

## Conferencias de Fisiología

del Profesor G. Henry Roger

(Resúmenes) Setiembre 1928

### EL GLUCOGENO—SU METABOLISMO Y TRANSFORMACIONES

El glucógeno interviene en todos los procesos químicos que tienen su asiento en el hígado.

Pawlow vió que la extirpación del hígado, previa fístula de Eck, produce la muerte del animal en pocas horas.

Man y Magath, con su método observaron que 3 a 10 horas después caían en somnolencia, luego se producía una hiperexcitabilidad muscular y por fin convulsiones y muerte.

Se vió que los accidentes se producían cuando la glicemia era igual a 0.4 grs. o/oo, y la muerte cuando existe 0, grs. 3.

La inyección de 0, gr. 25 a 0, gr. 50 suprime durante 1—3 horas los accidentes, muriendo después de 19 a 20 horas, puesto que la glucosa que ha sido inyectada es consumida, Nuevas inyecciones restablecen al animal, pero su efecto es cada vez menor.

La cantidad total de glucógeno contenido en el hígado de un hombre bien nutrido es de 200 grs. y alrededor de la misma cantidad para el resto del cuerpo.

\* \* \*

El páncreas interviene en el metabolismo de la glucosa por una hormona especial que persiste 20 horas más o menos después de la extirpación de la glándula.

Si se extirpa el páncreas se ve que después de 48 horas la glucemia es 4 a 5 grs. o/oo, y luego extirpando el hígado, se producen en 2 horas accidentes graves y muerte, puesto que se ha agotado la hormona pancreática y su falta impide la transformación de la fitoglucosa en zooglucosa.

Fuera de la digestión, la sangre de la vena porta contiene muy poca cantidad de glucosa, en tanto que las venas suprahepáticas contienen mucho más. Pero durante la digestión de una comida rica en feculentos la sangre de las venas intestinales y de la vena porta son muy ricas en glucosa.

Existe también la intervención de un fermento glucolítico de la sangre, el cual tendría un origen pancreático, puesto que la extirpación del páncreas hace desaparecer en parte este fermento, si bien se admite hoy día que este origen no es exclusivo.

La excitación de los nervios pancreáticos hace aumentar el fermento glucótico.

Todos los tejidos tienen este fermento, unos en mayor o menor grado que otros.

Factor renal. — El riñón no deja pasar glucosa a la orina, sino en muy pequeñas cantidades mientras la glucemia no sea superior al 3 o|oo. Esto es lo que se denomina el umbral renal para la glucosa.

Von Mering vió que la floridzina inyectada produce glucosuria por descenso del umbral, con hipoglucemia consecutiva.

La cantaridina, en dosis mínima desciende el umbral, en dosis media lo levanta. El alcohol desciende el mismo umbral.

No hay relación inmediata entre el azúcar sanguíneo y el urinario, lo que prueba inyectando endovenosamente adrenalina, dando estos resultados:

1 hora después la glucemia es 2 o|oo y la glucosuria es 7.5 o|oo.

2 horas después es 1.3 o|oo y 40 o|oo y a las 3 horas es 0.5 o|oo y 1.75 o|oo, respectivamente, lo que nos confirma el hecho de que no basta un examen contemporáneo de la glucemia y la eliminación renal de la glucosa, sino que a veces se necesitan varios exámenes sucesivos.

En el caso mencionado un examen en la segunda hora o tercera, podría hacer suponer una diabetes renal, mientras en realidad se trata de glucosuria por hiperadrenalinemia.

Estudió así mismo la influencia de la tiroides, suprarrenal, paratiroides e hipófisis sobre la glucólisis, glucogenia hepática, glucólisis hepática, (función glucénica) y el umbral renal demostrando los efectos antagónicos entre los productos de secreción del páncreas y de las suprarrenales y tiroides por otra parte.

Enunció además que los trabajos de Cushing y Camus y

Roussy son contradictorios respecto a la hipófisis, por cuanto los autores franceses creen que los efectos producidos se deban a la insuficiencia hipofisaria de la región vecina al tuber cinereum y no a la hormona hipofisaria.

Recalcó el antagonismo existente entre la adrenalina y la insulina, antagonismo ya bien conocido y que se utiliza en terapéutica.

