

resistant to penicillin was 83; to streptomycin, 90; to polymyxin, 80; to terramycin, 4,8.

Penicillin and streptomycin were effective in medium and maximum doses.

ZUSAMMENFASSUNG

Geprüft wurde die bakterielle Sensibilität verschieden Antibiotica gegenüber, wobei Filterpapierscheiben mit verschiedenen Konzentrationen auf Aggarplatten gelegt wurden, die die entsprechenden Keime enthielten.

Von allen durchgeprüften antibiotischen Mitteln zeigte das Aureomycin bei mittlerer Dosis die maximalste Wirkung bei einem Feld von 2,5 cm. Penicillin und Streptomycin sind bei 84 bzw. 92 Fällen inaktiv gewesen. Staphylococcus waren in 83 % dem Penicillin gegenüber resistent und dem Streptomycin gegenüber, in 90 %, dem Polymyxin in 80 % und dem Terramycin gegenüber in 4,8 %.

Die Dosis, bei der das Penicillin und Streptomycin aktiv war, war die mittlere und maximale Dosis.

RÉSUMÉ

On mesure la sensibilité bactérienne à différents antibiotiques par le placement de disques de papier-filtre à diverses concentrations sur des plaques d'agar contenant les germes.

Parmi les antibiotiques employés celui qui a présenté l'action maxime avec un aréa de 2,5 cm. c'est l'auréomycine à dose moyenne; la pénicilline et la streptomycine ont été inactives dans 84 et 92 cas, respectivement. Le pourcentage de staphylocoques résistants à la pénicilline a été 83; à la streptomycine, 90; à la polymyxine, 80; à la terramycine, 4,8.

C'est aux doses maxime et moyenne que la pénicilline et la streptomycine ont été actives.

BAZO Y GLUCEMIA

F. SARRAGÚA SUÁREZ y A. MUNDO FUERTES.

Facultad de Medicina de Granada.
Cátedra de Farmacología Experimental.
Profesor: E. MUÑOZ FERNÁNDEZ.

El propósito del presente trabajo no es llevar a cabo una revisión completa del problema de la regulación glucémica en relación con el bazo, sino tan sólo realizar un intento de encuadrar la función esplénica, principalmente con arreglo a nuestras propias investigaciones, en el ámbito de los modernos conceptos de la glucorregulación.

SIGNIFICACIÓN DEL BAZO EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS.

La intervención del bazo en el metabolismo del azúcar, ya entrevista por SCHIFF⁷⁹, ha sido conceptualizada de un modo contradictorio por los distintos autores que se han ocupado de esta cuestión; hecho que no nos debe extrañar si tenemos en cuenta las muy diversas condiciones experimentales en que se han desenvuelto. A continuación haremos una sucinta revisión del problema y, para mayor claridad en la exposición, la dividiremos en los siguientes apartados: 1.º Esplenectomía. 2.º Ligadura de la vena esplénica. 3.º Bloqueo y acciones físicas diversas. 4.º Experiencias de perfusión. 5.º Extractos e injertos. 6.º Bazo y glándulas endocrinas; y 7.º Experiencias propias.

ESPLENECTOMÍA.

Desde las experiencias de RICHET⁷⁰, al investigar las causas de la desnutrición observada en los perros esplenectomizados, se admitió que el bazo debía jugar un papel importante en el metabolismo de los glicidos. Más tarde, ABELOUS, ARGAUD y SOULA¹ confirmaron semejante suposición, aunque no apreciaron modificaciones sensibles en el nivel glucémico dignas de valoración. Modernamente, sin embargo, y en trabajos más concienzudos, la mayoría de los investigadores registran, después de la extirpación del bazo en conejos, perros y cavias, aumentos de la glucemia más o menos manifiestos y persistentes^{28, 17, 60, 91, 12, 59, 8 y 40}. RATHERY y COSMULESCO⁶⁷, en perros esplenoprivados y sometidos a una alimentación semejante, determinan el nivel glucémico desde los ocho días hasta el mes de la operación, y encuentran que está aumentado casi a expensas del azúcar libre (0,17 de media), mientras que el azúcar combinado a la albúmina, que no aumentaba con la misma frecuencia, lo hacía más intensamente (0,46 de media). En cuanto a GASPARINI³¹, solamente observa alteraciones insignificantes. En oposición a estos resultados, RUBINSTEIN⁷³ dice que la esplenectomía no influye, en principio, de un modo constante y regular sobre la glucemia. Por último, diremos que algunos autores en perros⁸⁴, gatos⁸⁵ y conejos⁵³ no hallan, tras la supresión del órgano esplénico, modificaciones del nivel glucémico en ayunas.

Para desentrañar con más detalle y precisión la perturbación del metabolismo de los carbohidratos, sobrevenida en los animales a los que se privó del bazo, diversos investigadores efectuaron el estudio de las alteraciones de la glucemia tras distintas pruebas de sobrecarga ya que, de idéntico modo a lo que sucede en la clínica, puede existir un serio trastorno metabólico aunque todavía no trascienda a la glucemia en ayunas. En este sentido MARX⁵⁰, en co-

nejos bazoprivos, comprobó con la prueba de sobrecarga de TRAUBE un ascenso en la curva glucémica más intensa que en los normales, siendo además más lento el retorno al nivel inicial. Análogamente, son numerosos los autores que experimentando en conejos y perros obtienen resultados semejantes^{31, 43, 53, 67, 44, 12 y 38} sirviéndose de diversas pruebas de sobrecarga. El claro sentido positivo de la perturbación glucémica observada, en éstas y otras experiencias similares^{24, 72 y 91}, permite así responder en un sentido afirmativo a la cuestión planteada de si la esplenectomía introduce un trastorno en la regulación del nivel glucémico. Por añadidura FLAUM y SCHLESINGER²³, en una sugerativa experiencia de parabiosis realizada en ratas blancas, llegan también a las mismas conclusiones, y basándose en que la normalidad de la curva glucémica no se altera hasta que se extirpa el bazo a los dos animales, creen evidente la función incretora del bazo en cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono.

Tan sólo discrepan de estos resultados TANAKA⁸⁵ y SAKURAI⁷⁵. Estos autores no solamente no registran hiperglicemias en sus animales privados de bazo, sino que tampoco obtienen, con la prueba de sobrecarga de glucosa, variaciones sensibles en la curva glucémica susceptibles de atribuirse a la esplenectomía.

Intimamente relacionado con la desviación glucémica en el sentido de alza, fenómeno éste observado tras la extirpación del bazo, por la casi totalidad de los autores, es el de las variaciones del glucógeno que, simultáneamente, tienen lugar. Como vamos a ver, la mayoría de las experiencias señalan una disminución del mismo.

Determinando el glucógeno hepático, MURAO⁵⁷ y⁵⁸ observa cómo la disminución del mismo es más intensa en los animales bazoprivos que en los normales, encontrando lo mismo FUZIWARA²⁷. FIESSINGER y cols.¹⁹ comprueban que la esplenectomía retarda considerablemente la rápida caída de la glucemia en perros hepatectomizados. RATHERY y COSMULESCO⁶⁸ confirman el citado déficit en el mismo género de animales; además observan que la administración de glucosa en dichas circunstancias no solamente no acrecienta el contenido de glucógeno del hígado, sino que, por el contrario, lo mengua.

FUJII²⁴ manifiesta otro tanto y señala que, en contraposición, el glucógeno muscular permanece prácticamente invariable. DEL ZOPPO¹² atribuye las curvas diabetoides que observa en conejos esplenoprivos, consecutivamente a pruebas de sobrecarga, a una disminución de las posibilidades de formación del glucógeno hepático o de la destrucción del azúcar. ZORSI⁹¹, en cambio, únicamente aprecia un descenso de la concentración del glucógeno en el hígado en los primeros días que siguen a la supresión del bazo. Otro autor discordante es MARINO⁴⁶;

efectuando estudios en perros acerca de la cuantía del glucógeno hepático y muscular, antes y después de la esplenectomía, encuentra que tras una primera fase en que el contenido del mismo en hígado y músculos desciende, llega un momento—hacia los quince días—en que se recuperan los valores normales, incluso con una ligera inclinación hacia el aumento en el hígado. PARHON y CAHANE⁶¹, aunque dicen haber apreciado oscilaciones muy amplias, en conjunto consideran que la esplenectomía incrementa la cantidad del glucógeno hepático. Se suscribe también a esta opinión GOLBER³². Por su parte, KERLY y REID⁴⁰, apoyándose en unas investigaciones muy interesantes realizadas en ratas y gatos, concluyen que el bazo carece de influencia en la glucogenogénesis hepática.

