban en ese estado, otros no, y además, como dice el mismo Baudouin, hay sujetos caquécticos que presentan un coeficiente normal.

Y para concluir diremos: que el coeficiente glucémico da la medida de la insuficiencia hepática, si bien es cierto que aquel sólo nos habla de una de las funciones del hígado, la glucogénica; pero en general, se puede aceptar la insuficiencia de una como la de todas las demás, aunque siempre que se quiera tener un concepto de insuficiencia general (ya que Gilber y Carnot [303]) han descrito insuficiencias hepáticas parciales), hay que buscar los otros coeficientes: azotúrico, tóxico, etc.

En los diabéticos — Ya vimos cuál era la elevación del tenor de glucosa en la sangre des-

pués de la ingestión de una cierta cantidad de glucosa (150 grs). Veamos ahora los efectos de la misma prueba en los diabéticos.

Gilbert y Baudouin (304) hacen esta investigación dividiendo los enfermos de acuerdo con la división de Gilbert y Lerebrullet (305), según el ritmo de aparición de la hiperglucemia en tres grupos.

En el primero (diabetes intermitentes), el término medio de la glucemia en ayunas es de 1.10 grs. por mil, proporción que asciende a 2.32 término medio, a la hora de la ingestión de los 150 gramos de glucosa.

Como se ve, el aumento es de 1.20 por mil, mucho mayor que el que se obtiene con la misma prueba en un sujeto normal.

En el segundo grupo (diabetes sub-continuas), los enfermos presentaban como término medio en ayunas, 1.36 por mil de glucosa en la sangre. Con la ingestión de los 150 grs. de glucosa, el término medio de la hiperglucemia es de 3.23 por mil de glucosa una hora después. En este caso se obtiene un mayor aumento que el obtenido en los del grupo anterior, y su persistencia es también más duradera.

En el tercer grupo (diabetes continuas), nos encontramos ya con una hiperglucemia inicial

bien neta, que como término medio, se puede avaluar en 3.71 por mil. Una hora después de la ingestión, esta cifra sube a 5.61 por mil de glucosa en la sangre, como promedio. En este grupo de enfermos, sin embargo, la elevación de la hiperglucemia debida a la prueba, no es muy grande, pero hay que tener en cuenta, que el punto de partida ya representa una hiperglucemia considerable.

¿Estos hechos de experiencia, nos pueden explicar lo que pasa en la sangre y la orina de los diabéticos sometidos a una alimentación mixta? Sí. En los enfermos del primer y segundo grupo (diabetes ligeras y medianas), las materias proteicas y grasas, no pueden tenerse en cuenta para la producción de la hiperglucemia, ya que es suficiente poner a estos enfermos a régimen cárneo y graso para ver la desaparición de la glucosa en la orina y una glucemia normal. Pero en los del tercer grupo (diabetes graves), es necesario tener en cuenta la influencia de la alimentación proteica sobre la glucemia. El metabolismo de las substancias proteicas da glucosa, que no pudiendo ser asimilada, aumenta el tenor de la glucosa en la sangre y de donde la prolongación e intensidad, en estos enfermos, de la hiperglucemia y glucosuria.

De lo anterior se deduce, que cuando se estudia la glucemia en un diabético, no debe contentarse con un solo dosaje.

Es necesario, siempre que se pueda, realizar la prueba de la glucemia experimental alimenticia, porque así nos evitaremos el error de creer que se trata de un diabético renal, cuando nos encontremos delante de un caso que no teniendo hipoglucemia, tiene glucosuria o todo el cuadro típico de un diabético.

CAPITULO XVII

La glucemia en el embarazo

Desde hace mucho tiempo se han hecho investigaciones respecto a las variaciones sufridas en el tenor de la glucosa en la sangre de la mujer, durante el período del embarazo, parto y alumbramiento.

Claudio Bernard fué el primero que observó la presencia del azúcar en las puérperas.

Blot, en 1856, nos dice: «El azúcar existe normalmente en la orina de todas las mujeres durante el parto, de todas las amas y de cierto número de mujeres en cinta» ([306]).

Este autor encuentra glucosuria 45 veces en 45 casos por él observados de mujeres durante el puerperio. Las cifras encontradas oscilaban entre 1 y 12 grs. de azúcar.

Brocard encuentra la glucosuria en un 50

por ciento de los casos. Leduc en un 40 por ciento.

Para Leitz, sólo aparecería la glucosuria en un 10 por ciento de las mujeres embarazadas.

Keim (307) también piensa que la glucosuria no es tan común, pues en 19 mujeres que siguió durante su embarazo, no encontró glucosuria sino en 4 y en 2, sólo en las horas que precedieron al parto.

Podemos decir, de acuerdo con las distintas estadísticas, que la glucosuria aparece en un 35 a 40 por ciento de los casos.

La aparición del azúcar en la sangre, se efectúa casi siempre durante las últimas semanas.

Scuvet encuentra la glucosuria también en los días que siguen al parto; la observó en el 75 por ciento de las mujeres a los 9 días después del parto, en el 50 por ciento de 1 a 3 meses y en el 25 por ciento entre 3 y 16 meses.

Kircher afirma que durante la gestación es rara la glucosuria.

Pero en la orina no sólo aparece glucosa, sino que también se encuentra lactosa, aunque sólo en el período final del embarazo, en los días que preceden al parto.

Esto es lo que se ha observado en lo relativo a la aparición de la glucosa en la orina.

¿El tenor de la glucosa en la sangre, ha sufrido alguna variación que justifique su aparición en la orina?

Veamos lo que nos dicen los autores. En los animales, Porcher (308) ha observado (en las cabras) que después de la expulsión presentaban hiperglucemia y glucosuria. Schirokauer (309) ha comprobado el mismo fenómeno en las conejas embarazadas.

En la especie humana, según Bang, no se produciría hiperglucemia. Porges y Strisower han observado que en las mujeres embarazadas, a pesar de observarse glucosuria, el tenor de la glucosa en la sangre permanecía normal, deduciendo de ésto que aquella era puramente de origen renal.

Benthin (310) ha observado que durante el embarazo, el tenor del azúcar en la sangre se eleva de 0.80 por mil (normal) a 0.96 y 1 por mil. Hacia el final de la gestación, este tenor parece disminuir.

Como conclusión del examen de 24 casos, este autor, afirma que durante el trabajo del parto la glucemia aumenta, sobre todo durante el período de expulsión y que disminuye en seguida, durante el puerperio.

Este aumento durante el trabajo, es de in-

tensidad muy variable. En un caso llegó hasta 1.57 por mil.

El aumento de azúcar durante el trabajo, debe ser atribuído a una sobreactividad del sistema muscular, tanto uterino como general. Se puede considerar, por lo tanto, como fisiológico, y explica que la elevación de la proporción de glucosa llegue a su máximum durante el período de expulsión.

Sin embargo, el aumento que se produce en la glucemia, no se puede considerar como una verdadera hiperglucemia que justifique la aparición de la glucosa en la orina.

Bergsma ([311]) en 9 mujeres grávidas, en los últimos meses del embarazo, encuentra una glucemia que oscila entre 0.07 y 0.136 por ciento, cifras que entran dentro de la glucemia normal. Durante el trabajo, este autor encuentra variaciones que varían entre 0.072 y 0.205 por ciento, dando para su producción las mismas razones que Benthin, y agregando que cuando el trabajo se prolonga demasiado, «llega un momento en que el hígado parece que ha agotado completamente su provisión de glucógeno, y se ve obligado, por una razón u otra, a suspender su fabricación; en este momento, la sangre se hace hipoglucémica».

Sin embargo, Keim, que ha estudiado detenidamente estos problemas, nos dice: «La presencia del azúcar en la orina al final del embarazo, antes del parto, me parece ligada a la hiperglucemia que ha llegado a su apogeo. Esta hiperglucemia se acompaña, no solamente de la presencia de azúcar en la orina, glucosa o lactosa, lo que es en realidad raro, sino también, como lo ha demostrado Albertoni, de un aumento de la frecuencia del pulso, y de una elevación de la presión sanguínea, relacionados, tanto lo uno como lo otro, a las contracciones del trabajo, y también polaquiuria, que es constante antes del comienzo del trabajo» ([312]).

Después agrega: «al fin del embarazo normal; como durante el embarazo patológico, hay un exceso de azúcar en el organismo. Riqueza glucogénica, por nutrición más lenta e insuficiencia hepática, que explican la hiperglucemia».

Keim, piensa que la hiperglucemia gravídica, puede ser el factor, o uno de los factores, todavía desconocidos, del trabajo del parto.

