

Los recientes progresos realizados por la técnica de las anastomosis vasculares en la fisiología del páncreas.

POR EL PROF. E. HEDON

Desde hace algunos años son de uso corriente entre los fisiólogos, para numerosas investigaciones, métodos cuyo fondo común descansa sobre la realización de anastomosis vasculares. Sin embargo, estos métodos no son nuevos, pero parece no haberse advertido hasta poco ha las grandes ventajas que procuran para el análisis de ciertos fenómenos o mecanismos complejos.

Como acontece en todas las ciencias experimentales, cuyos progresos están íntimamente ligados a los perfeccionamientos de sus métodos de investigación, la fisiología, armada de esta preciosa técnica de las anastomosis vasculares, ha realizado y realiza aún importantes adquisiciones cada día.

Ha sido posible darse cuenta de eso aquí mismo de la manera más objetiva, cuando el año pasado, en el laboratorio de Pi Suñer, el profesor C. Heymans vino a exponer sus bellas investigaciones sobre el funcionamiento del centro respiratorio por su método de la cabeza aislada, y también sobre la vasosensibilidad de los senos carotídeos, es decir, dos de los principales mecanismos para cuyo estudio la aplicación del método de las anastomosis vasculares da los más bellos resultados y muestra de la manera más típica la profundidad de análisis que permite alcanzar.

Mi intención es mostrar con otro ejemplo tomado en otro dominio, el de la fisiología del páncreas, todo el partido que se puede sacar de estos métodos.

Pero antes consideremos desde un punto de vista general, la técnica misma y las causas de su desarrollo.

Los fisiólogos no han esperado tener a su disposición unas técnicas perfeccionadas para utilizar semejantes empalmes vasculares. Un procedimiento tan sencillo como el de la interposición de un tubo de materia inerte puede bastar ya, cuando el fenómeno que se busca se produce muy rápidamente. Antes de que aparezca la coagulación de la sangre en el tubo, está hecha ya la observación interesante. ¿No es de este modo como Magendie demostró la absorción por las venas, en la experiencia clásica de la pata amputada cuyos vasos femorales eran mantenidos en continuidad por canutillos de pluma? También de un modo sencillísimo realizó L. Fredericq su experiencia tan conocida de circulación cefálica cruzada entre dos animales, reuniendo mediante tubos de vidrio sus caróticas respectivas, dispositivo que le permitió dar una demostración elegante de la acción de la sangre asfíctica sobre el centro respiratorio. Asimismo, gracias a una transfusión sanguínea practicada con la ayuda de un tubo, vaselinado a fin de retrasar lo más posible la coagulación, uniendo la vena mesaraica de una asa intestinal a la safena de otro animal, Fleig, en 1903, reveló el paso de la secretina a la sangre venosa portal, cuando un ácido o el quimo estomacal se introducen en el intestino.

Las observaciones de larga duración con esta técnica son posibles, bajo condición de convertir la sangre en incoagulable, por ejemplo, mediante la hirudina. En esta forma se han obtenido importantes resultados, notablemente en el laboratorio de Heymans para la perfusión por un animal dador de un órgano aislado como el corazón, o de un segmento del cuerpo como la cabeza, por medio de tubos que enlazan las carótidas y yugulares del dador a los vasos arteriales y venosos, respectivamente, del órgano aislado, cuya vida se mantiene gracias a esta transfusión sanguínea continua.

De todos modos el uso de un anticoagulante no está exento de inconvenientes; la toxicidad del mismo puede ser una causa de trastornos en ciertas experiencias, y la dificultad de la hemostasia un estorbo para la vivisección.

La técnica ideal será, pues, la que permitirá operar el empalme vascular sin interposición de un cuerpo extraño, a fin de evitar la coagulación. Se obtiene por la sutura quirúrgica de los cortes de sección de los vasos por medio de hilos finísimos. Para el establecimiento de anastomosis duraderas, definitivas, este procedimiento es el único utilizable. Por ejemplo, la fístula porto-cava o la fístula de Eck se ejecutan de esta manera, desde las memorables experiencias de Pavlow y de sus colaboradores, realizadas con el objeto de obtener una exclusión relativa del hígado.

Pero la operación de la sutura vascular es laboriosa y delicada, y es probable que las investigaciones que voy a referir no habrían visto jamás la luz si sus autores se hubiesen visto obligados a hacer preceder cada una de sus experiencias de preliminares tan arduos.