Glándulas mamarias. —La glucosuria es frecuente en las embarazadas por trastornos nutritivos, es decir, que se trataría de verdaderos casos de diabetes, y que la glucosuria de las personas que amamantan, se debería a excitaciones de la glándula mamaria con exceso de lactosa en la sangre y lactosuria concomitante.

## LOS FERMENTOS.—GENERALIDADES.—MANERA DE ACTUAR EN EL ORGANISMO

La mayor parte de los fenómenos vitales son producidos por sustancias orgánicas, de naturaleza química desconocida y que por su sola presencia ocasionan un aceleramiento en las reacciones químicas. Estas sustancias son las denominadas fermentos, enzimos o diastazas.

Ya que no es bien conocida la naturaleza íntima de estas sustancias, se clasificarán según las reacciones que provocan.

Y para simplificar la cuestión se distribuirán en 3 grupos:

1.o) *Fermentos hidrolizantes o hidrolazas.* Numerosísimos y los cuales se pueden distribuir nuevamente, según la materias sobre las que actúan. Así los amilolíticos que hidrolizan los amiláceos; están los que descomponen los disacáridos y los que desdoblan las grasas (lipolíticos), por saponificación, dando glicerina y ácidos grasos.

Siempre son los fenómenos de hidrólisis los que se producen en el tubo digestivo.

2.o) *Fermentos oxidantes y reductores.* Son muy importantes, pues explican los fenómenos esenciales de la vida. Los primeros llevan oxígeno al cuerpo fermentable.—Los reductores obran de modo inverso.

3.o) *Fermentos coagulantes* que en realidad no son tales, y

su separación de la nomenclatura no tardará en producirse, y descoagulantes. A estos últimos (descoagulantes) pertenecen la pepsina, tripsina y papaína.

\* \* \*

La acción de los fermentos no tiene nada de misterioso. Ella está sujeta a leyes químico-físicas. De modo que los fermentos ya sea por su presencia (musgo de platino) o por producción de una serie de cuerpos intermediarios, con reacciones químicas concomitantes, dan lugar a la formación de nuevos productos que sin ellos no se hubieran producido o por menos no en las mismas condiciones. El fermento obra activando la energía de la materia.

La especificidad del fermento es característica en los hidratos de carbono: un disacárido es atacado por su fermento específico; la maltasa actúa solo sobre la maltosa, etc.

La levadura de cerveza que actúa sobre la maltosa y sacarosa, tiene en realidad dos fermentos: una maltasa y una invertasa. Las grasas y los proteidos tienen fermentos menos específicos. Las reacciones de los fermentos son reversibles: Danilewski vió que la peptona con la pepsina daba albúmina.

Los fermentos tienden a establecer el equilibrio entre los distintos cuerpos.

Si predomina uno u otro fermento, trabajará en uno u otro sentido, hará síntesis o análisis. Es por esto que los productos de fermentación detienen el proceso fermentativo y para que este continúe es necesario eliminar los productos elaborados por el fermento a medida de su producción.

Hay transformación sin fermento: una solución esterilizada de glucosa en presencia del sol durante un cierto tiempo dará 5 o/o de alcohol.

En la albúmina con un poco de ácido clorhídrico, durante meses, se halla peptona. La caseína y fibrina en presencia de ciertas sales, dan peptona.

El fermento solo activaría la energía de estas transformaciones lentas.

Los fermentos son liberados con los productos de secreción o actúan dentro del protoplasma celular, de ahí la clasificación en: exo y endofermentos.

En un conejo si se inyecta endovenosamente una solución de

25 o/o de sacarosa, esta es eliminada en casi su totalidad y en la orina se recoge el 95 o/o la misma. Inyectando subcutáneamente, se recoge el 94 o/o. Pero si se inyecta en el peritoneo, solo se halla el 49 o/o.

En este último caso el coeficiente respiratorio aumenta, lo que nos prueba que la sacarosa es utilizada.

En el peritoneo no hay invertina. Abriendo el vientre de un conejo y sacando un asa intestinal que se sumerge en un vaso con solución sacarosa isotónica, se verá que se invierte dicha sacarosa. El fermento sale de la célula dirigiéndose hacia la serosa, por una quimiotaxia positiva a través del peritoneo. En el perro no se realiza esta experiencia por ser la pared intestinal muy gruesa. En el pulmón (Roger y Bruet) hay una función: lipodiéresis que se explica también por una quimiotaxia positiva ejercida por las grasas.