El doctor Deluca ha realizado una serie de dosajes, para un trabajo que tiene en preparación, en mujeres en distintos períodos del embarazo y parto, obteniendo los resultados que a con-

tinuación transcribo y que ha teñido la gentileza de facilitarme.

J. P.	Primípara a término	1,39	o/oo	de glucosa
C. de Z.	„ de 8 meses	1,20	„	„
I. G. de T.	„ de 9 meses	2,50	„	„
„	„ de 9 meses, orina..	0	„	„
„	Al día siguiente del parto ...	1,20	„	„
M. I.	Multípara de 7 ½ meses	2,40	„	„
„	„ de 7 ½ meses, orina	0	„	„
„	„ de 8 meses	1,11	„	„
„	„ de 8 ½ meses	2,14	„	„
„	Al día siguiente del parto....	1,76	„	„
J. F.	Primípara a término	1 19	„	„
M. R. C.	„ „ „	1,76	„	„
„	„ cinco días antes del parto	1,39	„	„
„	„ durante el parto ..	1,76	„	„
A. G. de B.	„ de 8 meses	1,30	„	„
„	„ de 9 meses	1,30	„	„
M. R.	Multípara de 8 meses 20 días.	1,00	„	„
„	„ período de dilatación	1,15	„	„
C. L.	Primípara de 9 meses	1,76	„	„
„	Después del parto	1,66	„	„
D. D.	Primípara de 8 meses	2,50	„	„
„	„ de 8 meses, orina..	0	„	„
M. J.	Multípara a término	2,50	„	„
P. N. P.	„ „ „	1,62	„	„
L. B.	„ „ „	1,09	„	„
E. E.	„ „ „	0,90	„	„
F. S.	„ „ „	1.62	„	„
„	Después del parto	1,30	„	„
M. F.	Multípara de 8 ½ meses	1,81	„	„
B. G.	„ de 8 ½ meses	1,66	„	„
J. P.	Primípara a término	1,20	„	„
J. M.	Multípara de 8 ½ meses	2,30	„	„
P. P. P.	„ a término	1,36	„	„
F. G.	„ de 8 meses	1,66	„	„
„	„ de 8 meses, orina...	vestigios		
J. R. de C.	„ a término	1,05	o/oo	de glucosa
„	Después del parto	1,11	„	„
M. I. M.	Multípara de 8 ½ meses	1,76	„	„
„	Después del parto	1,13	„	„
H. M.	Primípara de 9 meses	1,36	„	„

H. M.	Durante el parto	2,30 „	„
„	„ „	vestigios	
M. G. de L.	Multípara de 8 ½ meses	3.75 o\oo de g	ucosa
„	Al día siguiente del parto	1,76 „	„

Sobre estos 25 casos examinados encontramos glucemias que oscilan entre 0.90 y 3.75 por mil, pero si consideramos que por encima de 1.50 por mil ya no es una glucemia normal, el porcentaje de casos en que el tenor de la glucosa se encuentra aumentada es bastante considerable. Sobre los 25 casos, en 14 encontramos una glucemia por arriba de dicha cifra, es decir, un poco más que un 50 por ciento.

Pero verdaderas hiperglucemias, es decir, cantidades por arriba de 2 por mil sólo las encontramos en 6 casos, vale decir, en un 24 por ciento.

En términos generales podemos decir que en un 40 a 50 por ciento de las embarazadas presentan su tenor de glucosa en la sangre aumentado y por arriba de 1.50 por mil.

Algunos autores piensan, que si no todos los experimentadores han encontrado la hiperglucemia, es debido a que, como dice Bar (313), el volumen de la sangre aumenta durante el embarazo y especialmente en los últimos meses. Este aumento ha sido comprobado por Spiegelberg y Gscheindlen en las perras; a los 60 días de em-

barazo había una proporción de 10.5 por ciento, mientras que en las no grávidas, sólo era de 7 por ciento.

La prueba de la glucosuria alimenticia, efectuada en las mujeres grávidas, pero que no presentaban glucosuria, hace que ésta se presente en una forma mayor que la que aparece en los sujetos normales.

Esto les ha hecho decir a algunos autores, que el embarazo determina una disminución de la tolerancia del organismo para los hidratos de carbono.

Bergsma hace esta prueba en 28 casos, buscando la hiperglucemia, y encuentra el coeficiente glucosúrico que oscilaba alrededor de las cifras normales que hemos visto en el capítulo de las variaciones alimenticias.

Las causas de esta hiperglucemia y glucosuria, son distintamente interpretadas por los autores que se han ocupado de su estudio.

Commandeur y Porcher, atribuyen la glucosuria a una utilización incompleta del exceso de glucosa vertido en el torrente circulatorio por el hígado antes del alumbramiento, es decir, antes que el seno sea apto para transformar la glucosa en lactosa.

Para Chavrin y Guilleminot, sería debida a que el organismo consume, con una actividad menor que en el sujeto normal, la glucosa, traduciendo una incapacidad funcional de los tejidos, que no llegarían a retener todos los hidratos de carbono introducidos en el organismo.

Y nosotros sabemos, pues Maurel (314) lo ha demostrado, que durante el embarazo, la ingestión de alimentos ternarios, está aumentada.

Para Keim, sería debido a una insuficiencia del hígado, que no podría retener, en la misma proporción que normalmente, el azúcar, para almacenarla y distribuirla al organismo a medida de las necesidades. Y, por otra parte, también, debido a que la nutrición se hace más lentamente.

Bibliografía consultada

1.—*Nicolas et Guendeville.* — Recherches et experiences médicales et chimiques sur le diabéte sucré ou la phtisurie sucré.—Paris, 1803 (según Baudouin).

2.—*Claude Bernard.* — De l'origine du sucre dans l'economie animale.—"Archiv. generales de Medic.", vol. XVIII, pág. 203. —1848.

3.—*Falta W.*—Le malattie delle glandole sanguigne, pág. 595.—Roma, 1914.—(Edic. italiana).

4.—*Myers V. C. and Bailey C. N.*—The Lewis and Benedict method for the estimation of Blood sugar; with some osservations obtained in descase.—"The Journ. of Biolog. Chemis.", vol. XXIV, pág. 156. — 1916.

5.—*Von Noorden C.* — Metabolism and proteal medicine, pág. 532.—1907.—(Edic. inglesa).

6.—*Landau A.*—Les nephrites el l'hyperglycémie. — "Revue de Medic.", pág. 147. — 1914.

7.—*Frank und Isaak.* — Beitræge zur Theorie experimenteller. Diabetes forme.—"Arch. für Experiment. Patho. und Pharmak., pág. 293, vol. LXVII.—1911.

8.—*Lépine R.*—L'élément rénal dans la glycosurie; nouvelle théorie de la glycosurie phlorizique.—"La Semaine Medic.", pág. 457.—1913.

9.—*Pollak.*—Uber renäle glykosurie.—"Arch. für Expefimen. Patho. und Pharmak.", vol. LXIV, pág. 415.—1911.

10.—*Lépine R.* — Le diabéte sucré, pág. 274. — París, 1909.

11.—*Wilenko.*—Zur Wirkung intravenœser einspritzungen von Konzentrierten salz-und zuckerlœsungen.—"Arch. für Experimen. Patho. und Pharmak.", vol. LXVI, pág. 143.—1911.

12.—*Fürth und Schwatz.*—Uber die hemmung der adrenalinglykosurie durch pankreaspræparate.—"Wie. Klini. Wochensch.", pág. 115.—1911.

13.—*Gilbert. A. et Baudouin A.*—La glycémie diabétique. Les variations sous l'influence de l'epreuve du sucre.—"Paris Medic.", pág. 536.—1911.

14.—*Lépine R.*—Une causa possible d'yperglycémie dans le diabété. —"Paris Medic.", pág. 528.—1911.

15.—*Brugsch T.* — Dietética de las enfermedades internas, pág. 21.—1913.—(Edic. española).

16.—*Gautier A.*—L'alimentation et les regimes chez l'homme sain el chez les malades, pág. 98 y 100. — Paris, 1904.—(2.ª edic.)

17.—*Roger G. H.*—Digestion et nutrition, pág. 114. — París, 1910.

18.—*Gley.*—Tratado de Fisiología, pág. 181, t. I. — 1914. — (Edic. española).

19.—*Oehl.*—Sur la saccharification de l'amidon dans l'estomac digérant.—"Arch. Italiennes de Biol.", vol. XXXII, pág. 93. —1899.

20.—*Roger et Simon.*—Action synergique de la salive et du suc pancréatique.—"C. R. de la Socie. de Biol.", pág. 1070. — 1907.

21.—*Hobner H.* — Disquisitiones de sacchari canne in tractu cibario mutationibus.—Dissert. inaug.—Breslau, 1859.—(Según Lépine).