Asimismo, para las experiencias extemporáneas, de duración corta o media, el procedimiento de elección es el que comúnmente se designa con el nombre de Payr. Un vaso desnudo en una cierta longitud se introduce en un tubo de pared delgada, remangado en manguito en una de las extremidades del tubo, de manera que presente su revestimiento endotelial al exterior; el tubo así armado se introduce entonces en el vaso que hay que unir, y una ligadura circular asegura la fijación del conjunto encarando las dos superficies endoteliales.

Procedimiento tan simple como ingenioso, que se ejecuta en un santiamén. Cinco años antes que Payr, en 1895, Queirolo lo había imaginado para practicar una fístula de Eck extemporánea. En cuanto a la idea misma de este enfrentamiento endotelial, que es la base de la técnica, había sido formulada mucho antes. Crile, en su obra *Hémorrhagie et transfusion*, la atribuye a su compatriota Mixter, de Boston. Para mí, la idea corresponde sin disputa a Claude Bernard. Como este hecho es generalmente ignorado, citaré este pasaje de su obra en 1859, sobre *Las propiedades de los líquidos del organismo*, en que el ilustre fisiólogo, después de haber referido una experiencia de transfusión que detuvo la coagulación de la sangre en el tubo de empalme, hace seguir la relación de su fracaso de la reflexión siguiente: "El mejor medio de evitar esta influencia de la pared de los tubos sería, me parece, empalmar los dos vasos extremo a extremo, de manera que entre ellos no haya tubo intermediario alguno. Para esto habría que volver los bordes de los vasos divididos y meter uno dentro del otro, si su calibre lo permitiera, o yuxtaponerlos cabo a cabo y mantenerlos en relación mediante un anillo exterior. De esta manera las paredes serosas estarán en contacto, y se continuarían en cierto modo sin interrupción de un vaso al otro".

¿No es éste el principio claramente expuesto de la técnica en cuestión? ; Seguramente no habrían transcurrido cuarenta años antes de ser puesto en práctica, si los fisiólogos hubieran leído Claude Bernard con más detenimiento!

Imaginado por otra parte con un objetivo utilitario, quirúrgico, y aplicado después a la transfusión sanguínea en el hombre, el procedimiento de Payr no había entrado todavía en la práctica corriente de los fisiólogos, cuando decidí, en 1910, servirme de él para el estudio de la secreción interna del páncreas.

En una primera serie de experiencias de transfusión cruzada, dos perros, uno diabético, otro normal, o normales ambos en las experiencias testigos, cambiaban su sangre durante horas, un día entero, gracias a la anastomosis de sus carótidas respectivas por medio de un segmento venoso intermediario, montado en sus dos extremos sobre tubo de Payr.

En una segunda serie de experiencias, la sangre venosa pancreática de un perro normal se derivaba al torrente circulatorio de un perro despancreatizado, diabético, por una anastomosis pancreaticoyugular establecida según la misma técnica.

En una tercera serie, por último, un fragmento de páncreas extirpado o dejado *in situ* con sus conexiones nerviosas intactas, se intercalaba en injerto temporal en el trayecto circulatorio (carótido-yugular o esplénico) de un animal diabético, se perfundía por este último, gracias a anastomosis arterial y venosa montadas sobre el tubo de Payr.

Los resultados obtenidos permitían afirmar el paso a la sangre de una substancia salida del páncreas, de propiedades antidiabéticas, y representaban la contraprueba de las experiencias de pancreatomía que condujeron a la noción de la secreción interna del páncreas.

En una de sus tan conocidas lecciones sobre las secreciones internas, profesadas en Barcelona

en 1917, nuestro malogrado colega Gley, cuya reciente pérdida lamenta la Fisiología, hacía notar, a propósito de estas experiencias: "Se puede, pues, admitir que la función endocrina del páncreas ha sido demostrada. Solamente, parece que de las experiencias sobre este punto, no se haya retenido más que el hecho. La cuestión del método que les está ligada no despertó la atención."