La amígdalina por la emulsinasa, da ácido clorhídrico<sup>(?)</sup>; si se inyecta endovenosamente amígdalina, no pasa nada, pero si se inyecta en el peritoneo, la emulsinasa pasará al peritoneo y el animal morirá por envenenamiento del ácido cianhídrico.

### *Modos de preparación*

Se obtienen por varios procedimientos:

1.o) Por precipitación (alcohol) o hacerlos adherir (hilos de seda, carbón, caolín). Los obtenidos por precipitación son los mejores. Por ejemplo añadiendo  $Cl_2Ca$  al líquido de secreción, mas  $PO_4Na_3$ , lentamente se forma  $(PO_4)_2Ca_3$  que arrastra al fermento.

2.o) La glicerina saca el agua y los fermentos de los tejidos: de sus soluciones pueden ser extraídos los fermentos por precipitación.

3.o) La diálisis clorofórmica: este procedimiento muy usado hoy día, consiste en colocar el tejido dentro de gasa y por encima del cloroformo, todo en un frasco bien cerrado. De este modo los vapores del cloroformo extraen los fermentos y se ve gotear a través de la gasa.

4.o) Mecánico: por trituración y exposición a 150 atmósferas: Buchner con este método demostró que la fermentación no era un proceso vital.

Antiguamente se creía que los fermentos fueran sustancias

cuaternarias, y se pretendía la eliminación de las impurezas (materias minerales). Hoy se ve que la materia mineral es la parte activa del fermento, lo que se prueba con la diálisis, que al despojarlo de esta materia mineral, pierde el enzimo su poder fermentativo; de modo que la parte orgánica solo tendría rol activo.

El fermento es una materia incorporada a una voluminosa molécula coloidal.

Pretendiendo lograr fermentos puros se ha visto que en la amilasa hay un grupo hidrocarbonado unido a un polipeptido y fósforo (este es el elemento activo). La pepsina contiene glucoproteidos, fósforo y calcio (calcio igual O. 1 o|o y O,47 de anhídrido fosfórico).

#### *Modo de acción*

La pepsina actúa en un medio ácido y la tripsina en un medio alcalino, dando a 42° albumosas y peptonas.

La albúmina con HCl y NaOH, a 120c dan igualmente los mismos resultados.

En la pepsina el núcleo NH<sub>2</sub> está unido y solo actúa el grupo COOH. En la tripsina el grupo actuante es el NH<sub>2</sub> y el COOH es el que está unido.

Sorensen ha demostrado que el formol bloquea el grupo NH<sub>2</sub> de la molécula albuminoidea. De modo que si se añade formol a la pepsina y tripsina, será anulada la acción de la tripsina por bloqueo de su nucleo actuante (NH<sub>2</sub>).

Si en cambio, hacemos actuar formol sobre una albúmina, bloquearemos su grupo NH<sub>2</sub>, y en consecuencia todo fermento que actúe por su nucleo COOH no podrá obrar; es el caso de la pepsina.

Aplicando los conocimientos sobre disociación electrolítica a la acción de ciertos fermentos, nos resultarán algunos hechos interesantes. Es así que la pepsina del jugo gástrico en presencia del  $\text{—Cl Na}^+$ , por su grupo  $\text{COO}^-$  del COOH se une al  $\text{Na}^+$ , mientras el  $\text{Cl}^-$  se une al  $\text{H}^+$  para dar ácido clorhídrico.

La tripsina en presencia del carbonato sódico, dará los siguientes resultados: el  $\text{CO}_3^-$  se une al  $\text{NH}_2^+$  de la tripsina (grupo actuante), mientras el  $\text{Na}^+$  se une al  $\text{OH}^-$  (del agua) para dar soda.  $(\text{Na}^+ + \text{H}^-)$

*Resumen de resumen*

Los fermentos, sustancias que Buchner llamaba "la materia semi viviente", explican todas las manifestaciones de la vida, de la digestión y de la nutrición, así como los de la respiración y aún los del movimiento.

Sus acciones son debidas a la influencia de un metal incorporado a una voluminosa molécula coloidal, lo que permite decir que el fermento es un estado molecular especial de ciertos metales.