22.—*Uffelmann.* — Beobachtungen und untersuchungen an einem gastrotomierten fiebernden knaben.—"Deut. Arch. für Klin. Mediz.", vol. XX, pág. 571.—1877.

23.—*Seegen.*—Beitræge zur kenntniss der Umwandlung der kohlenhydrate im magen und darmkanal.—"Pflueger's Arch.", vol. XV.—1887.—(Según Lépine).

24.—*Leube.*—Ueber die Verænderung des rohrzuckers im magen des menschen.—"Virchow's Arch.", vol. LXXXVIII, pág. 222.— 1882.

25.—*Ferris and Lusk G.*—The gastric inversion of cane-sugar by hydrochloric acid.—"The Amer. Journ. of Physiol.", vol. I, pág. 277.—1898.

26.—*Grutzner P.*—Ein beitrag zur machanismus der Magenverdanung.—"Pflueger's Arch.", vol. CVI, pág. 463.—1904.

27.—*Richaud M. A.*—Sur quelques points relatifs a l'histoire physiologique de l'inuline chez les animaux.—"C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 416.—1900.

28.—*Bierry M. H.*—Recherches sur la digestion de l'inuline.—"C. R. de la Soc. de Biol.", vol. II, pág. 256.—1905.

29.—*Gumilewski.*—Ueber resorbien im Darm.—"Pflueger's Arch.", vol. XXXIX, pág. 564.—(Según Lépine).

30.—*Grunert.* — Die fermentative wirkung des Dünndarsaftes. Inaug. dissert. Dorpat.—1890.—(Según Lépine).

31.—*Schiff.*—Le suc intestinal des mammiféres.—"Arch. de Physiol. normale et pathol., pág. 699.—1862.—(Según Lépine).

32.—*Turbing and Manning.*—A researche on the properties of pure human succus estericus.—"Guy's Hospital Reports", pág. 27. 1892.—(Según Lépine).

33.—*Kruger.* — Untersuchungen über fermentative Wirkung des dünndarmsaftes. — "Zeitsch. für Biol.", vol. XXVII, pág. 229.—1899.

34.—*Rohmann F.*—Ueber secretion und resorption im dünndarm.—"Pflueger's Arch.", vol. XLI, pág. 411.—1887.

35.—*Lépine et Lannois.*—Sur la maniére defferente dont se comportent les parties superieures et inferieure de l'inestin gréle au point de vue de l'absoription ee de la trassudation.—"Arch. de Physiol. normal et patholo.", pág. 92. — 1883.

36.—*Dastre A.*—Pouvoir nutritif du lait.—"Arch. de Physiol.", pág. 719.—1889.

37.—*Dastre A.*—Transformations du lactose dans l'organisme. — "Arch. de Physiol.", pág. 103.—1890.

38.—*Rohmann F. und Nagano J.*—Uber die resorption und die fermentative spaltung der disaccharide in dünndarm des ausgewachsenen hundes.—"Pflueger's Arch.", vol. XCV, pág. 533. —1903.

39.—*Brown H. und Heron J.* — Die hydrolytischen wirkungen des pankreas und des dünndarmes.—"Maly's Jahresbericht", pág. 76.—1880.—(Según Lépine).

40.—*Bierry M. H.*—Sur la recherche de la lactose animale.—"C. R. de la Soc. de Biol.", vol. I, pág. 700.—1905.

41.—*Plimmer M.*—The alleged adaptation of the pancreas to lactose.—"The Jour. of Physiol.", vol. XXXIV, pág. 93.—1906.

42.—*Hober R.*—Ueber resortion in darm. — "Pflueger's Archiv", vol. LXXIV, pág. 246.—1899.

43.—*Stafieri D.*—Las glicosurias alimenticias en los hepáticos. — Tesis, págs. 22 - 23. — Buenos Aires, 1915.

44.—*Rohmann und Nagano.*—Uber die resorption und die fermentative spaltung der disaccharide in dünndarm des ausgewachse-

nen hundes.—"Pflueger's Arch.", vol. XCV, pág. 555.—1903.

45.—*Lépine et Boulud.*—Sur la dialyse du sucre du sang.—"C. R. de l'Acad. de Scie.", vol. II, pág. 539. — 1906.

46.—*Lépine et Boulud.*—Sur le sucre du plasma sanguin. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. II, pág. 742. — 1907.

47.—*Claude Bernard.*—L'origine du sucre dans l'economie animale. —"R. C. de la Soc. de Biol.", pág. 121.—1849.

48.—*Claude Bernard.*—Sur le mecanisme de la formation su sucre dans le foie.—"C. R. de l'Acad. de Scien.", pág. 461. — 1855.

49.—*Claude Bernard.*—Sur le mecanisme physiologique de la formation du sucre dans le foie.—"C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. I, pág. 578.—1857.

50.—*Grube K.* — Uber die verteilnng des glykogens in der liber.—"Pflueger's Arch.", vol. CVII, pág. 483.—1905.

51.—*Llambling M. E.*—Dosage de matiére glycogéne dans les organes d'un suplicie.—"C. R. de la Soc. de Biol." pág. 385. —1885.

52.—*Lépine et Boulud.*—Action des rayons X sur les tissus animaux. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. I, pág. 65.—1904.

53.—*Rosenfeld G.*—Untersuchungen uber kohlenhydrates. — "Centralblatt für innere Mediz.", vol. II, pág. 177.—1900.

54.—*Brocard M. V.*—Les hexoses et la glycogénie hepatique. — "Journ. de Physiol. et de Patho. General", pág. 52. — 1902.

55.—*Grube.*—Untersuchungen über die Bildung des glykogens in der leber. — "Pflueger's Arch.", vol. CXVIII, pág. 1. — 1907.

56.—*Ebstein W.* — Notiz über des verhalten der pentaglykogen, pentosen um menschlichens.—"Wirchow's Arch.", vol. CXXXIV, pág. 361. — 1893.

57.—*Panormoff A.* — Ueber den zucker in den muskeln.—"Zeitsch. für Physiol. Chemie.", vol. XVII, pág. 596.—1893.

58.—*Osborne A. and Zobel S.*—The sugars of muscle.—"The Jour. of Physiol.", vol. XXIX, pág. 1. — 1903.

59.—*Cohn R.*—Zur frage der zuckerbildung aus enweiss.—"Zeitsch. für Physiol. Chemie", vol. XXVIII, pág. 211. — 1899. 1899.

60.—*Von Noorden C.* — New aspects of diabetes, pág. 31. — Bristol, 1912.—(Edic. inglesa).

61.—*Sanson.*—Origen du sucre dans l'economie animale. — "C. R. de l'Acad. de Scien., vol. XLIV, pág. 1159. — 1857.

62.—*Claude Bernard.*—Sur une nouvelle fonction du placenta. — "Journ. de la Phisiologie de B. S.", vol. II, pág. 31.—1859 —(Según Lépine).

63.—*Mc Donnell.* — Recherches sur la matiére amylacée des tisous foetaux.—"C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. LX, pág. 293. —1863.

64.—*Nasse.*—Beitræge zur physiologie der contractilen substanz.— "Pflueger's Arch.", vol. II, pág. 97.—1869.—(Según Lépine).

65.—*Bouchard Ch. et Desgrez.*—Sur la transformation de la graisse en glycogéne dans l'organisme. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. I, pág. 816.—1900.

66.—*Maignan O.* — Du role du graisses dans la glycogénie chez les sujets sains et chez les diabetiques.—"C. R. de la Soc. de Biol.", vol. I, pág. 671.—1908.

67 —*Mcilliere G. et Loeper.* — Variations du rapport des albumines urinaires (serine et globuline) au cours de diverses afections. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 153. — 1901.

68.—*Marañón.* — Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición, pág. 72.— Madrid, 1914.

69.—*Langhans Th.*—Uber glykogen in pathologischen neubildungen under menschlichen Eihæuten. — "Virchow's Arch.", vol. CXX, pág. 28.—1890.

70.—*Brault M. A.* — La glycogenese dans l'evolution des tissus normaux et pathologique.—"Presse Medicale", pág. 37. — 1898.

71.—*Eberhard L.* — Contribución al estudio de la glucogénesis en los tumores.—Tesis.—Santiago de Chile, 1909.

72.—*Labbé M.*—Hyperplycémie et hyperglycistie chez les diabetiques.—Memoires de la Soc. Medicale des Hopit. de Paris, vol. XIV, pág. 11.—1907.

73.—*Morat J. P. et Doyon M.* — Traité de physiologie. Fonctions élémentaires, pág. 186. — Paris, 1904.