Como experiencias relacionadas igualmente con la intervención del hígado en las alteraciones del metabolismo glucídico sobrevenidas tras la esplenectomía, merecen mencionarse los trabajos de FUZIWARA^{25, 27 y 28}. Este investigador demuestra, en conejos, que el ácido cárdeno disminuye débilmente la clásica hiperglucemia esplenoprávra del animal en ayunas, así como también la producida por sobrecarga experimental. En cuanto al contenido del glucógeno hepático, descendido tras la operación, se incrementa de nuevo si se administra, al mismo tiempo, glucosa y ácido cárdeno. También TATEISHI^{86, 87, 88 y 89} administrando a conejos liénoprivos, tanto "per os" como por vía subcutánea, ácido cárdeno o bien dándoles la fracción aminoácida de su extracto hepático, vió que decrecía la eliminación de azúcar observada. En cambio, la fracción básica de este extracto producía un efecto inverso. Finalmente, administrando combinadamente tal extracto y el esplénico, obtuvo un efecto mucho más intenso. En otro trabajo, también en conejos, consigna un descenso del umbral de eliminación del azúcar cuando se inyecta subcutáneamente un extracto alcohólico de hígado, el cual sólo contiene la fracción aminoácida. Como conclusión, sostiene que la sustancia que hace descender el umbral de eliminación del azúcar es una especie de ácido biliar o estado precursor de él.

Nos quedan por referir las investigaciones emprendidas a fin de dilucidar la repercusión de la esplenectomía en relación con la mayor o menor actividad incretora del páncreas, cosa que experimentalmente se ha podido reproducir mediante la extirpación más o menos extensa del citado órgano o la administración de insulina. Siendo el páncreas órgano esencial en el metabolismo de los hidratos de carbono, la reseña de esas experiencias reviste el máximo interés. En este sentido, RATHERY y COSMULESCO⁶⁶ y⁶⁸ vieron en perros a quienes se había diabetizado, que la extirpación posterior del bazo determinaba una nueva elevación de la glucemia en las primeras siete horas, pero que

en alguno se sostuvo varios días. En cambio, la esplenectomía previa no influía sobre la hiperglicemia provocada por la supresión del páncreas. IOVINO³⁰, por el contrario, en investigaciones semejantes obtiene resultados negativos, y otro tanto le ocurre a AUBERTIN y cols.² y ³, quienes manifiestan haber fracasado en sus intentos de extraer del bazo una sustancia de acción semejante a la insulina, incluso cuando la extracción la efectuaron en bazos procedentes de perros panrectomizados parcialmente.

Refiriéndose ahora a la acción de la insulina sobre las perturbaciones del metabolismo azucarado motivadas por la esplenectomía, mencionaremos que KOMURO⁴² observó en perros cómo su acción hipoglucémica resultaba inhibida. Por otra parte, MURAO³⁷, al encontrar que la insulina reultaba frenada en su clásica acción favorecedora de la glucogenogénesis hepática, no hace otra cosa que, bajo otro punto de vista, sumarse a la opinión del anterior investigador y lo mismo podemos decir de FIESSINGER y CATTAN¹⁷. Un criterio ecléctico es el sostenido por RUBINSTEIN⁷³, mientras que por último, LEITES y cols.⁴³ se oponen a la opinión dominante al haber observado en perros bazo-privos una acción hipoglucémica más intensa de la insulina que en los testigos.

LIGADURA DE LA VENA ESPLÉNICA.

Como experiencias que, hasta cierto punto, serían equivalentes a la esplenectomía en lo que se refiere a la repercusión sobre la glicemia, tenemos las pruebas de ligaduras de la vena esplénica, realizadas en perros, por FIESSINGER y CATTAN¹⁸ de un lado y por CROCETTA⁹ y ¹⁰ de otro. Los citados autores aprecian una evidente elevación del nivel glucémico, y atribuyen este alza a la supresión de las hormonas del páncreas y bazo. En contraposición, MARZOLLO⁵¹ por haber encontrado la misma variación de la glucemia, tanto en la sangre esplénica estasiada de animales como en la sangre venosa de personas y perros a los que ligaba una extremidad, rechaza la idea de FIESSINGER de que una sustancia especial del bazo, "la esplénina", sea la responsable de la alteración glucémica apreciada durante el estasis en el citado órgano.

BLOQUEO Y ACCIONES FÍSICAS DIVERSAS.

En este apartado, en que nos ocupamos casi exclusivamente de las experiencias de bloqueo del sistema retículo-endotelial (S. R. E.), es pertinente comenzar llamando la atención sobre el hecho de que, aun teniendo en cuenta que una parte importante del mismo se alberga en el bazo, no se pueden equiparar a una supresión funcional o anatómica exclusiva de dicho órgano, dada la dispersión del citado sistema

por las distintas formaciones del organismo. Así, RUEBEGNI⁷² sometía tanto a conejos normales, cuyo S. R. E. bloqueaba con azul de tripán, como a esplenectomizados, a una prueba de sobrecarga de glucosa, y encontraba siempre una disminución de la glucopenia en relación con los animales testigos. Del mismo modo, otros autores¹³ y ⁴⁹ confirman la actividad hipoglucemante del S. R. E. al obtener fuertes elevaciones del azúcar sanguíneo en perros después del bloqueo con plata coloidal. Entre nosotros BLANCO SOLER⁴, en cavia y conejos con el S. R. E. bloqueado por el anterior metal, registró, tras pruebas de sobrecargas, curvas de tipo dia-betoide. Finalmente VILLAR CASO, ZOFFMAN y RIVERO FONTÁN⁹⁰ encuentran elevación de la glucemia y de la curva de tolerancia en perros con el S. R. E. bloqueado.

Como contrapartida confirmatoria de los hallazgos anteriores tenemos los resultados logrados cuando, por diversos medios físicos, se estimula la función del bazo. Así, CROCENTA⁹ y ¹⁰ provoca en perros, mediante palpación, la contracción del bazo, observando que mientras las contracciones ligeras determinaban hipoglucemia, las de larga duración producían el efecto inverso. Relaciona este hecho con el contenido de acetilcolina del órgano. DE FLORA¹¹, en personas diabéticas así como en perros normales y lieno-privos, estimuló la contracción del bazo mediante el enfriamiento de la región esplénica con el cloruro de etilo, y obtuvo siempre—a excepción de los perros operados—un descenso de glicemia que en ocasiones alcanzó valores de un 40 por 100. Igualmente y mediante la estimulación del bazo suscitada con la aplicación de dosis moderadas de rayos X, RABBONI⁶³ alcanza en personas sanas y en ayunas un descenso pasajero del nivel glucémico.

EXPERIENCIAS DE PERFUSIÓN.

Dado el gran interés que revestía el saber si, en relación con sus distintas fases funcionales, podían existir diferencias en la proporción de azúcar entre el líquido de aporte y el de salida de bazo, con lo que se demostraba así su mayor o menor capacidad para metabolizar el azúcar, FIESSINGER y cols.¹⁵ han intentado resolver este problema con las experiencias de perfusión. La sangre desfibrinada al perfundir por el bazo del perro experimenta una caída importante de la glucosa a la vez que aumenta el porcentaje del ácido láctico; en proporción ambas variaciones, mucho más importante de lo que ocurre con sangre estancada a la misma temperatura o bien circulante, pero sin pasar por el órgano lienal. De ello deducen que el bazo no permanece inerte en la formación y transformación de la glucosa y, por ende, en la formación del ácido láctico. A pesar de todo, no consiguen demostrar la existencia de una hormona hipoglucemante.

EXTRACTOS E INJERTOS.

Como reverso de los anteriores trabajos tenemos aquellas experiencias en las cuales siguiendo un procedimiento opuesto, es decir, procurando reforzar la función del bazo mediante la práctica de injertos y administración de extractos—lo que podríamos denominar hiperesplenismo—, se ha tratado también de dilucidar la significación del mismo en el metabolismo de los H. de C.

De antemano resaltaremos que no deben extrañarnos los contradictorios resultados consignados por los investigadores que se han ocupado de este problema. En lo que se refiere a los extractos, ello se explica por varios motivos: distinta naturaleza y procedencia, falta de concordancia de los métodos de preparación, así como variabilidad en las dosis y vías empleadas. A todo esto podemos agregar el hecho de que, careciéndose de una orientación definitiva sobre los principios activos, los extractos tienen un carácter global a base del complejo bioquímico de la totalidad del órgano. Por tanto, dada la proteiforme naturaleza de los mismos, es muy difícil separar las acciones genuinas de las no específicas. Respecto a los injertos es indudable que siempre representan, aun procediendo del mismo animal, una inclusión extraña que se lisa y reabsorbe, aparte de ser una fuente de autohormonoterapia difícil de analizar en su ritmo y naturaleza.