La acción de los fermentos no tiene nada de misterioso y responde a las leyes de la físico-química. Como ejemplo, se conoce hoy el poder digestivo de las pepsina y la tripsina sobre las materias proteicas; la pepsina activa los ácidos; la tripsina activa las bases. Acidos y bases pueden cumplir las mismas transformaciones, pero no pueden realizarlo tan rápidamente ni a una temperatura tan baja. El fermento es, pues, un cuerpo capaz de activar un proceso químico, que, sin su intervención no se produciría, o se produciría en condiciones incompatibles con la vida.

## FERMENTOS — PROPIEDADES

La temperatura óptima de los fermentos es variable. Para los de los pájaros y mamíferos oscila entre los 38 y 40 grados; para los de los animales de sangre fría, la temperatura está comprendida entre los 6 y 16 grados. La temperatura óptima es la cercana a la que los destruye: por ejemplo, la sucrasa principia a actuar a 4 grados, el momento óptimo es a 41 grados, a 50 ya se destruye.

Los fermentos no resistirían 100 grados, pero Bayliss demostró que ello es debido a impurezas, las cuales si son separadas (la albúmina por ejemplo), el fermento vuelve a actuar.

Hay varios factores que tener en cuenta al estudiar la acción de los fermentos. *Importancia del PH.* La amilasa de malta tiene PH óptimo igual a 4,6; la amilasa del páncreas actúa mejor con PH igual a 5,8; de la saliva con PH igual 6,7.

Si se dializa saliva la amilasa se inactiva, pero añadiendo cloruro de sodio hasta un PH igual 6,7 vuelve a actuar; con fosfatos requiere una concentración de 6,1 y nitratos un PH igual a

6.9. Estas serían las concentraciones con las cuales se logra un máximo de acción.

La maltasa de malta con un PH igual a 3, tiene un óptimo a 35 grados y medio. Con un PH igual a 7, el óptimo será 40 grados.

### *Acción de la luz*

Ciertos rayos luminosos (rojos) transforman el zimógeno en fermento: los ultra violetas destruye los enzimos. Es así que se ha podido representar la acción del espectro solar por una curva. La acción acrece en las regiones del verde, azul, añil, para decrecer en la del violeta y destruirse en la del ultra violeta.

El fermento, que es un coloide, en contacto con el líquido fermentecible se rodea de una capa perigranular más concentrada que el líquido intergranular. Con el ácido succínico la capa perigranular tendrá una concentración 100 veces mayor que el resto.

Los fermentos en la glándula se hallan al estado de profermentos o zimógenos. Esta regla es solo absoluta para los fermentos proteolíticos.

Por ej. el tripsinógeno que se halla en el páncreas no puede actuar sobre las albúminas sin la adjunción de otro fermento, la enteroquinasa, que se halla en la mucosa intestinal y que fué descubierta por Pawlow. Esta enteroquinasa es un fermento coadyudante, un fermento de fermento y que haría transformar la protripsina en tripsina (concepto clásico).

Esta transformación no sería obra exclusiva de la enteroquinasa; hay otras sustancias capaces de la misma acción, por ej. la bilis (aunque en menor grado), el cloruro de calcio (lentamente 10 hs., término medio), las sales de estroncio, bario, cesio, rubidio, etc.; las sales de potasio, sodio, amonio, mercurio, son inactivas. Esta misma transformación se logra espontáneamente en varios días. Se confirma así el hecho enunciado en clase anterior, de que los fermentos solo realizan procesos químicos sencillos aunque mucho más rápidamente, puesto que son verdaderos aceleradores de las mutaciones químicas.

Delezenne notó un hecho curioso con el fermento lab o mejor prolab pancreático: añadiéndole un poco de quinasa y calentándolo en la estufa solo cuaja la leche a las 5 horas no haciéndolo a las 4 horas y 50 minutos.

Los profermentos resisten bien a la temperatura de 100 grados.

Contra la concepción clásica de la transformación química del zimógeno activo, tenemos hoy día una nueva doctrina: el profermento no actúa por encontrarse en presencia de sustancias que impiden su acción, denominada apofermento.

El apofermento está asociado en la célula a cofermentos. Hardel y Young, estudiando la levadura de cerveza, vieron que si se la agota por lavajes sucesivos, se vuelve inactiva; el agua de lavaje es también inactiva, pero si ponemos sacarosa en contacto con la levadura inactiva y con el agua inactiva, la sacarosa fermenta: el cofermento habría pasado al agua de lavaje.

