

Laboratorio de Fisiología
UNIVERSIDAD CATOLICA
Santiago de Chile.

Para el Dr. Fuenzalida
afectuosamente
8011-36
J. Lucó

Nuevo Sistema de Perfusión con la preparación Cardio-Pulmonar Algunos aspectos de la Regulación de la Glicemia

JOAQUIN LUCO VALENZUELA

Jefe de Trabajos Prácticos del Laboratorio
de Fisiología de la Universidad Católica.

Escuela Tip. "La Gratitude Nacional"
Alameda 2303 — Santiago

1936

UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Biología
y Ciencias Médicas.

Tesis para optar el título
de Médico-Cirujano.

La Comisión que prestó su aprobación a la Memoria del Sr. Joaquín Luco Valenzuela, titulada "Nuevo Sistema de Perfusión con la Preparación Cardio-Pulmonar" "Algunos Aspectos de la Regulación de la Glicemia" estaba compuesta por los siguientes profesores:

Dr. Francisco Hoffmann, Profesor titular de Fisiología.

Dr. Teodoro Muhn, Profesor titular de Fisiología.

Dr. Eduardo Cruz-Coke, Profesor titular de Química Biológica.

FUE APROBADA CON DISTINCION MAXIMA.

Santiago, 7 de Mayo de 1936.

Dr. Armando Larraguibel
Decano

Dr. Walter Fernández
Secretario accidental

A mis padres

A mi maestro el Prof. Jaime Pi-Suñer B.

Al Prof. Héctor Croxatto R.

PROLOGO

Escribo estas líneas sin conocer en su totalidad la memoria presentada por el Sr. Joaquín Luco V. Pero conozco a fondo el trabajo serio que ha representado su preparación por una correspondencia constante en los últimos dos años y por haber leído en su nombre algunos de sus resultados previos y parciales, en forma de comunicación a nuestra "Societat de Biología de Barcelona". Otra ligazón entre nosotros: esta costumbre de comunicar los resultados de una labor lejana en el espacio, a nuestra Societat; costumbre abierta por el gran espíritu de Eduardo Cruz Coke.

Por encima de todo, con mayor importancia que este conocimiento parcial de su trabajo, conozco al autor. En este caso, tenemos en él la mejor garantía. Nacido de una familia de rancia y prôcer tradición médica, Joaquín Luco Valenzuela ha enriquecido esta vieja savia familiar con un espíritu y unas técnicas rigurosamente actuales. Hasta el tema y los métodos de su tesis doctoral, tienen ese gusto picante y sabroso del vino nuevo en odre viejo.

Supervivencia de los métodos de perfusión, base de la fisiología de los órganos aislados, utilizados ahora en dilucidar problemas de autoregulación, que son los problemas centrales de la fisiología del siglo XX. He aquí como se dá una mano a los grandes maestros del siglo XIX — Cl. Bernard, Ludwig, Foster — para llegar con la otra a Cannon y el concepto de homeostasis. He aquí como nos encontramos con un nuevo ejemplo de la afirmación de Lawrence Henderson: "una gran parte de las investigaciones realizadas en fisiología durante las últimas décadas pueden considerarse como una verificación y una ampliación de la teoría de la constancia del medio interno, que dá interpretaciones a procesos fisiológicos y patológicos muy importantes". Luco llega a esto por métodos en los que se liga la visión clara y esquemática de Starling — puente entre la fisiología organicista, y la "nueva fisiología" en el sentido de Haldane — el ingenio de Payr, las audacias técnicas de Heymans y Tournade: todo visto a través del prisma metodológicos del núcleo de fisiólogos de Barcelona.