La mayoría de los autores mantienen el criterio de que el extracto esplénico ejerce una acción hipoglucemante, y así HEPPE y SCHLIEPHAKE³⁴ y³² en conejos, a los que inyectaban un extracto especial al que llamaron "Prosplen", observaron un descenso de la curva glucémica de evolución trifásica, distinto del obtenido con la colina. Análogamente se manifiestan otros muchos experimentadores^{48, 41, 28, 71, 16 y 17}. También GOTTHE, trabajando con FIESSINGER²⁰, confirma esta acción hipoglucemante de los extractos esplénicos, incluso después de haberlos purificado por la eliminación de las albúminas, lipoides y pigmentos que pudieran contener. Otro tanto dice MACHARA⁴⁵, con la particularidad de que este autor hace extensiva dicha acción a la totalidad de los distintos extractos orgánicos (glándulas salivares, pulmón, etcétera). Son muy significativos, por tratarse de investigadores muy conocedores de la fisiología del bazo, los resultados referidos por RATHERY y COSMULESCO⁶⁵ y⁶⁹; en perros normales y en ayunas, tras la inyección intravenosa de extracto esplénico, advierten que mientras el azúcar libre desciende ligeramente al principio para elevarse después, en cambio el ligado a la albúmina baja de una manera continua. En lo que se refiere al contenido de glucógeno del hígado no observan alteraciones.

De mayor trascendencia clínica son los ensayos llevados a cabo en personas normales, en donde, unánimemente, los autores han compro-

bado con la administración del bazo un claro efecto hipoglucémico. Entre ellos haremos mención a los realizados por MARK⁴⁷ y⁴⁹ sólo y en colaboración con GRAFE²⁹, observando un descenso más o menos marcado de las combustiones que se mantiene durante varias horas; los de HEPPE y SCHLIEPHAKE³⁴, empleando "Prosplen"; los de HELLER³⁵, con "Walmilz" (bazo de ballenas), así como los de BOLOGNA⁵.

En un grupo aparte por su valor demostrativo, citaremos aquellos experimentos desarrollados en organismos en los que existía previamente una desviación de la regulación del metabolismo hidrocarbonado hacia la hiperglucemia. Entre ellos destacan las investigaciones de FIESSINGER y CATTAN¹⁶ y¹⁷ realizadas en perros y conejos lienoprivos, en quienes apreciaron con la administración de extracto purificado una acción hipoglucémica más rápida y acentuada que en los animales normales. No faltan pruebas coincidentes dentro del grupo de investigadores franceses⁶⁵ y⁶⁹. Igualmente, y por la misma época, FUZIWARA^{25, 26, 27} y²⁸ demostró en perros que la neoformación del glucógeno hepático, amortiguada por la esplenectomía, aumentaba de nuevo con la administración de extracto esplénico cortical, acción que se reforzaba si, simultáneamente, se inyectaba ácido cárboxílico, demostrando así el efecto sinérgico de ambos. Su compatriota TATEISHI⁸⁶ y⁸⁸ confirmó en conejos esplenectomizados el influjo corrector de la inyección de extracto esplénico o ácido cárboxílico. Asimismo MIYAMOTO⁵³ corrobora la significativa acción hipoglucemante de los extractos en los animales bazoprivos, atribuyéndolo a un principio termoestable, ya que sólo desaparece después del calentamiento a 100° durante cuarenta minutos. Completa estas demostraciones de la escuela japonesa la experiencia de FUJII²⁴ que, en perros lienoprivos y sometidos a sobrecarga de glucosa, aprecia con los extractos una baja de la hiperglucemia de partida, a la par que aumenta el glucógeno hepático sin que sufra variaciones el muscular.

También los extractos esplénicos han sido utilizados, al parecer con resultados satisfactorios, tanto en personas como en animales, en hiperglicemias de otra génesis, hecho éste de gran interés clínico. Los investigadores franceses^{16, 17 y 65} hallaron que, en los animales desprovistos del bazo y páncreas, la inyección de extracto esplénico determinaba un descenso de la hiperglucemia.

Pasando ahora a los efectos observados en la clínica, es digno de hacerse notar que ya en 1929 GRAFE y MARK²⁹ consiguieron con la administración reiterada de bazo un descenso marcado de las combustiones en enfermos de Basedow y diabéticos. Independientemente, MARK⁴⁷ y⁴⁸ hizo observaciones semejantes en sujetos hipertiroides. Posteriormente, otros autores²¹ y⁵ también refieren el haber influido

favorablemente la diabetes con la administración de polvo de bazo desecado.

Los resultados discordantes vienen, en cierto modo, a confirmar lo que dijimos al principio de este apartado. Así por algunos experimentadores, utilizando la vía intravenosa para la inyección de extracto esplénico, se han provocado intensas hiperglicemias en conejos, pero no en perros⁶ y⁷. Otros han advertido efectos similares en animales normales, e incluso lienoprivos^{8, 53, 8 y 17}, en algunas de sus experiencias. Empleando la vía intraperitoneal para la administración de extractos esplénicos groseros, también se produce con frecuencia hiperglicemia en el conejo^{22 y 45}, si bien tal efecto no sería específico del bazo, puesto que igualmente se comprueba, en idénticas condiciones, con la mayoría de los extractos de órganos, excluido el páncreas²².

Por otro lado, un grupo de autores, basándose en la experimentación animal⁵³ y²² o en la clínica^{2, 3, 6, 62 y 74}, al no apreciar variaciones sensibles del nivel glicémico, niegan toda actividad a los diversos tipos de extractos esplénicos por ellos utilizados.

Con respecto a trabajos acerca del influjo de la implantación del bazo—lo que denominábamos antes hiperesplenismo—sobre el metabolismo azucarado, únicamente hemos encontrado en la revisión efectuada el de SCARTOZZI y PARRA⁷⁸. Estos autores no hallaron modificación alguna en los animales sometidos a implantaciones parciales.

BAZO Y GLÁNDULAS ENDOCRINAS.

Hasta ahora solamente nos hemos ocupado de aquellas experiencias mediante las cuales se trataba de averiguar cuál era la situación del bazo en el metabolismo hidrocarbonado, yendo directamente a comprobar qué era lo que sucedía cuando se suprimía el órgano, se debilitaba o se exaltaba su función. Ahora bien, al lado de estas pruebas, y bajo distinto enfoque, se han realizado otras en las que los investigadores trataron principalmente de examinar hasta qué punto las alteraciones glucémicas observadas no se debían a la interferencia de algún órgano endocrino fundamental en la regulación metabólica e, incluso, en todas las repercusiones funcionales de la actividad esplénica. Estas glándulas endocrinas son fundamentalmente la hipófisis, tiroides y suprarrenales, interviniendo en un plano más secundario los órganos sexuales. En lo que concierne a la hipófisis—glándula rectora de la armonía endocrina—, las observaciones clínicas, junto con la experimentación animal parecen mostrar (SAUERBRUCH, KNABE, EDWARDS, WRIGTH, SONDERMANN, TEDORI, MATTEACE, etc.) que la supresión del bazo implica la hiperfunción, incluso la hipertrofia, de dicho órgano incretor, lo que, en parte, por un mecanismo de correlación pudiera aclarar la tendencia hiperglucemiantre de los esplenec-

tomizados. Referente a la interdependencia funcional entre bazo y tiroides, análogamente se deduce, tanto de la clínica como de la investigación (EDWARDS, WRIGTH, MARK, TANAKA, GASPARINI, GRAFE, ASHER, SCHLIEPHAKE, etc.), cierto antagonismo entre ambos, en el sentido de constituir el tiroides el eslabón intermedio, cuya actividad resulta estimulada por la hipófisis al disminuir o desvanecerse el influjo linfial.

Concretándonos aquí a la faceta de la acción opuesta de dichas glándulas en la regulación del metabolismo glucídico, destacan las investigaciones realizadas por la escuela japonesa, y así KOMURO⁴² pudo comprobar en conejos que la hiperglucemia adrenalínica, reforzada por la esplenectomía, se inhibía si a continuación extirpaba el tiroides. Igualmente observó que esta intervención vencía la resistencia presentada por estos animales, después de privarles del bazo, a la acción hipoglucémica de la insulina. MURAO⁵⁸, ocupándose también de este problema, y en la misma clase de animales, logró demostrar: 1.º Que la administración de polvo de tiroides producía una disminución del contenido de glucógeno en el hígado, más acentuada en los privados de bazo que en los testigos; y 2.º Que la tiroidectomía previa frena el influjo movilizante que sobre el glucógeno hepático habitualmente ejerce la supresión del órgano linfial. Análogamente, TANAKA⁵⁴ corrobora, en conejos y perros, esta acción de interferencia, al observar que tras la extirpación simultánea del tiroides y bazo se produce una disminución del ácido láctico mucho más ligera que cuando se suprime sólo el tiroides.