Esta observación muy justa, no solamente desde el punto de vista de Gley, que es el de las disciplinas que exige para la demostración de las secreciones internas, lo es también desde el punto de vista más general de la utilización de las anastomosis vasculares sobre el tubo de Payr para el análisis fisiológico. En efecto, no fué hasta 1921 que Tournade y Chabrol efectuaron la anastomosis suprarrenoyugular entre dos perros, técnica que debía revelarse de una notable fecundidad para el análisis de la secreción de la adrenalina; en 1921 igualmente, los mismos autores repitieron, por anastomosis carotídea sobre el tubo de Payr, la experiencia de la circulación cefálica cruzada, y pudieron comprobar algunos de los resultados que yo había observado e inscrito, concernientes a las variaciones inversas de la presión sanguínea somática en los dos individuos.

En cuanto a las perfusiones de órganos aislados, por medio de anastomosis arterial y venosa sobre el tubo de Payr intercalando el órgano en el trayecto circulatorio de una animal dador, no han sido practicadas hasta estos últimos años. La experiencia de Heymans de la perfusión de la cabeza aislada gana al ser practicada por esta técnica, así como, por otra parte, lo han hecho Houssay y el mismo Heymans en sus últimos trabajos. De este modo igualmente ha realizado Tournade la perfusión por un animal dador del riñón dejado *in situ* con sus conexiones nerviosas intactas, y asimismo, con Malméjac, la perfusión de la glándula submaxilar en las mismas condiciones. Finalmente vamos a ver la misma técnica puesta en práctica para la perfusión del páncreas y del intestino en experiencias recientes.

El gran interés de estos últimos métodos reside en que permiten un análisis penetrante de ciertos mecanismos complejos condicionados por varios factores, nerviosos y humorales, directos y reflejos, periféricos y centrales, disociando estos factores que fisiológicamente están íntimamente ligados entre sí haciendo constantes algunos de ellos, mientras que otros siguen todavía actuando como variables.

Dicho esto, veamos lo que han dado de sí estas técnicas aplicadas al estudio de la secreción pancreática, tanto interna como externa.

Mis antiguas experiencias han sido reanudadas en estos últimos años, no sólo para comprobar el paso de la insulina a la sangre venosa pancreática, mas también para analizar las condiciones de esta secreción, por Zunz y la Barre, Gayet y Guillaumie, Houssay y sus colaboradores, con el auxilio precioso de los micrométodos actuales para el dosado del azúcar sanguíneo, y también con mejores resultados que los míos en lo que concierne a las variaciones de la glucemia.

El estudio de la secreción interna del páncreas por la técnica de las anastomosis pancreáticoyugular es mucho más laboriosa que la de la adrenalinossecreción practicada por el procedimiento análogo de la anastomosis suprarrenoyugular. Es que desde este punto de vista la suprarrenal ocupa, por decirlo así, un rango privilegiado. Los tests fisiológicos de la adrenalina son, en efecto, numerosos y fieles; algunos, de una extremada sensibilidad, como la constricción del bazo; se objetivan inmediatamente en el animal receptor (o reactivo) sin perder largo tiempo, y muchos pueden dejar una imagen duradera bajo la forma de gráficas. Por estos motivos, la función adrenalínica, gracias a esta técnica, ha podido ser elucidada en todos sus detalles por Tournade y sus colaboradores y por fisiólogos que le han seguido en este camino, notablemente Houssay y Molinelli.

En cuanto a la insulinossecreción, por el contrario, un solo test, la acción hipoglucemiante de la sangre venosa pancreática en el animal reactivo, y eventualmente la disminución de la glucosuria de un animal diabético. Y esta acción de la insulina no se manifiesta instantáneamente, sino que se extiende más o menos en el tiempo; lo que hace que la curva de la glucemia del animal receptor deba seguirse durante varias horas, con numerosas tomas de sangre, y no solamente durante la transfusión, sino mucho tiempo después de haberla interrumpido. A pesar de las numerosas y pacientes experiencias de esta clase, no se puede ni de mucho decir que el análisis de los mecanismos reguladores de la secreción interna del páncreas esté tan avanzado como el de la adrenalinossecreción. Con todo, parecen adquiridos algunos datos importantes.