Otra experiencia demostrativa también es la siguiente: mezclando levadura lavada (inactiva de por sí) con levadura hervida (también inactiva, puesto que el fermento no resiste la ebullición) y azúcar de caña, este fermenta; en la levadura lavada estaría el fermento y en la hervida el cofermento.

Si obtenemos jugo de levadura por la prensa hidráulica y lo ponemos en contacto de glucosa al abrigo del aire, se produce alcohol etílico; retirando éste a medida de su producción, llega un momento en el cual el fermento se vuelve inactivo (concepción clásica), pero si añadimos agua de lavaje de levadura, se repristina la fermentación, lo que nos prueba que no es el fermento el que se agota sino el cofermento.

Hay sustancias orgánicas que actúan como cofermentos; llámase las *substancias zimosténicas*: la bilis sería una de ellas; citaremos también la saliva, la cual hervida destruimos la amilasa, suprimiéndose la acción amilolítica sobre el almidón, bastando añadir trazas de saliva fresca para que recupere su acción (Roger). Esta misma saliva en el estómago es destruida por el HCL del estómago y apesar de ello refuerza la acción de la amilasa pancreática (Roger).

Cohnheim demostró que el extracto de páncreas hervido (la insulina se destruye) activa el consumo de glucosa por parte del músculo.

Las experiencias citadas afirman la existencia de cofermentos.

\* \* \*

¿Por qué el jugo gástrico y pancreático, eminentemente proteolítico no digieren el estómago, páncreas e intestino y aún los parásitos intestinales contenidos?

Es que en las células glandulares se forman antifermentos que impiden su acción. Weiland por extracto glicérico y precipitación por alcohol extrae de la mucosa gástrica, la antipepsina y demuestra su acción antipéptica. Lo mismo hizo con el páncreas, de donde extrajo la antitripsina.

Se demuestra hoy día que en ciertos casos de hiperclorhídria, la cantidad de antipepsina aumenta.

Una hipótesis puede deducirse de este hecho: si en estos casos, por cualquiera causa, disminuye la cantidad de antipepsina de la región de la mucosa estomáquica, el jugo gástrico lo atacará y podría producirse una úlcera gástrica.

En cuanto a los parásitos, éstos también producen antifermentos, Weiland vió que un extracto de vermes con jugo pancreático activo y albúmina, no se digiere esta última por la acción antitriptica del extracto de vermes.

Esta acción antiproteolítica de los extractos de vermes nos explica el por qué de la polifagia y enflaquecimiento de los afectos de parasitosis intestinal, puesto que en estos casos se anula parte de la acción de los fermentos digestivos, no siendo los alimentos aprovechados por el organismo.

\* \* \*

Los fermentos pasarían en pequeña cantidad a la sangre, determinando en ésta la aparición de antifermentos específicos (verdaderos anti-cuerpos). *Prueba:* inyectando a un mamífero pepsina de un pájaro, se forma una antipepsina específica que actúa en la proporción de 1 por 20, como ha podido ser determinada experimentalmente.

En la sangre hay normalmente un antilab específico que solo neutraliza el labfermento del mismo animal; si ponemos suero con incrasa (lab fermento vegetal contenido en las hojas del alcaucil) no se detiene su acción coagulante. Es una prueba de la especificidad del anti lab.

El fermento antitriptico del suero sanguíneo es sumamente

sensible al cloroformo, siendo destruido rápidamente por el mismo.

En estos principios está el fundamento de la reacción de Abderhalden para la determinación del embarazo a los dos meses de su producción.

La presencia de la albúmina placentaria determina la formación de un fermento antiplacenta, el cual en contacto de un extracto de placenta determina la histólisis del mismo y la aparición de peptona revelable por la nilhydrina.

Hace el profesor, a esta altura de su conferencia, una exposición detallada de este interesante cuanto delicado método.

### *Resumen de resumen*

Se estudió sucesivamente la influencia de la temperatura, de la luz, de las radiaciones, sobre su actividad y se vió que las transformaciones producidas por los fermentos se acompañan, siguiendo curvas geométricas bien definidas. Una gran manifestación biológica que recuerda a una ley matemática.