Independientemente de estos autores, SCHLIEPHAKE⁸¹ inyectando "Prosplen" demostró con este extracto una acción antagonista a la del tiroides, al comprobar que la hiperexcitabilidad tireosimpática de los animales lienoprivos se transforma en parasimpática, al tiempo que tiene lugar una depresión de la glucemia.

Que las glándulas suprarrenales desarrollan, de modo semejante al tiroides, una acción antagonista del bazo en lo que afecta a la regulación del metabolismo de los carbohidratos, es muy presumible. En forma indirecta ello parece desprenderse tanto de la observación de EDWARDS y WRIGTH¹⁴, de la producción de un adenoma suprarrenal en un enfermo al que extirparon el bazo, como de las experiencias que otros autores realizaron en animales. A esto podemos agregar el hecho, plenamente demostrado, de que esta glándula, movilizadora extraordinaria del glucógeno hepático, recibe, lo mismo que el tiroides, su influjo a través de la hipófisis.

Todo lo dicho anteriormente con respecto al tiroides y suprarrenales podemos hacerlo extensivo a las glándulas sexuales, ya que para ello contamos con pruebas evidentes de su dependencia funcional con relación a la hipófisis,

así como de su antagonismo frente al bazo. Como ejemplo diremos que MATTEACE⁵² pudo comprobar experimentalmente una hiper o hipofunción de estas glándulas tras la esplenectomía e inyección de extractos esplénicos, respectivamente.

EXPERIENCIAS PROPIAS.

Exponemos brevemente a continuación los resultados de nuestra propia experiencia. El animal que utilizamos fué siempre el perro, cuyo peso medio osciló entre 6 y 8 kilos. La anestesia la efectuamos con luminal-morfina.

Respecto a los injertos, aprovechamos siempre los bazos procedentes de los perros esplenectomizados. El

presión del bazo, los trazados glicémicos regresan al punto de partida para después remontarse de nuevo. Quince días más tarde, aproximadamente, se observa una tendencia final a la normalización. Durante el curso de la prueba se advierten amplias oscilaciones, prácticamente siempre por encima de la normal, registrándose en la tercera semana posterior a la esplenectomía una franca tendencia al incremento sostenido. Entre las dos o tres semanas consecutivas a la intervención se aprecian los máximos aumentos de la glicemia, que en el perro "A" llegó a ser verdaderamente extraordinario.

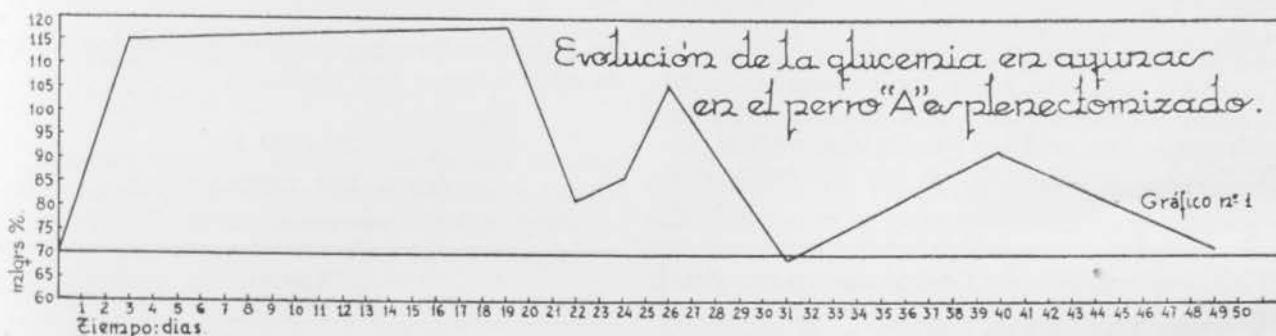


Fig. 1.

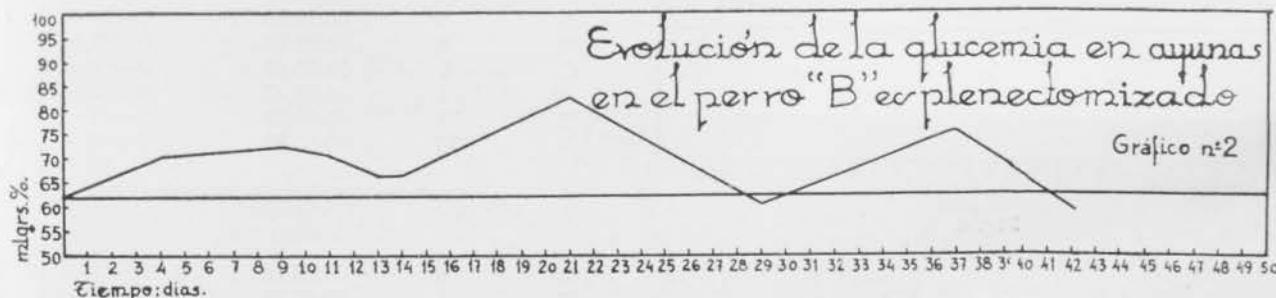


Fig. 2.

tamaño de los fragmentos fué aproximadamente dos centímetros de largo por uno a uno y medio de ancho. Fueron practicados cuatro en cada animal: dos, en el espesor del epíplón; uno, subperitoneal, y el restante, en el tejido celular subcutáneo del abdomen. A partir del segundo día del injerto les administramos diariamente, por vía intramuscular, 5 c. c. de un extracto de bazo de cordero, cuya técnica de preparación detallamos en la tesis doctoral de uno de nosotros⁵³. La determinación de la glucemia, tanto en estas experiencias como en las de perfusión que después describiremos, se llevó a cabo por el método de Hagedorn-Hansen, realizando las pruebas por duplicado. Las extracciones se practicaron en ayunas y antes y después de la intervención.

RESULTADOS.

1.^o *Esplenectomía.* — En nuestras experiencias es evidente el desplazamiento en alza del nivel glucémico ocasionado por la esplenectomía. La cuantía del mismo, según claramente se aprecia en las curvas correspondientes (figuras 1 y 2), se halla fuera de los límites de las que podemos considerar como variaciones espontáneas en ayunas en animales sometidos a alimentación uniforme. Hacia el mes de la su-

2.^o *Hiperesplenismo.* — Las variaciones glicémicas en los perros injertados e inyectados con extracto esplénico ofrecen en sus primeras fases rasgos hipoglucemiantes tan perfectamente marcados como en el perro "E". En el intervalo comprendido entre la segunda y la tercera semana (figs. 3 y 5) se presentó una ligera fase de elevación seguida de un nuevo descenso. En la observación más prolongada de los tres casos, se apreció en los perros "C" y "D" (figuras 3 y 4) un período final de leve hiperglucemia.

3.^o *Perfusión.* — En las experiencias de perfusión del bazo empleamos la bomba de Dale-Schuster, siguiendo la técnica que reseñamos en tres anteriores trabajos nuestros⁵⁵, ⁵⁶ y ⁵⁷. Utilizamos tres lotes de animales, compuestos cada uno de ellos de un perro normal y otro esplenectomizado. A los tres inyectamos por vía intramuscular medio c. c. por kilo del perfundido. Salvo en el primer lote de animales, en que se practicaron, aparte naturalmente de las en ayunas, tras extracciones (a los 30, 60 y 120 minutos), en los otros dos restantes sólo se hi-

cieron dos: a los 30 y 60 minutos. Modificamos la pauta inicial por considerar esta última suficientemente expresiva, con la ventaja de ofrecer una mayor brevedad. En la representación gráfica de los resultados obtenidos, nos hemos

ran tanto los valores absolutos como los de las diferencias de concentración. Simultáneamente indicamos en el apartado "Tiempo" los días que han transcurrido desde la obtención del perfundido, fecha ésta coincidente con el tiempo que

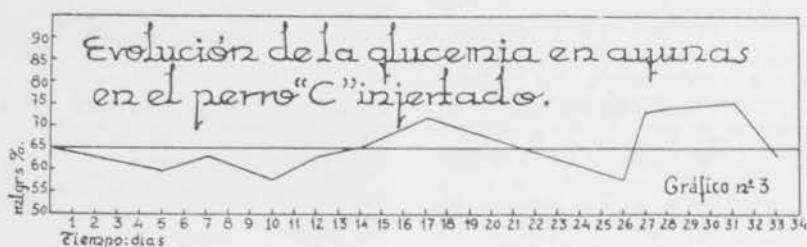


Fig. 3.

limitado, a fin de evitar un excesivo número de curvas que, por otra parte, no resultaban nada significativas analizadas una a una, a trazar simplemente los perfiles glicémicos medios, siguiendo el procedimiento de las diferencias de

los animales llevaban esplenectomizados, ya que de ellos mismos fué obtenido.