Primeramente La Barre (1927), anastomosando sobre el tubo de Payr, no la vénula de la cola,

inferior del páncreas como hacía yo, sino la vena pancreáticoduodenal de un perro normal a la yugular de un perro despancreatizado, vió que la hiperglucemia de este último se reducía en un tiempo relativamente corto, descendiendo, por ejemplo, de 2,82 a 1,18 por mil en una hora y media, y esto para una transfusión cuya duración no excedía de treinta minutos y una cantidad de sangre transfundida que no pasaba de 120 a 150 gramos. La transfusión lenta de una cantidad igual de sangre arterial no tenía el mismo efecto, prueba de que el descenso de la glucemia no dependía de la dilución de la sangre hiperglucémica por una sangre menos rica en azúcar. Y La Barre concluyó que la sangre venosa pancreática manifiesta una acción antidiabética mucho más marcada que la sangre arterial. Es la misma conclusión que había deducido yo de mis experiencias, basada, sobre todo, en la reducción de la glucosuria y de la excreción de azúcar; pero La Barre estima, y con razón por otra parte, que en lo concerniente a los efectos sobre la glucemia, sus resultados son mucho más probatorios que los míos.

La reducción de la hiperglucemia, y el retorno de la tasa del azúcar sanguíneo al nivel normal han sido después obtenidos por Gayet y Mlle. Guillaumie (1927) en notables experiencias en que el páncreas completamente extirpado de un perro (con o sin el duodeno contiguo) era transplantado al trayecto carótido-yugular de un perro despancreatizado diabético, por medio de anastomosis arterial y venosa apropiadas sobre tubos de Payrr. Técnica delicada, a la que yo mismo había renunciado después de una tentativa poco alentadora; exige minuciosas precauciones, a fin de asegurar una circulación correcta en el páncreas transplantado. La Barre, repitiendo la experiencia y obteniendo solamente un resultado negativo sobre la glucemia, concluyó que la inervación del páncreas es necesaria para la secreción de la insulina, y Houssay por su parte fracasa también en la misma tentativa. No obstante, estos dos experimentadores no tardaron en reconocer que sus fracasos eran motivados por un defecto de técnica y acabaron concordando con Gayet.

Así pues, un páncreas privado de toda inervación extrínseca, injertado temporalmente en el trayecto circulatorio de un perro diabético, segrega insulina. Pero, además, el análisis de las curvas de la glucemia revela un hecho importante. Primeramente la hiperglucemia decae rápidamente; después, cuando la curva se acerca a la línea del nivel glucémico normal, se dobla siguiendo un arco de corto radio, y una vez alcanzado el nivel normal, no desciende notablemente por debajo, sino que se mantiene en él con sólo ligeras oscilaciones durante algunas horas; si entonces se suprime el páncreas injertado, reaparece la hiperglucemia.

Existe, por consiguiente, una autorregulación de la sección de insulina de mecanismo puramente humoral, ejerciéndose localmente en el mismo páncreas, cuyos elementos epiteliales son influenciados, sin duda, por la contracción del azúcar en la sangre, sea directa o indirectamente, por mediación del sistema nervioso intrínseco.

Sabíamos ya, es cierto, que en el perro despancreatizado al que se ha injertado un fragmento de su páncreas bajo la piel del vientre, la sección de los nervios del pedículo del vástago no produce la diabetes, cuan menos inmediatamente, como, por el contrario, lo hace su extirpación, y por consiguiente que este fragmento de glándula, privado de su inervación principal, proporciona, durante algún tiempo aún, una cantidad de insulina adecuada a las necesidades del organismo. Pero la experiencia de Gayet es todavía más decisiva, puesto que un páncreas extirpado se halla, como es natural, privado de un modo radical de toda inervación extrínseca.

De todas maneras, el hecho de que la tasa de la glucemia, bajo la acción del páncreas transplantado en un perro despancreatizado, no descienda por debajo del nivel normal, hecho que se interpreta lógicamente admitiendo que la producción de insulina se modela sobre la tasa del azúcar sanguíneo, podría resultar de un mecanismo más complejo. En efecto, cuando se produce una hipoglucemia por exceso de insulina, entra en juego otra glándula, la suprarrenal, que eleva la tasa glucémica por una descarga de adrenalina, substancia antagonista de la insulina para los efectos glucemiantes. Esta descarga de adrenalina, en respuesta a una hipoglucemia insulínica, observada por Cannon, ha sido asimismo comprobada por Houssay, Lewis y Molinelli, por medio de la técnica de Tournade de la anastomosis suprarrenoyugular entre dos perros. No obstante, como que en esta última experiencia hay que rebajar fuertemente, hasta 0,5 por mil, la tasa glucémica en el dador, para que el perro reactivo que recibe la sangre suprarrenal presente una hiperglucemia apreciable, es poco probable que este mecanismo corrector intervenga de una manera suficientemente eficaz para la realización de la constante glucémica normal en la experiencia de Gayet. Por lo demás

este último experimentador se ha asegurado de que la extirpación previa de las cápsulas suprarrenales en el perro despancreatizado no cambiaba en nada el resultado que da la transplantación del páncreas al cuello.