74.—*Claude Bernard.* — Lecons sur le sistem nerveux, vol. I, pág. 444. — 1855.

75.—*Hedón.* — Sur la nature du sucre du sang. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 510.—1898.

76.—*Hanriot.*—Sur le sucre de sang.—"C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 543.—1898.

77.—*Otto.*—Ueber den gehalt des Blutes an zucker und reduciren-

des substanz unter verschidenen umstænden. — "Pflueger's Arch.", vol. XXXV, pág. 467. — 1885. — (Según Lépine).

78.—*Lépine et Barral.* — De la glycolyse hématique apparente el reélle et sur une méthode rapide et exacte de dosage du glycogéne du sang. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. I, pág. 1414. — 1901.

79.—*Lépine et Boulud.*—Sur la production du sucre dans le sang pendant le passage de ce dernier a travers le poumon. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. II, pág. 477.—1903.

80.—*Lepine et Boulud.*—Sur le sucre virtuel du sang. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. II, pág. 687.—1903.

81.—*Lépine et Boulud.*—Sur la nature de sucre virtuel du sang. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. II, pág. 501. — 1906.

82.—*Lépine et Boulud.* — Sur le glycose provenent su sucre virtuel du sang. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", pág. 1015.—1907.

83.—*Sieber N.* — Einwirkung der oxydation. senzyme auf kohlenhydrate. — "Zeiitsch. für Physiol. Chem.", vol. XXXIX, pág. 484.—1903.

84.—*Lépine et Boulud.* — Sur le sucre total du sang. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. II, pág. 226. — 1908.

85.—*Hugounenq L. et Morel A.*—Contribution a l'etude de la constitution des matieres protéiques. Nouvelle méthode d'hydrolyse a l'acido fluorhydrique.—"C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. CXLVI, pág. 1291.—1908.

86.—*Lépine et Boulud.*—Sur le sucre total du sang.—"C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. II, pág. 1028.—1908.

87.—*Lépine R.*—Le diabété sucré, pág. 70. — Paris, 1909.

88.—*Mayer.*—Ueber eine besher unbekannte reduceirende substanz des blutes.—"Zeitsch. für Physiol. Chem.", pág. 518.—1901. 1901.

89.—*Lépine et Boulud.*—Sur la formation d'acido glycurónique dans le sang.—"C. R. de l'Acad. de Scien.", pág. 610. — 1904.

90.—*Kaufmann.* — Glycogéne dans le sang chez les animaux normaux et diabetique. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 153. — 1895.

91.—*Dastre.*—Recherches sur le sucre et sur le glycogéne de la lymphe.—"Arch., de Physiologie", pág. 532.—1895.

92.—*Salmon.* — Glycogéne et leucocytes. — Tesis. — París, 1899.

93.—*Pavy.*—On the natur of sugar present in normal blood. urine and muscle.—"The Journ. of Physiol.", vol. XXX. — 1901. —(Según Baudouin).

94.—*Claude Bernard.*—L'origene du sucre dans l'economie animale. "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 121.—1849.

95.—*Boulud R.*—Sur le dosage du sucre du sang.—"Journ de Physiol. et de Patho. Gener.", pág. 12.—1909.

96.—*Schondorff.*—Untersuchungen über die ausscheidung von zucker im harn von gesunden mensehen, nebst einer Methode der quantitativen bestimung kleinster suckermengen in harn. — "Pflueger's Arch.", vol. CXXI, pág. 572.—1908.

97.—*Bierry et Portier.*—Sur le dosage du sucre dans le sang. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 1276.—1902.

98.—*Vosburg C. and Richards A. N.*—An experimental study of the sugar content and extravascular coagulation of the blood after administration of adrenalin. — "The Americ. Journ. of Physiol., vol. IX, pág. 38.—1903.

99.—*Oppler B.*—Zur methodik der quantitaven traubenzuckerbestimmung des blutes. — "Zeitsch. für Physiol. Chem.", vol. XIV, pág. 393.—1910.

100.—*Tachau H.*—Ein neue methode der bestimmung des blutzuckergehaltes.—"Deutsch. Arch. für Klin. Mediz.", vol. CII, pág. 597.—1911.

101.—*Lisbone M.*—Une tecnique rapide du dosage du sucre dans le sang.—"C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 474.—1913.

102.—*Michaelis L. und Roma P.* — Untersuchungen über der blutzucker. — "Zeitsch. für Phepiol. Chem.", vol. VIII, pág. 356. — 1908.

103.—*Schirokauer E.*—Zur methodik del blutzucker bestimmung. — "Berl. Klin. Wochensch.", vol. XLIX, pág. 1793. — 1912.

104.—*Frank E.*—Über einige grundtats achen aus der Physiologie des blutzuckers nebst methodischen vorbemerkungen. — "Zeitsch. für Physiol. Chem.", vol. LXX, pág. 129. — 1910.

105.—*Moekel und Frank.*—Ein einfaches verfahren der blutzuckerbestimmung.—"Zeitsch. für Physiolog. Chem.", vol. LXV, pág. 323. — 1910.

106.—*Wilenko G. G.*—Zur kenntnis des einflusses der niere auf die glykosurie.—"Arch. für experim. Pathol. und Pharmak.", vol. LXVIII, pág. 297.—1912.

107.—*Rona P. und Takahashi D.*—Untersuchungen über der blutzucker.—"Biochem. Zeitsch.", vol. LIX, pág. 166. — 1914.

108.—*Michaelis L.* — Eine mikroanalyse des suckers in blut. — "Biochem. Zeitsch.", vol. LIX, pág. 166. — 1914.

109.—*Flatow.*—Ein neues titrimetriches verfahren zur bestimmung

besonders vor kleinen zuckermengen. — "Deutsch. Arch. für Klin. Mediz.", vol. CV pág. 58.—1912.

110.—*Bang I.* — Uber die mikromethode der blutzucker bestimmung. —"Bioch. Zeitsch.", vol. LVII, pág. 300. — 1913.

111.—*Auntenrieth W. und Tesdorpf Th.* — Ueber eine kolorimetriche bestimmung des trauben zuckers im harn. — "München. Mediz. Wochensch.", vol. LVII, pág. 1780.—1910.

112.—*Forschbach und Severin.* — Zur Kolorimetrichen bestimmung des traubenzuckers in gleinsten blutmengen. — "Arch. für Experi. Pathol. und Pharmak.", vol. LXVIII, pág. 341. — 1912.

113.—*Lewis R. C. and Benedict S. R.* — A method for the estimation of sugar im small quantities of blood. — "The Journ. of Biolog. Chemis.", vol. XX, pág. 67.—1915.

114.—*Wurtz A. D.* — Dictionnaire de Chemie.' vol. II, pág. 818. —1868.

115.—*Pearce R. G.* — A criticism of the Bang and Lewis Benedict method for the estimation of blood sugar with suggestions for a modifications of the later method. — "The Journ. of Biolog. Chemis.", vol. XXII, pág. 529. — 1915.

116.—*Myers V. and Bailey V. B.* — The Lewis and Benedit method for estimation of blood sugar, with some observations obtained in disease. — "The Journ. of Biolog. Chem.", vol. XXIV, pág. 149.—1916.

117.—*Benedict S. R.* — A modification of the Lewis Benedict method for the determination of sugar in the blood. — "The Journ. of Biolog. Chem.", vol. XXXIV, pág. 208. — 1918.

118.—*Ronchese A.* — Guide practique pour l'analyse des urines, pág. 197. — París, 1912.

119.—*Baudouin A.* — Etude sur quelques glycemies. La glycémie experimentale. — Tesis, pág. 33. — Paris, 1908.

120.—*Lépine R.* — Influence des hemorragics sur la glycemie. — "Revue de Medicine", pág. 231. — 1916.

121.—*Quinquand.* — Le glycogéne et la glycemie. — "C. R. de la Soc. de Biolg., pág. 286. — 1889.

122.—*Niche M.* — Ueber der mechanismus der blutzuckerregulation. — Arch. für Patholog. Anato. und Physiolg.", vol. LXI, pág. 186. — 1889.

123.—*Colrat.* — De la glycosurie comme signe d'obstruction partielle au totale de la veine porte. — "Lyon Medical", pág. 563. — 1875.

124.—*Baudouin E.* — Locus citato, pág. 41.

125.—*Csonka F. A.* — The influence of ingeted carbohydrate protein. and fat on the blood sugar in phlorhizin diabetes. — "The Journ. of Physiol. Chem., vol. XXVI, pág. 93. — 1916.