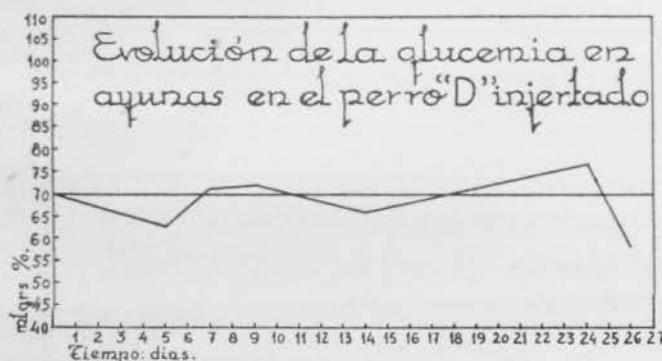


Fig. 4.

concentración de todas las curvas logradas en las dos circunstancias experimentales ensayadas. Consiste este método simplemente en anotar los valores que resultan de restar a los alcanzados en las distintas tomas el inicial en

CUADRO I ANIMALES NORMALES Perfundido "A".

| Perros | Días | Valores absolutos | Diferencias de concentración |
|--------|------|-------------------|------------------------------|
| A | 3 | 88.79.75.82 | 0—9—13—6 |
| C | 4 | 60.56.40 | 0—4—20 |
| A | 9 | 86.72.89.72 | 0—14+3—14 |
| B | 9 | 75.54.78 | 0—21+3 |
| C | 9 | 59.53.49 | 0—6—10 |
| B | 14 | 64.64.42 | 0—0—22 |
| C | 14 | 69.62.59 | 0—7—10 |
| B | 16 | 65.65.66 | 0—0+1 |

ANIMALES ESPLENECTOMIZADOS

Perfundido "A".

| | | | |
|---|----|-------------|----------|
| E | 4 | 75.68.74 | 0—7—1 |
| F | 4 | 80.63.56 | 0—17—24 |
| E | 9 | 79.65.58 | 0—14—21 |
| F | 9 | 82.82.80 | 0—0—2 |
| E | 14 | 79.74.65 | 0—5—14 |
| F | 14 | 94.84.78 | 0—10—16 |
| D | 15 | 93.94.83.84 | 0+1—10—5 |
| E | 16 | 75.65.52 | 0—10—23 |

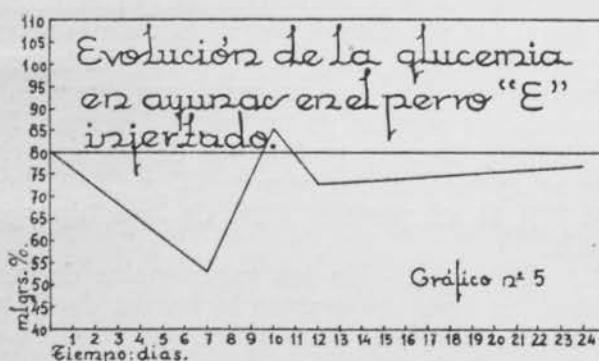


Fig. 5.

ayunas. Por no haber concordancia en los tiempos hemos tenido que prescindir en estas gráficas medias de los valores registrados en el primer lote de perros.

Reseñamos en forma de cuadro el resultado de todas nuestras experiencias, en las que figu-

Según se aprecia en el cuadro I, excepto en el perro "B", en donde en una de las pruebas no se registraron variaciones, en los demás casos, y en el intervalo comprendido entre los tres primeros días y las dos semanas siguientes a la obtención del perfundido, su administración a los animales normales produjo descensos ligeros de la glucemia, más prolongados, en general, al final de la prueba. Así, resulta en el trazado de la representación gráfica (fig. 6) una línea suavemente descendente que alcanza su máxima depresión a los noventa minutos, llegándose en algunos a niveles francamente hipoglucémicos y, por cierto, más acusados en los perros con glucemia de partida baja que en los de cifra normal. La misma acción, pero más intensa, se registra en los animales privados de bazo cuya glicemia inicial (véase cuadro),

como efecto clásico de la esplenectomía, era superior a la de los normales. En tal circunstancia, sin excepción, la inyección del perfundido que denominamos "A" para distinguirlo de otro que obtuvimos tras el estímulo acetilcolí-

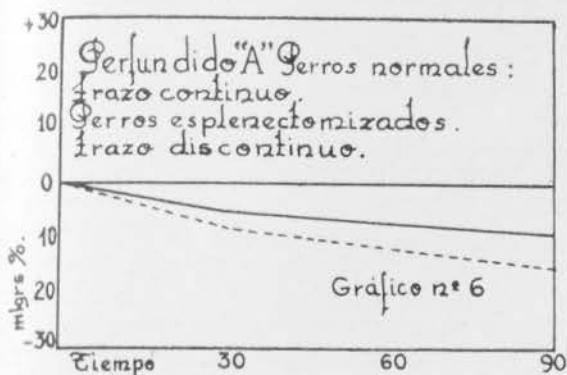
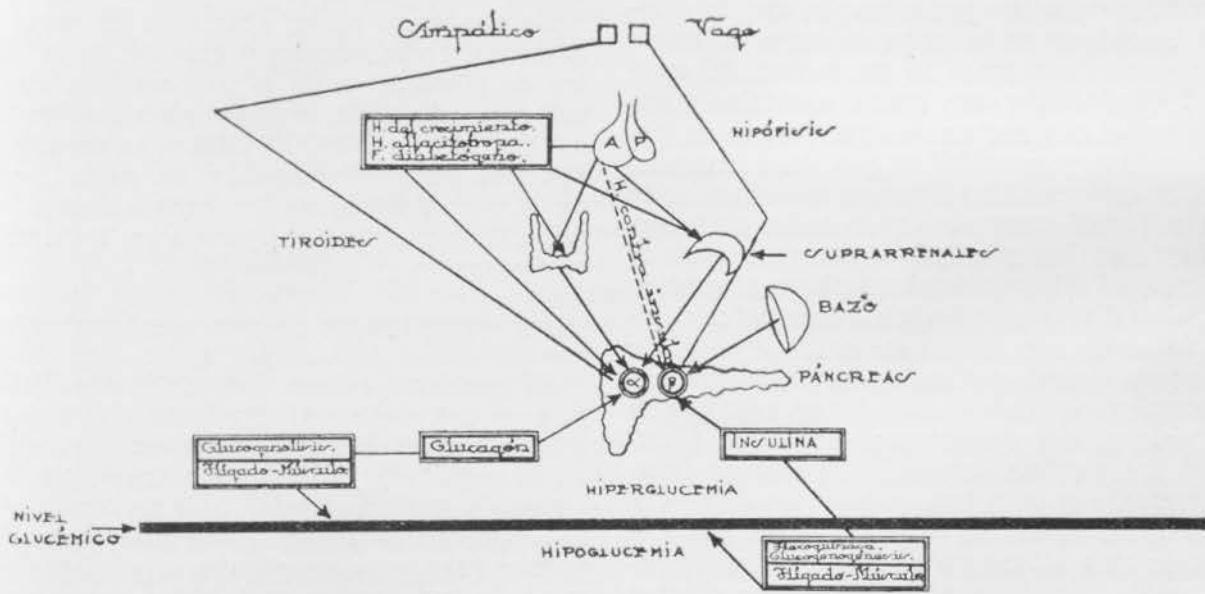


Fig. 6.

nico, acarreó siempre desviación de las cifras glucémicas. En el gráfico correspondiente también se advierte cómo la acción hipoglucemiante se mantiene sin remisiones a la hora y media de duración de la prueba.

Prescindiendo de los mecanismos de absorción, el nivel de la glucemia, como última expresión de la asimilación de los carbohidratos, gira en torno de dos ejes: su provisión y formación (hígado)—fuente de ingreso en la sangre—con el consiguiente depósito enzimático como glucógeno en los órganos (hígado, músculos, etc.) y su utilización periférica (músculos y tejidos en general). Entre estos dos extremos actúan todas las regulaciones neurohormonales. Se pueden considerar a través de las funciones esenciales que median entre el ingreso del azúcar y su combustión final los siguientes escalones intermedios: 1.º Actividad hepática (glucogenogénesis y glucogenolisis hepática). 2.º Mecanismos neurohormonales que rigen la movilización y consumo del azúcar. 3.º Actividad de los tejidos donde su utilización es mayor (músculo); y 4.º Función renal (consumo, eliminación, reabsorción y acción hormonal).