Así pues, el páncreas aislado proporciona su secreción de insulina a las necesidades del organismo, según la tasa del azúcar de la sangre que le irriga: autorregulación humoral. Eventualmente la actividad de la suprarrenal puede intervenir para corregir una hipoglucemia por exceso de insulina.

Colorario: si esto es así, un páncreas injertado en superfetación a un perro normal no debe tener efecto alguno sobre la glucemia. Efectivamente, esto es lo que enseñan las experiencias de Gayet, confirmadas en este punto por La Barre y Houssay. Este último incluso ha observado que un perro portador de cuatro páncreas, el suyo propio y tres más injertados sobre los vasos del cuello y los vasos femorales, no dejaba de mantener su glucemia fisiológica.

Según se desprende de las experiencias de La Barre, un perro normal que, gracias a una anastomosis pancreaticoyugular recibe la sangre venosa pancreática de un congénere igualmente normal, mantiene también su glucemia a la tasa fisiológica. Sin embargo, puede acusar con la hipoglucemia la llegada a su sangre de un exceso de insulina, cuando se provoca experimentalmente en el dador una exageración de la insulinosecreción. Por otra parte, se le sensibiliza a la insulina, si se le estirpan previamente las cápsulas suprarrenales.

Lo que vamos a pedir ahora a las experiencias de anastomosis pancreaticoyugulares, tanto si el animal que sirve de reactivo a la insulina está despancreatizado o no, es que nos informen sobre las variaciones de la insulinosecreción en condiciones experimentales determinadas, que se realizan en el animal dador, que posee un páncreas *in situ* provisto de todas sus conexiones nerviosas.

La experiencia del injerto demuestra ciertamente la gran importancia de la autorregulación humoral local, aislando este mecanismo de todos los demás mecanismos posibles, pero no prueba que en el estado fisiológico no intervengan, en una parte igualmente importante, influencias nerviosas centrales en la regulación de la insulinosecreción.

Pues bien, varios experimentadores, principalmente Lépine, Corral, Britton, Puche, habían provocado la hipoglucemia por la excitación del nervio vago por debajo del corazón, o de las ramas de este nervio que se dirigen al páncreas, e interpretado este resultado por una estimulación de la secreción interna del páncreas. La Barre ha confirmado esta noción por el método de las anastomosis pancreaticoyugular, y demostrado directamente que la producción de insulina aumenta por la faradización del extremo periférico del vago derecho debajo del diafragma.

Como el vago contiene fibras insulinosecretorias, se hace muy probable lógicamente que este nervio desempeñe un papel importante en la regulación de la secreción interna del páncreas.

Zunz y La Barre se han dedicado a este problema, y después de una bella serie de experiencias han llegado a la conclusión que los centros nerviosos encefálicos son directamente sensibles a la proporción azúcar de la sangre que los irriga, excitando la insulinosecreción por el intermedio de los vagos cuando están bañados por sangre demasiado rica en azúcar, refrenando, al contrario, esta secreción cuando la sangre es demasiado pobre en azúcar.

La demostración de estos últimos hechos se ha obtenido por la combinación de la técnica de Heymans de la cabeza aislada con la técnica de la anastomosis pancreaticoyugular. Un perro A perfusor irriga la cabeza aislada de un perro B, unida a su tronco solamente por los nervios vagos. El páncreas del tronco de B (que es mantenido en vida gracias a la respiración artificial) vierte su sangre venosa, por anastomosis pancreaticoyugular, en un tercer perro C reactivo de la insulina. Dispuestas así las cosas, se inyecta en las venas del perro perfusor A una solución concentrada de glucosa. Resultados para las glucemias de los tres perros: hiperglucemia en A, naturalmente; glucemia estacionaria en el tronco de B; hipoglucemia progresiva en el perro reactivo C. Este último resultado se interpreta así: los centros encefálicos de B, irrigados por la sangre hiperglucémica que viene de A reaccionan a esta excitación, envían por los nervios vagos al páncreas del tronco B una orden de insulinosecreción, y ésta se objetiva en C por la hipoglucemia.