126.—*Mc Danell L. and Underhill F. P.* — Studies in carbohidrate metabolism XV. The influence of acid. forming and base forming diets upon blood sugar content. — "The Journ. of Biolog. Chem.", vol. XXIX, pág. 233. — 1917.

127.—*Underhill F. P.*—Studies in creatine metabolism I. Possible interrelations between acidosis and creatine elimenation. — The Journ. of Biol. Chem., vol. XXVII, pág. 127. — 1916.

128.—*Chaveau.* — Nouvelles recherches sur la question glycogénique. C. R. de la Acad. de Scien. Vol. XVIII pág. 1008.—1856.

129.—*Lépine et Barral.* — Sur le sucre du sang. Son dosage, ses variations, sa destruction.—1890.

130.—*Pavy.* — On certain points cemmeted with diabetes. The Lancet, pág. 269.—1879.

131.—*Claude Bernard.* — Lecons sur le diabetes, pág. 281.

132.—*Seegen.* — Ueber zucker im blute mit rüchscht auf ernabrung, P. Pflueger's Arch., Vol. XXXIX pág. 121.—1886. (según Lépine).

133.—*Von Mehring.* — Ueber die abzugswege des zuckers aus der darmhohle. Arch. für Anato. und Physiol, pág. 379.—1877.

134.—*Maranón G.* — Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición, pág. 24, II edición.—1916.

135.—*Mering und Minkowski.* — Diabetes mellitus nach pankreasexstirpation. "Central. für Klinic Mediz", pág. 393.—1889.

136.—*Hedón E.* — Sur la secretion interne du pancreas. "Revue de Medicine", pág. 617.—1910.

137.—*Lépine R.* — Sur le sécrétion interne du pancréas. "Revue de Medic.", Vol. XXX, pág. 420.—1910.

138.—*Lüthje H.* — Ist die zerstorung des zuckers nach pankreas extirpation vollstandig aufgehaben? "Münchener Mediz. Wochensch", pág. 1537.—1903.

139.—*Pi y Suñer y Turró.* — Sur l'inconatance de la glycosurie apres l'extirpation totale du pancreas. C. R. de la Socie. de Biol., Vol. LXVI, pág. 242.—1909.

140.—*Falta W.* — Le malattie delle glandole sanguigne, pág. 570.—1913. (edición Italiana).

141.—*Lépine R.* — Le diabete sucré, pág. 51. — París, 1909.

142.—*Carnot et Amet.* — Dégénérescence des ilots de Langerhans en dehors du diabéte. — "C. R. de la Socie. de Biol.".—1905.

143.—*Lépine R.* — Locus citato, pág. 179.

144.—*Minkowski.* — Zur kenntnis der funktion des pankreas beim zuckerverbrauch. — Arch. für Exper. Patol. und Phermak. pág. 395.—1908.

145.—*Hedón.* — Greffe sous-cutanée du pancreas. Arch. de Physiol. normal et Psthol. pág. 617.—1892.

146.—*Chauveau et Kauffmann.* — Le pancreas et les centres nerveux régulateurs de la foncton glycemique. C. R. de l'Acad. de Scien. pág. 463.—1893.

147.—*Knowlton and Starling.* — Experiments on the consumption of sugar in the normal and the diabetic heart. "The Jour. of Physiol", Vol. XLV, pág. 146.—1912.

148.—*Pende.* — Endocrinologia, pág. 967.—1916. (Edic. italiana).

149.—*Wille E.* — Die alimentare glykosurie und ihre bezienungen zur pankreas affectionen. Deut Arch. für Klin. Mediz. Vol. LXIII, pág. 546.—1899.

150.—*Marañón.* — Locus citato, pág. 47.

151.—*Pende.* — Locus citato, pág. 973.

152.—*Blum.* — Ueber nebennieren diabetes. Deusch. Arch. für Klin. Mediz. Vol. LXXI, pág. 146.—1901.

153.—*Bierry et Malloizel.* — Hipoglycemie apres decapsulation. Effects de l'ingestion d'adrenaline sur les animaux decapsulés. C. R. de la Socie. de Biol. pág. 232.—1908.

154.—*Doyom M. et Kareff N.* — Action de l'adrenaline sur le glycogéne du foie. — C. R. de la Socie. de Biol. pág. 66.—1904.

155.—*Doyon Morel et Kareff.* — Action de l'adrenaline sur le glycogéne hepatique et sur le sucre du sang.—C. R. de la Socie. de Biol. pág. 202.—1905.

156.—*Drummond W. B. and Paton D. M.* — Observations on the influence of adrenalin poisoning on the liver with especial reference to the glycogen. "The Jour. of Physiol." Vol. XXXI, pág. 92. — 1904.

157.—*Bierry H. et Gatin Gruzewska Z.* — Action physiologique de l'adrenaline pure. — C. R. de la Socie. de Biol. Vol. LVII, pág. 902.—1905.

158.—*Wolownio B.* — Experimentelle untersuchungen über das adrenalin. Wirchow's Arch. Vol. CLXXX, pág. 225.—1905.

159.—*Agadschniang K.* — Uber den einflus des adrenalins auf das in leber und muskeln enthaltene glykogen. "Bioche. Zeitsch". Vol. II, pág. 148. — 1907.

160.—*Mayer A.* — Sur le mode d'action de la picure diabetique. Role

des capsules surrénales. C. R. de la Socie. de Biol. pág. 1123. —1906.

161.—*Kahn H. R.* — Weitere studien über die nebennieren. Pfüger's Arch. Vol. CXLVI, pág. 578. — 1912.

162.—*Kahn und Starkenstein.* — Uber das Verhalten des Glykogens nach nebennierenstirpation. Pflüger's Arch. Vol. CXXXIX, pág. 181. — 1911.

163.—*Jarisch A.* — Uber den mechanismus der pyqure glykosurie. Pflüger's Arch. Vol. CLVIII, pág. 478. — 1914.

164.—*Stewart G. N. and Rogoff J. M.* — The relation of the adrenals to picure hyperglycemie and to the glycogen content of the liver. The Americ. Your. of Physiol. Vol. XLVI, pág. 101. —1918.

165.—*Zuerlzer.* — Zur frage des nebennieren-diabetes. "Berl. Klin. Wochensc." Vol. XXXVIII, pág. 1209. — 1901.

166.—*Marañón.* — Locus citato, pág. 79.

167.—*Bernsteim.*— Ueber den blutzuckergehalt bei addisón scherkrankheit. "Berl. Klin. Wochensch". Vol. IIL, pág. 1794. —1911.

168.—*Falta.* — Locus citato, pág. 427.

169.—*Hansemann.*—Ueber akromegalie. "Berl. Klin. Wochensch". pág. 417. — 1897.

170.—*Parisot J.* — La glycosurie dans la maladie de Basedow et l' hyperthyroidie. "Le Pogrés Medical". pág. 223. — 1910.

171.—*Bar P.* — Observation de glycosurie chez une femme ateinte d'hyper trophie du corps thyroide, pág. 506. — 1903.

172.—*Notthaft.* — Ein fall von arteficiellem akuten thyriogen ein morbus Basedow. Centralblat für innere medizin, pág. 353. —1898.

173.—*Stabel.* — Zur schilddrusentherapie. "Berl. Klin. Wochensch". pág. 93. — 1896.

174.—*Becker.* — Beitrag zur thyroidin wirkung. "Deutc. Mediz. Wochench". pág. 600. — 1895.

175.—*Parhon M.* — Sur lateneur en glycogéne du foi et des muscles chez les animaux traités par des prepations thyroidiennes. "Jour. de Physiol. et de Pathol Gener.", pág. 75. — 1913.

176.—*Eppinger Falta und Rudinger.* — Ueber wechselziehungen der drüsen mitinnerer sekretion. "Wiener Klin. Wochensch". página 241. — 1908.

177.—*Pari A. G.* — Uber den einfluz der schilddrüse auf den zeitli-

chen ablauf der zersetzungen. "Bioch. Zeitsch". Vol. XIII, pág. 281. — 1908.

178.—*Underhill and Hilditch W.* — Sertein aspects of carbohydrate metabolism in relation to the complete removal of the thyroids and partial parthyroidectomy. "The Americ. Jour. of Physiol." Vol. XXV, pág. 66.

179.—*Parisot J.* — La glycosurie dans le myxoedeme et l'insuffisance thyroidienne. "Le Pogrés Médical", pág. 246. — 1910.

180.—*Dalcké P.* — Quelques accidents généraux de la vie génitales de la femme. Luers rapports avec les dystrophies polyglandulaires. "Gazette des Hapitaux", Vol. LXXXV, pág. 689.— 1912.

181.—*Adler L. M.* — Contribution á l'étude de la physiologie et de la pathologie de la fonction ovarienne. "La Semaine Medicale", pág. 170. — 1912.