Sin discusión alguna corresponde a la porción insular del páncreas la principal intervención directa en la glucorregulación, la única que nos ha permitido obtener una sustancia hormonal capaz de actuar terapéuticamente en un



Hipofisis - Páncreas y regulación glucémica

Fig. 7.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA REGULACIÓN GLUCÉMICA.

En términos esquemáticos, el tan importante mantenimiento del nivel glucémico fisiológico, como un equilibrio entre las necesidades del organismo y la acomodación a éstas del aporte normal de la glucosa, se puede concebir de la manera siguiente (fig 7):

sentido de sustitución. Ahora bien, el páncreas insular, como en todas las actividades endocrinas, actúa bajo el comando del sistema hipofiso-diencefálico, bien directamente a través de hormonas hipofisarias (h. del crecimiento, h. diabetógena, h. contrainsular y ACTH), ya de un modo indirecto mediante las tropinas que estimulan el cortejo de glándulas endocrinas de reconocida influencia sobre la glucemia (ti-

roides, suprarrenales) o bien influyendo al mismo hígado. Esta acción hipofisaria no está exclusivamente centrada en la glándula que ocupa la silla turca, sino que depende también, asociada y coordinadamente, del complejo sistema de formaciones neuroganglionares infundibulotuberianas e hipotalámicas que constituyen el sistema hipófiso-diencefálico. Sabido es que en esta regulación, al igual de tantas otras dependientes de los centros nerviosos, en especial por lo que se refiere a las funciones metabólicas (y algo parecido podría decirse de las localizaciones motoras y sensitivas), que como HESS³⁶ resalta, no es posible establecer una centralización estricta de modo que se vincule determinado aspecto del metabolismo a un área anatómicamente definida del S. N. C. Las localizaciones en este sentido son tan sólo aproximadas; si acaso, ofrecen un núcleo o lugar de mayor concentración réguloefectora, en la que, en mayor o menor medida, participan siempre áreas inmediatas imbricadas.

En su obra sobre la organización funcional del S. N. V. escribe HESS: "Se ha demostrado también que las concepciones fisiológicas sobre las alteraciones metabólicas de origen central no permiten admitir, por ejemplo, que la existencia de azúcar en la orina se haya de interpretar como trastorno de un centro del azúcar." Y añade: "Azúcar, grasa, albúmina y sales minerales son sustancias que juegan su papel en múltiples sentidos y que, en correspondencia, se intercalan en diversos mecanismos de reacción. Estas sustancias, pero no los síntomas aislados, estarían reguladas mediante centros coordinados." Si consideramos ahora el sentido en que las distintas glándulas de secreción interna influyen concretamente sobre el nivel de la glucemia cuando actúan de un modo que, experimental y clínicamente, podemos calificar de hiperfunción, nos encontramos con que a excepción del sistema insular del páncreas (véase esquema)—y sólo una porción de éste—, y tal vez también de las gonadas y del bazo, si incluimos este último entre los órganos de posible acción incretora a distancia, los efectos endocrinos mejor caracterizados, los correspondientes a la hipófisis, tiroides y suprarrenales, se producen en la movilización y alza de la glucemia. No incluimos en el esquema las glándulas sexuales porque su acción sobre la regulación del nivel glucémico no es tan directa y esencial como la de los restantes órganos que se representan, y habida cuenta también que si su acción es a veces antidiabetógena en particular—con respecto a la testosterona y en menor grado con los estrógenos³⁷—, es a través de una frenación de la hormona diabetógena de la prehipófisis, efecto aprovechado por RAMOS y NOGALES para potenciar el tratamiento de la diabetes juvenil, haciéndose así menores los requerimientos de insulina. Tampoco incluimos en el esquema la ACTH, ya que su acción no

es directamente insular, sino a través de las suprarrenales.

Parece así que los mecanismos endocrinos más potentes, y a su cabeza la hipófisis, tienden a asegurar la oferta abundante de glucosa para atender a las necesidades orgánicas, con lo que, si el consumo periférico no es suficiente o la glucogenogénesis falla, se pueden producir estados diabetoides de etiología hipofisaria, tiroidea o suprarrenal. En cambio, no existe ningún caso, bien demostrado en clínica, fuera de los hiperinsulinismos, en que una alteración glandular determinada, en sentido hiperfuncional, sostenga la inclinación a la hipoglucemia. Pero aún más, ni el mismo sistema insular del páncreas queda, pudieramos decir, con sus manos libres para determinar descensos de la glucemia, sino que, en conjunción anatómica y funcional, y también bajo el gobierno de la hipófisis, frente a la insulina se levanta la acción del factor hiperglucemiante o glucagón (véase figura 7).

Si dejamos a un lado la intervención discutible de las gonadas, tan sólo nos queda con más legítimo derecho, al menos experimentalmente, el papel del bazo como órgano capaz de intervenir en sentido hipoglucemiante.

En cuanto al riñón, aparte de su papel fundamental como órgano regulador de la diabetes de eliminación de la glucosa (diabetes renal), no cabe duda, según sugieren sobre todos los trabajos de JIMÉNEZ DÍAZ y su escuela, que también puede desempeñar un papel incretor en el metabolismo de los carbohidratos como pieza funcional que se opone a los influjos diabéticos.

PAPEL DEL BAZO EN LA REGULACIÓN GLUCÉMICA.

El problema ofrece dos vertientes distintas y, a su vez, dos consideraciones diferentes, según que enjuiciemos la intervención del bazo en la regulación glucémica a través de la extirpación (esplenectomía) o de su acción directa (injertos, extractos y metabolitos). En el primer caso, esto es, cuando suprimimos el órgano, la repercusión metabólica, como sucede en toda operación que suponga la eliminación brusca de una parte más o menos vital del organismo, es sumamente compleja, y seguramente va más allá de lo que pudiera corresponder a la falta de una función esencial específica. Por tanto, se trata entonces, en gran parte, de una reacción compensadora que tiende a restaurar el equilibrio perdido, y puede ser, en el caso del bazo y la glicemia, principalmente inespecífica, dado que la alteración producida se restablece pronto. Claro es que este concepto definiría de antemano lo que pudieramos atribuir en su valor funcional al segundo caso que nos planteamos, es decir, el de la influencia directa del órgano, puesto que "a priori" reconocemos que todas las variaciones provocadas por la supresión del bazo no reflejan, en

modo alguno, un estado carencial semejante al que puede surgir por su propia y exclusiva importancia fisiológica, cuando se elimina, por ejemplo, el tiroides, la paratiroides o las suprarrenales.

De todas formas aun no adjudicándole al bazo con respecto a la glucemia un papel endocrino fundamental, es indiscutible que los resultados experimentales de su acción directa permiten descubrir un influjo mucho más específico que el aparente en las circunstancias complejas creadas por la esplenectomía. Esta operación mutiladora de la unidad orgánica puede hacerse sentir en la elevación del perfil glucémico merced a dos mecanismos principales, ampliamente conectados con otros resortes funcionales: 1.^o Reacción hiperfuncional de la hipófisis ante la violencia y la pérdida de su correlación con el bazo. 2.^o Variaciones del equilibrio neurovegetativo. Estas dos vías son para nosotros las que, de un modo principal y conjunto, modulan la respuesta metabólica consecutiva a la privación del bazo. Junto a estos factores, tanto la intervención asociada del páncreas y del hígado, en la inmediata vecindad anatómica y funcional del bazo, como la participación de otros órganos endocrinos, ante todo de las suprarrenales, es más bien secundaria, o sea condicionada por la acción del sistema hipófiso-diencefálico.

Fuera de cualquier influjo específico, hasta el presente no caracterizado, es innegable la importancia de la posición reactiva del S. N. V. y de la regulación central consecutivas a la extirpación del bazo o a la administración de sus extractos y el establecimiento de las implantaciones. Ateniéndose a la fórmula simplista de supresión de bazo = hiperglucemia e hiperesplenización = hipoglucemia, fácilmente se podría convertir en su equivalente: esplenectomía = predominio de la vía simpático-adrenohepática e hiperesplenismo = predominio de la vía vago-insular-hepática.