Precisamente el exceso de glucosa tiene esta acción sobre los centros nerviosos; una inyección de una solución salina hipertónica al perro A no surte efecto alguno. No obstante, una inyección concentrada de glucosa podría ser considerada como un excitante de intensidad anormal sobre los centros nerviosos; así La Barre ha repetido la experiencia tomando como dador un perro despan-

creátiado diabético, y el resultado ha sido el mismo, prueba que la tasa habitual de la hiperglucemia diabética basta para excitar los centros insulinosectores.

Si los centros insulinosectores, probablemente situados en el bulbo en el origen de los nervios vagos (su situación no se ha precisado aún) son de tal modo puestos directamente en estado de excitación por una tasa exagerada de azúcar sanguíneo, es lógico suponer que deben responder de una manera inversa, es decir, por órdenes inhibitoras, a un descenso del azúcar sanguíneo por debajo de la tasa normal.

Semejante acción inhibitora por parte de los centros ha sido constatada para la secreción de la adrenalina por Tournade y también por C. Heymans, en respuesta a una hipertensión cefálica.

Zunz y La Barre admiten también la existencia de una acción de suspensión sobre el páncreas por parte de los centros nerviosos en respuesta a una hipoglucemia. Para esta demostración se sirven del mismo dispositivo precedente. Se provoca en el animal perfusor A un estado de hipoglucemia, sea por una inyección de insulina, sea por hepatectomía. En este caso, la glucemia del perro reactivo C, que está despancreatizado y descapsulado, no se modifica durante las primeras horas después de la transfusión de la sangre venosa pancreática. Pues bien, lo que en él se observaría regularmente, si el perro perfusor tuviera una glucemia normal, sería una hipoglucemia. El estado estacionario de la glucemia del perro reactivo puede, pues considerarse como el indicio de que este animal no ha recibido insulina del páncreas de B, porque éste está frenado por una acción central transmitida por los vagos.

La acción inhibitora del sistema nervioso sobre la insulinos secreción en ciertos casos, es admitida igualmente por Houssay y sus colaboradores a consecuencia de otra observación. Es sabido que cuando se ha inyectado una solución de glucosa a un animal normal, la hiperglucemia así provocada se atenúa poco a poco, y va seguida secundariamente de una hipoglucemia que dura cierto tiempo antes de que se restablezca la tasa glucémica normal. Esta hipoglucemia secundaria se interpreta como el resultado de un exceso de insulina suministrada por el páncreas, que, en su reacción, rebasa la medida exactamente necesaria. El hecho es que no aparece en el perro despancreatizado inyectado de glucosa pero sí, después de la inyección de glucosa, en el perro despancreatizado portador de un páncreas injertado en el cuello, según la técnica de Gayet. Pues bien, en estas últimas condiciones, esta hipoglucemia consecutiva es más acentuada que en un animal normal; asimismo, una hipoglucemia provocada por una inyección de insulina en un perro despancreatizado portador de un páncreas transplantado al cuello es más lenta en desaparecer que en los testigos. Houssay interpreta estos hechos por la ausencia del sistema nervioso regulador para el páncreas transplantado, que se ve así privado de las órdenes moderadoras emanadas de los centros.

Según Zunz y La Barre; entre las diversas substancias que estimulan la insulinos secreción, las hay que obran localmente sobre el páncreas mismo, como la adrenalina, la sintalina, el extracto hipofisario, la secretina; en efecto, su acción se manifiesta en las experiencias con las anastomosis pancreaticoyugular, después de la sección subdiafragmática de los vagos en el dador que recibe estas substancias. Pero la glucosa ejercería su acción por mediación de los centros nerviosos; pues, el aumento de la secreción de insulina que provoca una inyección de glucosa, ya no aparecería en el animal vagotomizado. No hay necesidad de subrayar lo que de contradictorio tiene este último resultado con el que da la experiencia de la transplantación del páncreas al cuello, tanto más cuando Hallion y Gayet han observado por su parte que una inyección directa de glucosa en los vasos del páncreas excita la secreción de insulina.

Es conveniente sin duda ser eclético y admitir que en el estado fisiológico las dos modalidades de excitación, periférica y central, existen conjuntamente y concurren al mismo fin. Incluso me parece posible que los centros insulinosectores no funcionan solamente según este modo de sensibilidad directa a la glucosa, sino también, según el modo reflejo, es decir, respondiendo a ciertas aportaciones sensitivas venidas de los diferentes tejidos por órdenes de respuesta sobre el páncreas. En otros términos, la sensibilidad trófica y los reflejos tróficos — sobre cuyo papel ha insistido con tanta razón Pi Suñer, quien además ha demostrado con interesantes experiencias personales, sus efectos sobre la glucogenia, — podría muy bien ser que intervinieran también en la regulación de la insulinos secreción. La técnica de la anastomosis pancreaticoyugular podría indudablemente servir para confirmar la hipótesis; pero, que yo sepa, no se ha empleado a este objeto.