182.—*Guggenheimer H.* — Uber eunuchoide. — "Arch. für Klin. Mediz.", Vol. CVII, pág. 515.

183.—*Parisot J.* — Lesions des glandes génitales chez les diabetiques et chez les animaux rendu experimentalment glycosuriques. — "C. R. de la Socie. de Biol.", pág. 290. — 1911.

184.—*Harok B. P.* — Influence of rein upon the digestion of the proteid constituents of milk. "The Americ. Jour. of Physiol' Vol. X, pág. 37. — 1903.

185.—*Seelig.* — Uber ather glykosurie und ihre Beeinflussung durch intravenose sanerstoffinfusionen. — "Arch. für Exper. Pathol. und Pharmalo K.", Vol. LII, pág. 481. — 1904.

186.—*Ross E. L. and Mc. Guigan H.* — The dextrose and diastase content of the blood as affected by ether anestesia of animals fer oi different diets. "The Jour. of Biol. Chemis.", Vol. XXII, pág. 408. — 1915.

187.—*Araki T.* — Ueber die bildung von milchsaure und glycose in organismus bei sauerstoff mangel. Ueber die Wirkung von morphium. amylnitrat, cocain. — "Zeitsch. für Physiol. Chem.", Vol. XV, pág. 546. — 1891.

188.—*Claude Bernard.*—"Physiologie experimental", Vol. I, pág. 355. —1855.

189.—*Stewart G. N. and Rogoff J. M.* — The relation of the adrenals to picure hyperglycemia and the glycogen cotent of the liver. "The Amer. Jour. of Physiol.", Vol. XLVI, pág. 90. —1918.

-90.—*Garnier et Lambert.* — Action des inhalations de chloroforme

sur la teneur du sang en sucre. "Jour. de Physiol. et de Patholo. Gener.", pág. 902. — 1910.

191.—*Luzzatto R.* — Uber die natur und die ursachen des morphin glukosurie.—"Arch für Exper. Pathol. und Pharmak.", vol. II, pág. 95. — 1904.

192.—*Lépine R.*—La diabéte sucré, pág. 312.—1909.

193.—*Baudouin.* — Edude sur quelques glycémis. La glycémie expérimentale. — Tesis de Paris, pág. 37. — 1908.

194.—*Ross E. L.*—Blood dextrose as affected morphine and morphin with ether anestesia.—"The Journ. of Biol. Chemis.", vol. XXXIV, pág. 335. — 1918.

195.—*Adler.*—"Prager Medizin Wochenschrift", núm. 28. — 1900. —(Citado por Lépine).

196.—*Epstein A. A. and Aschner P. W.* — The affect of surgical procedures on the blood sugar content.—"The Journ. of Biol. Chem.", vol. XXV, pág. 150.—1916.

197.—*Katz D. A. und Lichtenster D. R.* — Uber eine stœrung des kohlenhydratstoffwechsels nach laparatomie. — "Biochm. Zeitsch.", vol. LX, pág. 313. — 1914.

198.—*Epstein A. A., Reiss J. and Branower J.* — The effect of surgical procedures on blood sugar and renal permeability — "The Journ. of Biolg. Chem.", vol. XXVI, pág. 25. — 1916.

199.—*Lépine R.*—Artículo Pneumonia del "Nouveau dictionnaire de medicine et de chirurgie practiques", vol. XXVIII, pág. 426.

200.—*Kaufmann et Charrin.*—Hypoglysémie experimentale d'origine infectieuse.—"Arch. de Physiol.", pág. 641.—1893.

201.—*Roger C. H.* — Sur les variations de la glycegémie dans l'infection charbonneuse. — "C. R. de l'Acad. de Scien.", pág. 488.—1893.

202.—*Lépine R.*—Hyperglycemie consécutive a l'ingestion intravenouse de una culture de Staphylococues. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 205.—1900.

203.—*Lépine et Boulud.*—Influence de l'hyperthermie simple et de l'infections febrile sur la glycémie. — "C. R. de la Coc. de Biol.", pág. 380. — 1910.

204.—*Lépine R.*—Influence des infections sur la glycémie. — "Revue de Medicine", pág. 662.—1914 - 1915.

205.—*Freund und Marchand.*—Uber blutzucker und wærmeregulation.—"Arch. für Exper. Patho. und Physiol.", vol. LXXIII, pág. 283.—1913.

206.—*Bierry H. et Ranc H.*—Recherches sur les variations de la

glycémie proteique pendant la réfrigeration et le réchauffement.—"C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 386.—1914.

207.—*Freund und Marchand.*—Uber das verhalten des blutzuckers im fieber.—"Deut. Arch. für Klin. Mediz.", vol. CX, pág. 123.—1913.

208.—*Farmakidis.*—Sulle glicosurie transitorie (Aproposito di quattro casi di faringo-tosillite acute).—"Riforma Médica", pág. 216.—1913.

209.—*Routh.*—Parotitis associated with glycosurie and asidosis. — "Britsh Medical Journ.", pág. 64.—1912.

210.—*Grigaut, Brodin et Rouzaud.* — Elevation du taux du glucose dans le sang total au cours des infections.—"C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 92.—1914.

211.—*Verneuil.* — Divers cas d'affections chirurgicales chez des sujets paludodiabétiques. — "Bulletin de l'Acad. de Medic.", pág. 1461.—1881.

212.—*Calmette.*—Des rapports entre la glycosurie, le diabétes, l'oxalurie et les différentes formes de l'impaludisme. — "Gazette Hebdomad.", pág. 801.—1882.

213.—*Bela Purjesz.* — Der blutzuckergehalt unter normalen und pathologisechen verhæltnissen. — "Wiener Klin. Wochensch.", vol. XXVI, pág. 1420.—1913.

214.—*Rabiaux et Nicolas.*—La glycosurie dans la rage, son importance dans le diagnostic de cette maladie. — "Journ. de Physiol. et de Pathol. Gener.", pág. 95.—1902.

215.—*Lépine R.* — Influence des infections sur la glycémie. — "Revue de Medic.", vol. XXXIV, pág. 669.—1914.

216.—*Bordier.*—De la glycosurie dans la convalescence des maladies aigues.—"Arch. Gener. de Medic.", pág. 183. 1868.

217.—*Bing und Jacobsen.* — Blutzuckersuchungen unter normalen und einigen pathologischen verhæltnissen.—"Deut. Arch. für Klin. Mediz.", vol. CXIII, pág. 589.—1914.

218.—*Achard et Desbois.*—Recherches sur l'utilisation des sucres a l'etat pathologique.—"Arch. de Medic. Experim.", pág. 10[illegible] —1914.

219.—*Rally und Hornig.* — Stoffwechseluntersuchungen an typhuskranken mit desonderer herücksichtigung des vernhaltens des respiratorinschen quotienten.—"Deut. Arch. für Klin. Mediz.", vol. XCV, pág. 74.—1909.

220.—*Weiland* W. — Uber den einfluz ermüdender muskolarbeit auf den blutzuckergehalt. — "Deut. Arch. für Klin. Mediz.", vol. XCII, pág. 223.—1907.

221.—*Porges O.*—Zur pathologie des morbus Addison. Ueber glykogenschwund nach doppelseitoger nebennierenexstipation bei hunden. — "Zeitsch. für Klin. Mediz.", vol. LXX, pág. 243. — 1910.

222.—*Biorry et Malloizel.* — Hypo glycémie aprés decapsulation. Effecto de l'ingestion d'adrenaline sur les animaux decapsulés. "C. R. de la Socie. de Biol.", pág. 253. — 1908.

223.—*Frank E. und Isaac S.*—Uber das wesendes gestærten toffwechsels beiphosphorvergiftung. — "Arch. für Experi. Pathol. und Pharmak.", vol. LXIV, pág. 274.—1911.

224.—*Chauveau et Kaufmann.* — La dépense glycosique entrainé par le mouvement nutritif dans le cas d'hyperglecémie et d'hypoglycémie provoques experimentalment. Consequences relatives a la cause inmédiate du diabete et des autros déviations de la fonction glycémique. — "C. R. de l'Acad. de Scienc.", vol. I, pág. 297.—1893.

225.—*Mc Guigan H. and Ross E. L.* — Peptone hypoglycemia. — "The Journ. of Biol. Chemistry, vol. XXII, pág. 419. — 1915.

226.—*Mc Guigan H.* — The influence of atropine and pilocarpine on the glicogenic function. — "The Journ. of Pharmac. and Experim. Therapeu.", vol. VIII, pág. 407. — 1916.