Los fermentos se encuentran en las células, que los elaboran bajo una forma inactiva. Ellos se acumulan también al estado de profermentos. Esto es lo que explica sus inocuidades para los elementos de que son originarios.

Para que actúen, ellos deben sufrir una transformación, cuyas condiciones han sido bien precisadas por la ciencia moderna.

Las mucosas del tubo digestivo resisten a la acción de los fermentos activos que ellos segregan.

¿Por qué la mucosa estomacal no se digiere al mismo tiempo que los alimentos, por el jugo gástrico? ¿Por qué la mucosa duodenal resiste al jugo pancreático?

Es que en todas partes existe un fermento. El organismo elabora un anticuerpo que neutraliza los efectos. Si este antifermento falta o es insuficiente, los trastornos o las lesiones se producirán; o si la mucosa del estómago no está insuficientemente impregnada de antifermento. Una digestión local se producirá por supuración o desarrollo de una úlcera. Los vermes intestinales se mantienen vivos porque ellos producen sus antifermentos: protegiéndose de esa manera; más, tratándose de los fermentos de las bacterias, aquellos provocan diversos trastornos di-

gestivos: así se explica el adelgazamiento de los sujetos portadores de parásitos.

La sangre contiene numerosos antifermentos. Durante el curso del embarazo el desarrollo de la placenta da lugar a la formación de un fermento nuevo, capaz de digerir la albúmina placentaria. Este resultado científico suministra un método que permite reconocer el embarazo por el análisis de sangre, al segundo mes.

## INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO SOBRE EL METABOLISMO DE LOS AZUCARES. — ACCION DEL PANCREAS. LA INSULINA.

El distinguido disertante comenzó mencionando la clásica experiencia de Claudio Bernard (1855) de la picadura del cuarto ventrículo (picadura diabética) realizada en perros y conejos. Recordó de que la glucosuria es debida también al trabajo del hígado corroborando esta afirmación en el hecho de no producirse en las ranas o en las aves en las que se hayan efectuado la ligadura de los vasos del hígado o extirpación de esta glándula. La picadura diabética no dura más de 3 horas. La vasodilatación por excitación de los nervios depresores (Cyon) da glucosuria.

La vía no es por el décimo par, puesto que su sección o excitación del cabo periférico no da glucosuria. La excitación del cabo central (éter, gases irritantes en el pulmón) da glucosuria. La vía desciende del bulbo y se detiene en la hinchazón bulbar (que es otro centro glucogenético) y sale por las tres primeras dorsales y luego por los ramificantes a los tres primeros ganglios dorsales simpáticos y luego uniéndose a las VI, VII, VIII y IX dorsales van a salir en el plexo solar.

La sección del esplácnico y luego su excitación del cabo periférico da vasodilatación y glucosuria (hiperadrenalinemia). No olvidemos de paso que la sangre arterial en la vena porta (vasodilatación) da glucosuria.

Las picaduras de los pedúnculos cerebelosos, cerebrales y aún del vermis dan glucosurias: inyectando por un tubo fino de vidrio algunas gotas de ácido grasos en la región hiposifaria, se obtiene glucosuria durante algunos días y aún semanas.

### *Pancreas*

V. Mering y Minkowki, en 1889, haciendo experiencias en el perro, observaron que la extirpación completa de pancreas ocasionaba diversos trastornos al animal (polidipsia, poliuria, poli-fagia, adelgazamiento, hiperemia, acidosis). El azúcar de la sangre, de 0.9 por mil llega pronto a 2 grs.; a las 24 horas se tiene ya de 3 a 4 grs.

inyectando grasas en el conducto de *Wirsung* se obtiene diabetes.

La extirpación de la glándula en su región yuxtaduodenal efectuando con los dedos es más conveniente por la abundancia de conexiones vasculares.

El hígado pierde el poder de fijar el azúcar en forma de glucogeno.

En las aves que se alimentan de granos hay hiperglicemia sin glucosuria. En las carniceas, hiperglicemia y glucosuria. En las ranas la extirpación del pancreas da glucosuria. La glucosuria es total o no existe: ley de "todo o nada".

Hedon vió que la sangre venosa pancreática, por anastomosis con la yugular de un perro diabético hace desaparecer la diabetes. La sangre arterial, aún en gran cantidad no es útil por carecer de insulina, que ha sido detenida por el hígado.