Los mecanismos reguladores de las funciones orgánicas son siempre muy complejos, y la regulación glucémica depende ciertamente del juego de numerosos factores humorales y nerviosos, alcanzando el hígado y el páncreas en primer término, pero probablemente también otras glándulas endocrinas, como las suprarrenales y la hipófisis. Y esta complejidad nos parece natural y necesaria. En todo caso, es innegable que ciertos razonamientos finalistas conducen a los fisiólogos a emitir hipótesis que con frecuencia la experiencia confirma en el sentido supuesto.

He ahí, sin embargo, el ejemplo de un fenómeno en el que sería erróneo admitir una complejidad que no existe. Se trata de la secreción del jugo pancreático provocada por la introducción de ciertas sustancias, notablemente soluciones ácidas, en el duodeno-yeyuno. Atribuída primeramente a un reflejo excitosecretor, con su punto de partida en la mucosa intestinal, esta secreción, después del descubrimiento de la secretina por Bayliss y Starling, fué considerada como la consecuencia de una excitación humoral directa del páncreas por la hormona que nace en el intestino y pasa al torrente circulatorio. Pero Fleig, después de ciertas experiencias en las que derivaba al exterior la sangre venosa mesentérica del asa intestinal bloqueada, en la cual inyectaba una solución ácida, se creyó autorizado a admitir que los dos mecanismos existen conjuntamente, el humoral y el nervioso, e incluso consideraba a este último, es decir, el reflejo, como un excitante más eficaz que el excitante humoral, en cuanto a la cantidad de jugo pancreático segregado.

Pero, contrariamente a esta noción que en los tratados de Fisiología ha tomado cierto carácter clásico, Delézenne, Hallion y Gayet, estiman que la secreción pancreática en respuesta a la introducción en el intestino de una sustancia excitante para la formación de secretina (como ácido, formol, cloral, éter), depende exclusivamente del mecanismo hormonal, sin participación alguna del sistema nervioso extrínseco.

Su demostración se basa en experiencias ejecutadas con la técnica de las anastomosis vasculares sobre tubos de Payrr. Un páncreas tomado de un perro, con la porción de intestino duodeno-yeyunal adyacente, se injerta en el trayecto carótido-yugular de otro perro por anastomosis arterial y venosa. Los dos páncreas, el del animal portainjerto, y el páncreas injertado en el cuello, son provistos de sendas cánulas en el canal de Wirsung para la recolección del jugo pancreático. Cuando la solución excitante se introduce en el asa duodenal del perro portainjerto, los dos páncreas segregan bajo la acción de la secretina formada que circula por la sangre. Sucede absolutamente lo mismo cuando la solución excitante es introducida en el asa intestinal perfundida. Este último hecho demuestra, en primer lugar, que una asa intestinal completamente privada de toda inervación extrínseca elabora todavía segregado (contrariamente a una aserción de Fleig, para quien la secretina no aparecería ya en una asa enervada); pero además, si se miden las cantidades de jugo proporcionadas por el páncreas del perro perfusor, introduciendo comparativamente las sustancias excitantes, tan pronto en el duodeno del perfusor, tan pronto en el duodeno perfundido, se constata que son igualmente abundantes, y a veces incluso más en el segundo caso, a pesar de que le falte toda conexión nerviosa. Claro que si a la acción hormonal se añadiera realmente una acción nerviosa, la secreción del páncreas del perro perfusor sería más intensa al introducirse la solución excitante, y no acontece así.