227.—*Macleod.* — Studies in experimental glycosurie II Some experiments bearing on the nature of the glycogenolitic fibres in the great splanchnic nerve. — "The Amer. Journ. of Physiol.", vol. XXII, pág. 393.—1908.

228.—*Dodon M. et Kareff N.* — Action de la pilocarpine sur le glycigéne de foie. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 111. — 1904.

229.—*Dodon M. Kareff N. et Billet.* — Action de la pilocarpine sur le glycogéne du foie. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 855.—1904.

230.—*Hardoy P. J.*—Diabetes pancreática. — "Revista de la Asociación Médica Argentina", vol. XXVII, pág. 123.—1917.

231.—*Meltzer J. and Auer J.*—Peristaltic rush.—"The Amer. Journ. of Physiol.", vol. XX, pág. 259.—1907.

252.—*Meyer H. H. e Gottlieb R.* — Farmacologiia spermentale como fondamento alla farmacoterapia, pág. 376. — Milán, 1915. — (Edición italiana).

233.—*Strauss I.* — Contribution a la physiologie des sueurs locales, action et antagonisme locaux des injection hypodermiques de pilocarpine et de atropine. — "C. R. de l'Acad. da Scien.", pág. 33.—1897.

234.—*Schwenkebecher und Inagaki.* — Uber die schweisse koltion im fieber. — "Arch. für Exper. Pathol. und Pharmak.", vol. LV, pág. 365.—1905.

235.—*Meyer H. H. e Gottlieb J.* — Locus citato, pág. 193.

236.—*Borcardt L.* — Die hypophysenglykosurie und ihre beziehung zum diabete bei der akromegalie. — "Zeitsch. für Klin. Mediz.", vol. LXVI, pág. 332.—1908.

237.—*Carraro.*—Estudio comparado de los efectos producidos por inyecciones de extractos de hipófisis y de cápsulas suprarrenales. — "Arch. per le Scien. Medic.", vol. XXXI, pág. 42 - 81. — 1908.

238.—*Austoni y Tedeschi.* — Estudio sobre los efectos de las inyecciones de extracto hipofisiario y de extracto suprarrenal sobre la sangre. — "Policlínico Chirurg.", vol. XVII. — 1910.

239.—*Rossi.* — Il Tonunasi, núms. 25 26. — 1909.

240.—*Ott J.*—Secreciones internas, desde un punto de visto fisiológico y patológico. — "Vogel Brockseller", pág. 131. — Easton, 1910.

241.—*Franchini G.* — La función de la hipófisis y los efectos de la inyección de sus extractos en los animales. — "Berliner Klin. Wochensch.", págs. 613, 670, 719. — 1910.

242.—*Mochi.* — Apuntes sobre la diuresis y la glucosuria alimenticia en los conejos tratados con inyecciones de extracto de hipófisis. — "Revista de Patol. Nervosa e Mentale", núms. 3 y 4. — 1910.

243.—*Houssay B. A.* — Estudios sobre la acción de los extractos hipofisiarios. Ensayos sobre la fisiología del lóbulo posterior de la hipófisis. — Tesis. — Buenos Aires, 1911.

244.—*Falta W. y Priestley G. B.* — Contribución al estudio de la regulación de la presión sanguínea y del recambio hidrocarbonado por el sistema cromofino. — "Berl. Klin. Wochensch.", núm. 417. — 1911.

245.—*Carlson A. y Martin L. M.* — Contribución a la fisiología de la linfa. La supuesta presencia de la secreción de la hipófisis en el fluido cerebroespinal. — "The Americ. Journ. of Physiol.", vol. XXIX, pág. 675. — 1911.

246.—*Goetch E.. Cushing A. y Jacobson C.* — Tolerancia para los hidratos de carobno y lóbulo posterior de la hipófisis cerebral. — "John Hopkins Hospi. Bullet.", vol. XXII, pág. 165. — 1911.

247.—*Cushing A. Weed L. H. y Jacobson C.* — Ulteriores estudios sobre el rol de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de

carbono. El control autónomo de la glándula pituitaria. — "The Americ. Journ. of Physiol., vol. XXXI, pág. 13. — 1913.

248.—*Miller y Lewis D.* — La frecuencia de la glucosuria experimental consecutiva a las inyecciones de extractos de la hipófisis. — "Arch. of Inter. Medic.", pág. 601. — 1912.

249.—*Claude H. y Baudouin A.* — Efectos de algunos extractos hipofisarios. — "C. R. de l'Acad. de Scien., pág. 1533. — 1913. — La glucosuria hipofisaria en el hombre. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 855. — 1912. — El mecanismo de la glucosuria hipofisaria. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 586. — 1913. — Glucosuria hipofisaria y glucosuria adrenalínica. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 732. — 1912.

250.—*Achard y Desbouis.* — La insuficiencia glucolítica provocada por el extracto de hipófisis y por la adrenalina. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 467. — 1913.

251.—*Bernstein.* — Estudios sobre la acción de cada uno de los extractos glandulares, especialmente sobre el recambio respiratorio, etc. — "Zeitsch. für Exper. Pathol. und Therep.", vol. XV, fase. I. — 1914.

252.—*Garnier M. et Schulmann E.* — Action de l'extrait du lobe posterieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire. — "C. R. de la Soc. de Biol.", pág. 335. — 1914.

253.—*Steinstrom.* — La pituitrina y la hiperglucemia adrenalínica. — "Biochem. Zeitsch.", vol. VIII, pág. 472 y 482. — 1914.

254.—*Marañón.* — "Boletín de la Sociedad Española de Biología". — Abril, 1914.

255.—*Gaüthier.* — Opotherapie thyroidienne. — 1913. — (Citado por Marañón).

256.—*Quadri.* — Sobre la influencia del extracto de lóbulo infundibular de la hipófisis sobre la glucosuria alimenticia, adrenalínica y diabética. — "Anua. di Clin. Medic. di Palermo", vol. V., pág. 27. — 1914.

257.—*Masi.* — Sobre la función de la hipófisis. — "Arch. di Farmacologie e Scien. Affini", vol. XX, pág. 450. — 1916.

258.—*Watanabe C. K.* — Sobre diastasas animales. — "The Amer. Journ. of Physiol.", vol. XLV, pág. 31. — 1917.

259.—*Blum F.* — Uber Nebennierendiabetes. — "Deut. Arch. für Klin. Mediz.", vol. LXXI, pág. 146. — 1901.

260.—*Zuelzer G.* — Zur frage des nebennierenbiabetes. — Berl. Klin. Wochensch.", vol. XXXVIII, pág. 1209. — 1901.

261.—*Gatin-Gruzewska Z.* — Action de l'adrenaline sur la teneur du musele en glycogéne.—"C. R. de l'Acad. de Scien.", vol. CXLII, pág. 1165. — 1906.

262.—*Paton D. N.* — On the nature of adrenalin glycosuria. — "The Journ. of Physiol.", vol. XXIX, pág. 286. — 1903.

263.—*Loeper M. et Crouzon O.* — L'action de l'adrénaline et des extraits surrenaux sur le sang. — "C. R. de la Soc. de Biol.", vol. LV, pág. 1376. — 1903.

264.—*Pollak.* — Experimentelle studien über adrenalin diabetes. — "Arch. für Exper. Pathol. und Pharmak.", vol. LXI, pág. 149.—1909.

265.—*Lépine et Boulud.* — Le diabete sucré, pág. 295. — Paris, 1909.

266.—*Vosburgh H. C. and Richards A. N.* — An experimental study of the sugar content and extravascular coagulation of the blood after administration of adrenalin. — "The Americ. Journ. of Physiol.", vol. IX, pág. 35. — 1903.

267.—*Herter C. A. und Wakeman A. J.* — Uber adrenalin glykosurie und verwandte, durch die wirkung reducirender substanzen und anderer gifte auf die pankreaszellen hermorgerufene experimentelle glykosurien. — "Virchow's Arch.", vol. CLXIX, pág. 479. — 1902.

268.—*Velich.* — Beitrag zum experimentalstudium von nebennieren glykosurie. Virchow's Arch. Vol. CLXXXIV, pág. 345.—1906.

269.—*Kuriyama S.* — The influence of repetition of epinephrine inyection upon the intensity of glycosuria and hyperglycemia and the glycogen content of the lever. The Jour. of Biol. Chem., Vol. XXXIV, pág. 272.—1918.

270.—*Doyom M. et Kareff N.* — Action de l'adrenaline sur le glycogéne du foie. C. R. de la Societ. de Biol., Vol. LVI, página 66.—1904.

271.—*Wolownik B.* — Experimentelle untersuchungen über dar adrenalin. Wirchow's Arch. Vol. CLXXX, pág. 225. — 1905.