Laguesse descubre en el pancreas ínsulas y hace constar que están formadas por células de Langerhans. Su evolución embriológica es distinta a las del acinis. Las reacciones de coloración así lo demuestra. En los teleosteos la distinción es neta. La ligadura del conducto pancreático atrofia los acinis, pero los islotes están intactos.

Schafer fue el que creó el nombre de insulina, Zülzer fue el primero en intentar y obtener un producto que hacía disminuir la glucosa, pero era muy tóxico.

Banting y Best descubren el producto en el laboratorio, siendo Macleod el verdadero descubridor de la insulina.

### *Obtención*

Se emplea, generalmente pancreas de buey. Fresca, naturalmente, porque la insulina es digerida. Se procede a la trituración y luego a la acción del alcohol de 85° a partes iguales con ácido

sulfúrico al 3 o/oo. Agítase y se neutraliza concentrándose el 20 o/o del volúmen primitivo. Se añade seguidamente alcohol de 95° hasta que con un pesa alcohol se llegue a 80° (de lo contrario la insulina es precipitada). Luego se filtra y se precipita añadiendo alcohol de 95° hasta formar 92°. Se recoje el precipitado que se disuelve en agua acidulada hasta PH igual 2.

La insulina es polvo blanco, liviano, higroscópico, soluble en agua alcoholizada a menos de 80 grados. No resiste en soluciones alcalinas, es destruida en el tubo digestivo.

*Efectos* 1.o) permite la formación del glicógeno. 2.o) permite a los tejidos consumir la glucosa.

Lepine vió que la sangre que pasa por el pancreas y luego al hígado no saca glucosa y sí se forma glicógeno. Además permite la transformación del glicógeno en zooglucosa (Roger).

Si se inyecta adrenalina se produce hiperglucemia y glucosuria, (azucarfito), pero si se añade insulina, este azúcar sanguíneo es zooglucosa aprovechable, de ahí la no producción de glucosuria.

La cifra 0.4 es fatal por la aparición de los accidentes. La muerte se produce cuando hay 0.30.

La escuela de Toronto llama *unidad insulina* la actividad de la cantidad que hace bajar la glicemia a conejos de 2 kilos de pesos, en ayunas, hasta 0.45 grs. por litro de sangre, a la 4.a hora de la inyección.

Banting y luego Collip han demostrado que hay insulina por todos lados.

Así el pancreas tiene 21.5 unidades por 100 grs. de tejido, el hígado 2.07; el músculo 1.68; el timo 2 y la sangre 2.93 y estos valores aumentan con la hipoglucemia. La insulina de los tejidos no puede ser utilizada si no existe insulina pancreática.

Hay insulina (Collip) en vegetales lechuga, papa, cebollas, etc. y microbios).

### *Resumen de resumen*

Se comenzó mostrando la influencia del sistema nervioso sobre el metabolismo de los azúcares, exponiéndose en detalles la acción del pancreas.

La extirpación de esta glándula provoca, en los animales, el desarrollo de una diabetes con adelgazamiento rápido.

Hoy día los trabajos modernos demuestran que el páncreas secreta una substancia bien conocida bajo el nombre de insulina. Cuando se extirpa la mencionada glándula, la insulina, que tiene la doble propiedad de transformar el azúcar alimenticio en azúcar asimilable y de reglamentar el consumo del azúcar por los tejidos, hace falta; el azúcar se acumula en la sangre y se elimina por la orina. La inyección de la insulina restablece el funcionamiento normal y hace desaparecer la glucosuria al mismo tiempo que los trastornos que le son imputables.

### INSULINA.—PROPIEDADES

No todos los animales tienen la misma sensibilidad hacia la insulina. Las ratas, gatos, etc. son los más resistentes. Entre los sensibles tenemos conejos, chanchitos de Indias, y lauchas, es por ello que se usan los mismos para la titulación fisiológica de la insulina.

Se ha visto que la insulina determina, inyectada subcutánea o endovenosamente, el descenso de la glicemia y la disminución o desaparición de la glucosuria, cualquiera sea su patogenia (picadura suelo iV ventrículo, hiperadrenalinemia, inhalaciones eter, etc.)