Otra experiencia resulta aun más probatoria. Se aísla una asa duodeno-yeyunal entre dos ligaduras más abajo del páncreas, pero dejándola *insitu* en el cuerpo del animal. Los vasos mesentéricos nutricios de este segmento de intestino son anastomosados sobre tubos de Payr con la carótida y la yugular de otro perro perfusor, pero sus conexiones nerviosas son cuidadosamente respetadas (la persistencia de ciertos reflejos de punto de partida intestinal, atestiguan esta integridad nerviosa). Esta asa intestinal no pertenece ya, por lo tanto, a su propietario sino nerviosamente; humoralmente está injertada al dador. Si, así las cosas, inyectamos la sustancia excitante en esta asa secuestrada, sólo el páncreas del perro perfusor segrega, y en abundancia, bajo la acción de la secretina que le llega. El páncreas del perro de asa perfundida, que como es natural, no recibe secretina, no reacciona de ningún modo, a pesar de que las conexiones nerviosas conservadas le permitirían sentir los efectos de un reflejo excito-secretor, si este reflejo existiera.

No sé qué causa invocar para explicar la divergencia de estos resultados con los de Fleig, ni hasta qué punto conviene inferir de los mismos que en el estado fisiológico, en las condiciones ordinarias de la digestión, la secreción pancreática depende también únicamente de este mecanismo humoral. Me parece en todo caso, difícil negar a los vagos, y por consecuencia a los

centros nerviosos, una acción de control sobre esta secreción; pues es generalmente admitida la existencia en el vago de fibras excitadoras e inhibitoras de la secreción externa del páncreas.

Según La Barre y Destrée, los centros encefálicos, bajo la acción de la hiperglucemia y de la hipoglucemia, reaccionarían, por el intermedio de los vagos, sobre la secreción externa del páncreas, en el mismo sentido que sobre la secreción interna. Un páncreas en estado de secreción continua y constante, gracias a una inyección continua de secretina al animal, aumentaría su producción de jugo pancreático, al mismo tiempo que la riqueza en fermentos de este jugo, bajo la impulsión de una acción vagal desencadenada por una hiperglucemia de los centros cefálicos; inversamente, la producción pancreática disminuiría al mismo tiempo que la riqueza del jugo en fermentos, bajo la acción de una hipoglucemia provocada por la insulina.

Pero como Gayet y Gullaumie impugnan formalmente estos resultados, y que los dos partidos adversarios no han podido todavía llegar a un acuerdo, a pesar de la mejor buena voluntad desplegada por ambas partes, me parece imposible formarse una opinión motivada sobre estos fenómenos, y conviene, según creo, esperar un poco antes de pronunciarse sobre las relaciones posibles entre los dos órdenes de secreción, interna y externa, del páncreas.

La conclusión principal que me parece desprenderse de todas estas experiencias, es que el páncreas posee un alto grado de autonomía y de independencia en frente al sistema nervioso central, diferente en esto de otras glándulas, como la suprarrenal, cuya secreción de la adrenalina se halla bajo la estrecha dependencia de la inervación esplácnica; que su funcionamiento, tanto endocrino como exocrino, depende sobre todo de acciones hormonales, y que posee en sí mismo los medios de regulación de este funcionamiento, según las cualidades y la intensidad de las excitaciones químicas que recibe de la sangre que le irriga. Estas propiedades las debe probablemente a su constitución anatómica de órgano a la vez glandular y nervioso; pues no tenemos que perder de vista que el páncreas posee una rica inervación intrínseca con sistema ganglionar.

Admitido esto, no hemos de otorgar, en mi concepto, un interés sólo secundario, como si no ejerciera, sino un control no "no de lujo", a la inervación extrínseca del páncreas, y a los mecanismos nerviosos que obran sobre él. Una regulación perfecta, matizada, una correlación funcional exacta con los demás órganos y tejidos del organismo, exigen sin duda para la secreción pancreática, como para otros mecanismos, la intervención constante del sistema nervioso.

Esta última opinión concuerda ciertamente con los resultados del estudio anatómico e histológico de la inervación del páncreas, reanudada en estos últimos tiempos, notablemente por De Castro y por Ochoterena, estudio que muestra la riqueza de las terminaciones nerviosas en los islotes de Langerhans lo mismo que en los acinios, y se comprenderá fácilmente que un histólogo, ante las imágenes que obtiene y las relaciones de los plexos intrapancreáticos con el neumogástrico derecho, refuse admitir que el funcionamiento del páncreas dependa únicamente de una transferencia humoral de excitación.

La segunda conclusión que debe desprenderse de lo expuesto se aplica al método. La técnica de las anastomosis vasculares ha dado en esta cuestión de la secreción pancreática amplias pruebas de su alto valor para el análisis fisiológico, y me parece llamada a prestar todavía grandes servicios a los investigadores que la empleen para el estudio de numerosos problemas que quedan aún por resolver.