272.—*Falta W. und Priestley J. G.* — Beitrage zur regulation von blutdrusk und kohlehydrat-stoffwechsel durch das chromaffine system. "Berl. Klin. Wochensch", Vol. XLVIII, pág. 2102. — 1911.

273.—*Velich A.* — Locus citato, pág. 347.

274.—*Macieod J. J. R. and Pearce R. G.* — Studies in experimental glycosuria. The relationship of the adrenal glands to sugar

production by the lever. "The Amer. Jour. of Physiol", Vol. XXIX, pág. 419. — 1911-12.

275.—*Kuriyama S.* — Locus ciitato, pág. 285.

276.—*Kuriyama S.* — The influence of adrenalectomy upon the glycogenetic power of the liver. "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXXIV, pág. 287.—1918.

277.—*Wilenko.* — Uber den einsfluz des adrenalins auf den respiratorischen quotienten und die wirkungsweise des adrenalins. "Biochem. Zeitsch". Vol. XLII, pág. 44.—1912.

278.—*Quinquand E. Ch.* — Action des glucosides et spécialment de la phloridzine sur lórganisme. C. R. de la Socie. de Biol.— pág. 26.—1889.

279.—*Hedón M.* — Action de la phloridzine chez les chiens diabétiques par l'extirpation du pancreas. — "C. R. de la Socie. de Biol.", pág. 60. — 1897.

280.—*Lépine R.* — Le diabéte sucré, pág. 269. — París, 1909.

281.—*Csonka Frank A.* — The influence of ingested carbohydrate, protein and fat on the blood sugar in phlorhizin diabetes. "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXVI, pág. 93.—1916.

282.—*Janney N. W. and Csonka F. A.* — Metabolic relationship of the protains to glucíose. — "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXII, pág. 203.—1915.

283.—*Underhill F. P.*— "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXV, pág. 447. — 1916.

284.—*Underhill F. P.*— "The Jour. or Biol. Chem.", Vol. XXV, pág. 463. — 1916.

285.—*Elias H. und Kolb L.* — Uber die rolle der saure im kohlenhydratstoffwechsel. Mitteilung uber hungerdiabetes. "Biochem. Zeitsch", Vol. LII, pág. 331. — 1913.

286.—*Murlin J. R. and Kramer B.* — Pancreatic diabetes in the dog. The influence of alkali and acid upon the glycosuria and hyperglycemia. "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXVII, pág. 497. — 1917.

287.—*Mc. Donell L. and Underhill F. P.* — Studies in carbohidrate metabolism XIV The influence of alkali administration upon blood sugar content in relation to the acid-base-producing properties of the diet. "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXIX, pág. 229. — 1917.

288.—*Mc. Donell L. and Underhill F. P.* — Studies in carbohidrate metabolism XVII Further experiments upon the influence of the intavenous injection of sodium carbonate upon epinephrine

hyperglycemia and glycosuria. "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXIX, pág. 251. — 1917.

289.—*Kutscher und Lohmann.* — Der nachweis toxischer basen im harn. Zeitsch. für Physiol. Chem. Vol. XLIX, pág. 81. — 1906.

290.—*Engeland R.* — Uber den nachweis organischer basen im harn. Zeitsch. für Physiol. Chem., Vol. LVII, pág. 49. — 1908.

291.—*Achelis W.* — Uber das vorkommen von methylguanidin im harn. Zeitsch. für Physiol. Chem., Vol. L, pág. 10. — 1906.

292.—*Watanabe.* — Influence of inyected guanidine hydrochloride upon blood sugar content. "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXXIII, pág. 255. — 1918.

293.—*Neubauer.* — Uber hyperglykæmie bei hochdrucknephritis und die beziehungen znischen glykamie und glycosurie beim diabetes mellitus. "Biochem. Zeitsch". Vol. XXV, pág. 284. — 1910.

294.—*Hagelberg.* — Hypertension und blutzucker. "Berliner Klin. Wochensch". Vol. XL, pág. 1877. — 1912.

295.—*Stilling E.* — Nephritis und blutzucker.—"Arch. für Experi. Pathol. und Pharmak.", Vol. LXVI, pág. 238. — 1911.

296.—*Frank.* — Uber die physiologische bedeutung des adrenalins für den organismus. Deut. Arch. für Klin. Mediz. Vol. VIII, pág. 397.

297.—*Tachau.* — Das verhalten des blutzuckers und die klinische bedeutung der blutzuckerbestimmung beim diabetes mellitus. "Deut. Arch. für Klin. Mediz.„' Vol. CIX, pág. 569.—1913.

298.—*Landau A.* — Les nephritis et l'hyperglycémie. "Revue de Mecin.", pág. 148. — 1914.

299.—*Myers V. C. and Bailey C. V.* — The Lewis and Benedict method for the estimation of blood sugar, with some observations obtained in desease. "The Jour. of Biol. Chem.", Vol. XXIV, pág. 151. 1916.

300.—*Wiesel J. und Schur H.* — Beitrage zur phvsiologie und pathologie des chromaffinen gewebes. — "Wiener Klin. Wochensch", pág. 1202. — 1907.

301.—*Brockling und Trendelenburg.* — Adrenalin nachweis und adrenalingehalt des menschlichen blutes. Deut Arch. für Klin. Mediz., Vol. CIII, pág. 168.

302.—*Baudouin.*—Locus citato, pág. 76.

303.—*Gilbert et Carnot.* — Les fonctions hépatiques, pág. 272. — París, 1902.

304.—*Gilbert A. et Baudouin A.* — La glycémie diabétique. Ses va-

riations sous l'influence de l'éprouve du sucre. "Paris Medical", Vol. I, pág. 536. — 1911.

305.—*Gilbert A. et Lereboullet P.* — Du rytme de la glycosurie dans le diabete sucré. "Bulletin de la Socie. Medic. Des Hopitaux , pág. 897. — 1909.

306.—*Blot H. M.* — De la glycosurie physiologique chez les femmes en coucheles nourrices et un certain nombre de femmes enceintes. C. R. de l'Acad. de Scein. Vol. XLIII, pág. 676.—1956.

307.—*Keim G.* — Recherches sur la glucosurie de la grosseuse et de la puerpéralité. "Bulletin de la Socie. d'Obst. de Paris", página 307. — 1898.

308.—*Pocher Ch.* — Dosaje du sucre dans le sang au moment de l'accouchement chez la chévre sans mamelles. C. R. de la Socie. de Biol., pág. 802. — 1905.

309.—*Schirokauer.* — Zum zuckerstoffwechsel in der schwangers chaft. Ber. Klin. Wochensch. Vol. II, pág. 500. — 1912.

310.—*Benthin.* — Le taux du sucre dans le sang pendant la grossese l'accouchement, les suites de couches et l'eclampsie. "La Semaine Medic", pág. 90. — 1912.

311.—*Bergsma E. M.* — Les echanges du sucre durant la grossesse et les suites de couches; contribution a l'etude du "foie gravidique". "La Semaine Medical , pág. 99. — 1913.

312.—*Keim G.* — Les médications nouvelles en obstétrique, pág. 24. París, 1908.

313.—*Bar P.* — La practique et l'art des accouchements, pág. 130, Vol. I. — París, 1907.

314.—*Maurel E. M.* — Balance des aliments ternaires ingerés et ceux lépensés par la cabaye pendant sa grossesse. — "C. R. de la Socie. de Biol.", Vol. LIX, pág. 352. — 1907.

315.—*Port F.* — Hypertension und blutzucker. — "Deut. Mediz. Wochensch", Vol. II, pág. 69. — 1913.



Buenos Aires, Junio 15 de 1918

Nómbrase al señor Consejero doctor Ignacio Allende, al profesor titular doctor David Speroni y al profesor suplente doctor Bernardo A. Houssay, para que, constituídos en comisión revisora, dictaminen respecto de la admisibilidad de la presente tesis, de acuerdo con el Art. 4° de la «Ordenanza sobre exámenes».

E. BAZTERRICA

J. A. Gabastou
Secretario

Buenos Aires, Junio 28 de 1918.

Habiendo la comisión precedente aconsejado la aceptación de la presente tesis, según consta en el acta núm. 3460 del libro respectivo, entréguese al interesado para su impresión; de acuerdo con la Ordenanza vigente.

E. BAZTERRICA

J. A. Gabastou
Secretario.

PROPOSICIONES ACCESORIAS

I

Grandes causas por encima de la disfunción endocrínica en los sindromes diabéticos.

I. Allende.

II

Fundamentos del régimen alimenticio en la diabetes.

D. Speroni.

III

importancia de la investigación de la glucemia.

B. A. Houssay.

30366