Los síntomas de la hipoglicemia pueden dividirse en tres grupos: 1) Cuando la glicemia es igual a 0.40 o/oo aparece, laxitud, abatimiento, somnolencia, taquipnea superficial, 2) Fase de excitación con saltos, carreras locas, a veces convulsiones; y 3.º) Coma.

En cualquiera de los períodos basta la inyección de glucosa vegetal a la dosis de 2 grs. por kilo del animal, para ver en pocos minutos disminuir y cesar los accidentes mencionados.

La fitoglucosa inyectada es transformada en zooglucosa y aprovechada por el animal, por el exceso de la hormona pancreática.

---

El efecto de una inyección de insulina dura de 6 a 7 horas, de ahí la necesidad en los casos de hiperglicemia marcada (experimental o patológica) de hacer dos inyecciones diarias.

Por la inyección de dosis convenientes no solo se hace des-

cender la hiperglucemia y cesar la glucosuria, sino que también la glucosa ingerida (provenientes de los carbohidratos) es fijada por el hígado en forma de glicógeno y posteriormente utilizada en forma de zooglucosa.

La unidad terapéutica de insulina es distinta a la unidad fisiológica que hemos definido en la conferencia anterior.

La *iletina* (1 cm. cúbico) preparada por la escuela de Toronto es igual a 10 unidades terapéuticas o a un tercio de la unidad fisiológica.

Por regla general hay que inyectar 1 unidad terapéutica por cada 50 grs. de glucosa eliminada por la orina.

Recordó que es mejor dar una dosis más fuerte por la mañana y hacer la inyección una hora más o menos antes de las comidas.

*Coma diabético o acetonemia.*—Es un estado mórbido debido a la acumulación de acetona, ac. acetilacético y ac. B. oxibutírico que normalmente son fijados por el hígado y eliminados por la respiración y por la orina.

Los cuerpos que dan lugar a la formación del ac. B oxibutírico son los ácidos grasos con un núcleo C. mayor de 4 átomos.

Entre los aminoácidos capaces de originar los cuerpos cetónicos tenemos la leucina, tirosina y la alanina.

Los Hidratos de carbono se oponen a su formación. La falta de glicógeno impide la transformación del ac. oxibutírico en ac. acetilacético y la de éste en acetona. (Prueba de la importancia del glicógeno en la función antitóxica—Roger).

La ingestión de ac. oxibutírico en un perro normal no aumenta su excreción por la orina, mientras que en uno despancreatizado produce su casi total eliminación por dicho emuntorio.

Cómo luchar contra la acetonemia? La naturaleza nos da el índice: El ácido oxibutírico en la sangre se encuentra en estado de sal amoniacal (99,5 o/o) es decir neutralizado. El riñón desdobra esta sal amoniacal, eliminándose el ac. oxibutírico, y quedando en el organismo el amoniaco (reserva alcalina).

Desde antiguo se usa el bicarbonato de sodio en ingestión, inyección, enema, para combatir la acetonemia, pero hoy contamos con un elemento de primer orden: la insulina, la cual es en estos casos donde manifiesta el máximo de acción. Inyectando 10 a 20 unidades endovenosamente (casos graves) hasta 60 en

24 horas, con instilación a la Murphy de glucosa y bicarbonato) los accidentes desaparecen.

Recordó que los síntomas indicadores de la hipoglucemia, (exceso de insulina) son: hambre brusca, sensación de frío, dilatación pupilar y taquicardia, etc. subsanables con una inyección de glucosa o adrenalina.

El profesor Roger luego estudia diversas variedades de eliminación de azúcar; la levulosuria, sacarosuria, lactosuria, pentosuria y alcaptonuria.

### RESUMEN DE RESUMEN

La inyección subcutánea de la insulina determina descenso de la glicemia y desaparición de la glucosuria. La glucosa vegetal es trasformada en glucosa animal, que el organismo aprovecha por el exceso de la hormona pancreática.

Por la acción de la insulina también el hígado es capaz de fijar la glucosa ingerida en forma de glicógeno que mas tarde es utilizada en forma de zooglucosa.

La acumulación de acetona, ac. acetilacético y ac. B. oxibutírico, producen la acetonemia.

Para luchar contra la acetonemia se usa el bicarbonato de sodio en ingestión, inyección, enema. Ahora encontramos en la insulina un producto de primer orden.

Seguirá.