De acuerdo con estas asociaciones primarias se encuentran, según hemos visto, los resultados experimentales más consistentes y regulares. Para SCHLIEPHAKE^{120, 121} y¹²², la supresión del bazo engendraría un estado de estímulo tiroideosimpático contrarrestado por el extracto esplénico, cuya acción se desenvolvería así bajo el signo de la excitación vagal. El estudio nuestro⁷⁶ acerca de la acción de los diversos fármacos vegetativos (estimulantes o paralizantes de uno u otro tramo del S. N. V.) en los estados de normo, hipo e hiperesplenismo, no contradice, en líneas generales, tal concepto-esquema. No obstante, aparte de la acción insegura de extractos indefinibles, existen también muchos signos reveladores de que, en especial, la agresión quirúrgica, implícita en la supresión del bazo, da lugar a una marcada instabilidad neurovegetativa, que explicaría tantos resultados experimentales discordantes. Así,

por ejemplo, basta con la oclusión o pinzamiento de la arteria esplénica para desencadenar con el reflejo presor un incremento de la frecuencia y amplitud de las ventilaciones pulmonares⁵⁴. Según es bien conocido, todo aumento súbito de la presión sanguínea, en animales en reposo, deprime la respiración mientras un descenso la estimula, debido a un influjo sobre los presorreceptores (seno carotideo y arco aórtico). Sin embargo, en el hombre intacto, el aumento de la presión sanguínea por el esfuerzo va asociado al incremento de la ventilación pulmonar, en este caso motivado porque el aumento de CO₂ y de hidrogeniones vencería el reflejo inhibidor de los presorreceptores. En nuestro reflejo presor de la arteria lienalis la hiperpnea sucede en contra de la ley general, y en este caso no puede obedecer al mecanismo anterior. En cambio, sí podemos aclarar este fenómeno paradójico por un estímulo del reflejo del hipotálamo, pues, según demostraron hace algún tiempo RANSON y cols.⁶⁴, la excitación del núcleo lateral hipotalámico eleva la presión sanguínea junto con la frecuencia y profundidad de la respiración. Los trazados de estos autores se superponen exactamente a los nuestros.

Este hecho induce a suponer la existencia de una relación entre bazo e hipotálamo. Por otro lado, la vecindad en el tronco encefálico de los centros superiores que gobiernan las células conectoras del sistema autónomo (centro vasomotor, cardíaco, de la glucemia, etc.) hace comprensible la idea de que las alteraciones vegetativas condicionadas, en particular por la esplenectomía, tengan también un significado centro neurógeno.

En cuanto a la otra vertiente del problema, en la que se refleja el efecto correspondiente a la acción directa del bazo (inyerto o sus productos), nuestro criterio es también el único que aclara la significación de los hechos experimentales. Siendo forzoso reconocer que, en un sentido endocrino, el bazo no produce una hormona de acción independiente, por lo menos en cuanto que hasta ahora no se ha podido aislar una posible increta específica, hemos de convenir en que se trataría de una función correlativa, es decir, condicionada a la mediación reactiva de otros órganos de mayor trascendencia reguladora. En este sentido, sin descartar acciones insulinosimilares o insulinotropas, a título de coalición o estímulo de la secreción insular del páncreas, hemos de dar cabida, de una parte, al influjo sobre el hígado en el juego equilibrado de sus procesos de síntesis y disociación del glucógeno, y de otro lado, dentro de este criterio de correlaciones, a la acción del sistema endocrino encabezado por la hipófisis y en su conexión con el hipotálamo y el S. N. V. Desde luego, si atribuimos a la hipófisis, en el caso de la esplenectomía, el papel básico de la regulación glucémica, también bas-

taría esta explicación, variando su sentido, para dar cuenta de lo que sucede con la acción directa del bazo, pero no es posible, aun aceptando plenamente esta probable hipótesis, desentenderse de la participación del páncreas insular, al fin y al cabo el órgano efector indiscutible de todo cambio profundo en la regulación glucémica. De una u otra forma, hipófisis-diencéfalo y páncreas insular, son piezas que encajan perfectamente en toda idea de esa función correlativa del bazo con respecto a la glucemia, pues si la supresión de aquél provoca una hiperglucemia, que significa ante todo una reacción hipofisaria e hipotálamo-vegetativa, bien puede ser a través del estímulo alfa-citotrópico (glucagón), y si, por el contrario, el injerto o la inyección de extractos o metabolitos es capaz de motivar un fenómeno opuesto al anterior, el descenso de la glucemia, sin salirse de la misma hipótesis, abonada por tantas pruebas experimentales, nada repugna concebir que tenga lugar mediante la depresión funcional de la hipófisis junto con el estímulo betacitotrópico o insulínico. En este sentido es digno de resaltarse que en forma semejante a lo que sucede con los extractos esplénicos, según demostrara LEITES⁴³, también la insulina en los animales esplenoprivos es más hipoglucemiantre que en los testigos. Finalmente, hagamos constar una vez más que, en todo caso, siempre que reconocemos un efecto determinado de la hiperfunción o de la ausencia del bazo, nos referimos en realidad a efectos temporales, nunca definitivos, que desde un comienzo llevan implícita la compensación del trastorno originado. Por tanto, cualquiera que sea la actividad esplénica, en orden al mantenimiento de la regulación glucémica, no es ni esencial ni insustituible.

RESUMEN.

Partiendo de una revisión sumaria de los cuantiosos datos existentes sobre el problema, todavía no resuelto, de la influencia del bazo en la regulación glucémica, exponemos nuestra contribución personal a su estudio. Aun cuando el acuerdo, en ese terreno, diste de ser unánime, nuestros resultados experimentales coinciden con los expresados por la mayoría de los autores; esto es, la esplenectomía en el perro induce a una hiperglicemia temporal, mientras que la administración de extracto esplénico, del perfundido del bazo o la implantación de fragmentos del bazo conduce al descenso de la glucemia, en especial en los animales desprovistos del órganolienal.

Se discute finalmente el papel del bazo en la regulación glucémica, destacando frente a una posible acción incretora insulinosimilares y antagonista de la hipófisis, hasta ahora no demostrada, la significación de las variaciones neurovegetativas que, a través del hipotálamo y de los centros superiores pueden suscitar en especial la esplenectomía.

BIBLIOGRAFIA

- ABELOUS, J. E., B. ARGAUD, y L. C. SOULA.—Traité de Physiologie Normale et Pathologique. La Rate, 97, 1928.
- AUBERTIN, E., A. LACOSTE y R. SARIC.—Rev. Franc. Endocrin., 17, 56, 1939.
- AUBERTIN, E., A. LACOSTE y R. SARIC.—C. r. Soc. Biol., 130, 491, 1939.
- BLANCO SOLER.—(Loc. cit. ARMENTERA CAMACHO).—Gac. Méd. Esp., 276, 333, 1949.
- BOLOGNA, A.—Clin. Med. Ital., 72, 325, 1941.
- BOISSET, L., J. J. ROUZAUD y C. SOULA.—Arch. Internat. Pharmacodyn., 38, 527, 1930.
- BOISSET, L., J. J. ROUZAUD y C. SOULA.—Cr. r. Soc. Biol., 104, 159, 1920.
- CHAHOVITCH, X., R. BEROVITCH y M. VICHNITCH.—J. Physiol. et Path. Gén., 33, 1114, 1935.
- CROCETTA, A.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 7, 518, 1932.
- CROCETTA, A.—Arch. di Fisiol., 31, 388, 1932.
- DE FLORA, G.—Riforma Med., 2, 1.664, 1931.
- DEL ZOPPO, R.—Arch. Farmacol. Sper., 58, 175, 1934.
- DEMANI.—(Loc. cit. ARMENTERA CAMACHO).—Gac. Méd. Esp., 276, 333, 1949.
- EDWARDS, L. F. y C. W. WRIGHT.—Endocrinology, 21, 808, 1937.
- FEISSLINGER, N., H. BENARD, R. CATTAN y H. HERBAIN.—Presse Méd., 87, 169, 1933.
- FEISSLINGER, N. y R. CATTAN.—C. r. Soc. Biol., 112, 53, 1933.
- FEISSLINGER, N. y R. CATTAN.—J. Physiol. et Path. Gén., 31, 380, 1933.
- FEISSLINGER, N. y R. CATTAN.—Cr. r. Soc. Biol., 114, 483, 1933.
- FEISSLINGER, N., R. GARLING-PALMER, R. LANCON y M. HERBAIN.—C. r. Soc. Biol., 110, 1.270, 1932.
- FEISSLINGER, N. y S. GOTHIÉ.—C. r. Soc. Biol., 112, 171, 1933.
- FEISSLINGER, N., S. GOTHIÉ y H. R. OLIVIER.—J. Physiol. et Path. Gén., 31, 759, 1933.
- FISCHER, A. y N. ENGEL.—Arch. Internat. Pharmacodynamie, 54, 49, 1936.
- FLAUM, E. y A. SCHLESINGER.—Wien. Arch. Inn. Med., 23, 97, 1932.
- FUJII, M.—Okayama-Igakkai-Zasshi, 47, 2.946, 1935.
- FUJIWARA, K.—Biochem. Zeits., 256, 384, 1932.
- FUJIWARA, K.—Biochem. Zeits., 265, 76, 1933.
- FUJIWARA, K.—Biochem. Zeits., 259, 203, 1933.
- FUJIWARA, K.—Jber. Kurashiki Hosp., 9, 53, 1934.
- GRAFE, E. y R. E. MARK.—Amer. J. Physiol., 90, 365, 1929.
- GASPARINI, A.—Padova Rass. e Pat. Clin., 4, 598, 1932.
- GASPARINI, A.—Padova Giorn. Clin. Med., 13, 629, 1932.
- GOLBER, E.—Ek. Sper. Med., 2, 28, 1940.
- HATTA, Y.—Jap. J. Exper. Med., 18, 353, 1940.
- HEPPE, O. y E. SCHLEPHAKE.—Z. Exper. Med., 78, 209, 1931.
- HELLER, H.—Münster i. W. Diss., 35, 1939.
- HESS, W. R.—Die funkt. organisation des vegetativen Nervensystems. Basilea, 1948.
- HOUSSAY.—Fisiología humana, 527, 1951.
- HORSTERS, H.—Z. Exper. Med., 97, 473, 1935.
- IOVINO, F.—Arch. di Fisiol., 33, 337, 1934.
- KERLY, M. y CH. REID.—J. Physiol., 84, 302, 1935.
- KOMISSARENKO, V. P.—Eksp. Med. Nr. 1, 1-7, u. f. Z., 8, 1941.
- KOMURO, M.—Fol. Endocrin. Jap., 5, d. Z., 69, 1929.
- LEITES, S., W. JUSSIN y A. KOSLOWA.—Z. Exper. Med., 90, 396, 1933.
- LONDON, E. S. y J. B. ENTIN.—Hoppe-Seyler's Z., 225, 279, 1934.
- MACHARA, K.—Fol. Endocrin. Jap., 10, 4. d. Z., 29, 1934.
- MARINO, S.—Riv. Pat. Sper., 6, 45, 1936.
- MARK, R. E.—Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 523 y 537, 1929.
- MARK, R. E.—Erg. Inn. Med., 43, 667, 1932.
- MARK.—(Loc. cit. ARMENTERA CAMACHO).—Gac. Méd. Esp., 276, 333, 1949.
- MARK, A. V.—Klin. Wschr., 2, 2.058, 1930.
- MARZOLLO, M.—Fisiol. e Med., 10, 51, 1939.
- MATTEACE, F.—Ann. Ostetr., 58, 1.427, 1936.
- MIYAMOTO, G. Mitt. Med. Akad. Kioto, 8, 1.004, 1933.
- MUNDO FUERTES, A.—Trab. Inst. Nac. Cien. Méd., 9, 361, 1947.
- MUNDO FUERTES, A.—Arch. Inst. Farmac. Exp., 1, 161, 1949.
- MUNDO FUERTES, A.—Arch. Inst. Farmac. Exp., 3, 1, 1951.
- MURAO, K.—Fol. Endocrin. Jap., 6, d. Z., 67, 1930.
- MURAO, K.—Fol. Endocrin. Jap., 6, d. Z., 23, 1930.
- NARAHARA, K.—Jap. J. of Dermat., 33, 613, u. Dtsch. Zusammenfassung Japanisch, 73, 1933.
- NICCOLINI, P. M.—Arch. Internat. Pharmacodynamie, 45, 54, 1933.
- PARNON, C. I. y M. CAHANE, M.—Bull. Sect. Endocrin. Soc. Roum. Neur., etc., 5, 30, 1939.
- POLONOWSKI, M., H. WAREMBOURG y J. DRIESSENS.—C. r. Soc. Biol. Paris, 120, 181, 1935.
- RABBANI, F.—Biochimica e Ter. sper., 22, 56, 1935.
- RANSON, KABAT y MAGOUN.—Arch. Neurol. Psychiatr., 33, 468, 1935.
- RATHERY, F. e I. COSMULESCO.—C. r. Soc. Biol., 113, 1.430, 1933.

66. RATHERY, F. e I. COSMULESCO. — C. r. Soc. Biol., 113, 837, 1933.
67. RATHERY, F. e I. COSMULESCO. — C. r. Soc. Biol., 113, 548, 1933.
68. RATHERY, F. e I. COSMULESCO.—Ann. de Physiol., 9, 939, 1933.
69. RATHERY, F. e I. COSMULESCO.—C. r. Soc. Biol. Paris, 113, 834, 1933.
70. RICHEZ, CH.—Journal Phys. et Pah. General, 1912-1913.
71. RIESE, B.—Munster i. W. Diss., 31 S., 1940.
72. RUBEGNI, R.—Arch. di Fisiol., 35, 422, 1936.
73. RUBINSTEIN, M.—Biochem. Zeits. 253, 193, 1932.
74. SANDERS, E.—Naunyn-Schmiedebergs Arch., 188, 657, 1938.
75. SAKURAI, H.—Jap. Med. Sci. Trans. III. Biophysics, 6, 821, 1940.
76. SARRAGUA SUÁREZ, F.—Bazo y fármacos vegetativos en la regulación glucémica. Tesis doctoral, 1949.
77. SARRAGUA SUÁREZ, F. y A. MUNDO FUERTES.—Arch. Inst. Farmac. Exper., 4, 2, 1952.
78. SCARTOZZI, C. y M. PARRA.—Arch. Ital. Chir., 62, 1, 1942.
79. SCHIFF.—Leçons sur la Physiologie de la Digestión, II, 416. París, 1867.
80. SCHLIEPHAKE, E.—Naunyn-Schmiedebergs Arch., 148, 1, 1930.
81. SCHLIEPHAKE, E.—Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 439, 1931.
82. SCHLIEPHAKE, E.—Dtsch. Arch. Klin. Med., 172, 523, 1932.
83. SOLARINO, G.—Ann. Clin. Med. e Med. Sper., 19, 43, 1929.
84. TANAKA, H.—Fol. Endocrin. Jap., 5, d. Z., 33, 1929.
85. TANAKA, H.—Tohoku J. Exper. Med., 30, 203, 1936.
86. TATEISHI, CH.—J. of Biochem., 19, 409, 1934.
87. TATEISHI, CH.—J. of Biochem., 21, 77, 1935.
88. TATEISHI, CH.—J. of Biochem., 21, 63, 1935.
89. TATEISHI, CH.—Arch. Med. Univ. Okayama, 5, 1, 1936.
90. VILLAR CASO, ZOFFMAN y RIVERO FONTÁN.—(Loc. cit. ARMENTERA CAMACHO), Gac. Méd. Esp., 276, 333, 1949.
91. ZORSI, D.—Arch. Farmacol. Sper., 58, 253, 1934.

SUMMARY

After surveying the numerous facts available concerning the influence of the spleen on blood-sugar regulation, the writers report their own personal experience in this field.

Splenomegaly in the dog induces transient hyperglycaemia, whereas the administration of splenic extract, of perfusate of spleen or the implantation of portions of spleen leads to the decrease in sugar level, especially in animals whose spleen was removed.

In the light of such findings the role of the spleen in blood sugar regulation, due to a possible endocrine function similar to that of insulin and antagonistic to that of the pituitary body, or to neurovegetative changes to which splenomegaly may give rise through the hypothalamus, is discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Zunächst wurden die zahlreich vorliegenden Daten über den Einfluss der Milz auf den Zuckerstoffwechsel einer Revision unterzogen; im Anschluss daran wird der persönliche Beitrag zum Studium dieses Problemes besprochen.

Beim Hunde führt die Milzexstirpation zu einer vorübergehenden Hyperglykaemie, wogen die Verabreichung eines Milzextraktes, des Perfusionsergebnis der Milz oder die Implantation von Milzfragmenten eine Senkung des Blutzuckers erzeugt, insbesondere bei milzlosen Tieren.

In anbetracht dieser Tatsachen wird die Rolle der Milz bei der Blutzuckerregulierung diskutiert; es kann sich dabei um eine inkretorische Wirkung handeln, die entweder dem Insulin ähnlich ist oder aber eine antagonistische Wirkung zur Hypophyse darstellt. Schliesslich besteht auch die Möglichkeit einer neurovegetativen Variation die auf dem Wege des Hypothalamus infolge der Splenektomie auftreten kann.

RÉSUMÉ

Partant d'une révision sur les nombreuses données qui existent sur le problème de l'influence de la rate dans la régulation glycémique, nous exposons notre contribution personnelle à cette étude.

La splénectomie chez le chien produit une hyperglycémie temporaire tandis que l'administration d'extrait splénique, du perfondu de la rate ou l'implantation de fragments de la rate, conduit à la diminution de la glycémie, spécialement chez les animaux dépourvus de rate.

A la suite de ces faits on discute le rôle de la rate sur la régulation de la glycémie, bien parcequ'elle possède une possible action d'incrétion semblable à celle de l'insuline et antagonique de l'hypophyse, ou bien par les variations neurovégétatives qui, à travers de l'hypothalamus peut produire la splénectomie.