En el grupo selecto de jóvenes que trabajó a mi lado en los dos años inolvidables de Santiago de Chile, Luco representó el entusiasmo. Era uno de los más jóvenes, pero también de los más interesados. Muchas veces he pensado que es seguramente en él, en quien influyó más profundamente mi paso. Es posible que algo quedara en los demás de la convivencia íntima y cordial, como fue la del Laboratorio de Fisiología de la Universidad Católica en los años de fundación, como ha quedado mucho en mí — ya menos maleable — de todos ellos. Para Luco aquellos años fueron una revelación, despertar en un mundo nuevo. Era un niño a mi llega-

da; una vocación encendida en las horas melancólicas de la partida. Esto es para mí una gran alegría y una gran responsabilidad. En las horas silenciosas en que vemos serenamente el panorama del pasado, yo he pensado muchas veces que en los años que llevo actuando al lado de las juventudes universitarias, el primer discípulo, en el sentido integral de la palabra, ha sido Joaquín Luco. No porque pudo haber aprendido — que en este sentido lo debe todo a Héctor Croxatto, a quién nunca podré agradecer bastante haber animado, como lo ha hecho, mi Laboratorio — sino por otros vínculos espirituales, más sutiles y también más profundos.

He aquí el motivo de mi emoción y la necesidad de hablar tanto de mí como de él en estas líneas que han de servir de prólogo a su memoria doctoral. La memoria, por lo que conozco, y porque responde de ella el Prof. Croxatto, es garantía de un porvenir. Y el autor para mí, recuerdo de un pasado constituido por unos años de trabajo con unos buenos amigos jóvenes y entusiasmados en una Facultad — imágen ampliada de Luco, fondo adecuado a su labor — que unía también toda la alegría vital de la juventud al tronco augusto de una Universidad gloriosa de viejas tradiciones.

Barcelona, 15 febrero de 1936.

JAIME PI-SUNER BAYO

**Profesor titular de Fisiología de la Universidad
de Santiago de Compostela.**

PREFACIO

Si prologar una tesis constituye una hora sentimental para el maestro, es también un momento severo de autocrítica y de recopilación de doctrina. Todo esto lo es muy singularmente, cuando la tesis resume uno de los mejores esfuerzos científicos de uno de sus discípulos predilectos. De un discípulo a quién se ha contribuido a formar, lo que equivale decir, que este debe ser, más de una vez, ejecutor directo y reflejo de ideas que nacen al calor íntimo de la escuela que alimenta el maestro. Pues, si bien Luco, nació para la Fisiología en el ambiente propicio que creara el fundador de la Cátedra: Jaime Pi-Suñer, y si bebe y beberá siempre en esta primera savia, como ha debido en una medida muy importante compartir responsabilidades de mi Cátedra y su afán de investigador lo ha llevado a ser partícipe de todo lo que modestamente hemos creado, obligadamente deberá reflejar una gran parte de la vida del Laboratorio de los dos últimos años en la parte substancial de su trabajo.

El ha comprendido la importancia de los métodos de perfusión en Fisiología para aclarar un sinnúmero de problemas pendientes y para penetrar más hondo en otros, cuya solución no veríamos tan próxima, sin este recurso técnico valioso. Además, la tendencia lógica y necesaria de la Fisiología de abarcar problemas de índole físico-química y de química biológica encuentra en esta metódica, para ciertas experiencias y por muchos aspectos, un puente eficiente para ir de hechos complejos y generales a fenómenos más singulares y más limitados en el espacio y en el tiempo.

Innumerables ejemplos se podrían citar donde la perfusión, a pesar de ser una técnica de antigua inauguración, ha dado en los últimos tiempos sus más importantes descubrimientos y demostraciones; bastaría recordar nombres eminentes como los de Starling y Verney, Feldeberg, Heymans, etc... para destacar la fecundidad de la técnica.

Las experiencias que se relatan aquí, si bien responden a la metódica general de la perfusión "in vivo", introducen tal originalidad en los detalles fundamentales, del circuito ideado, que legítimamente puede llamarse "preparación de Luco". Las ventajas que resultan son inapreciables y las investigaciones sobre la regulación de la glicemia que se relatan aquí son sólo una demostración particular de los beneficios de esta técnica nueva.

Para explicar la intervención endocrina, en el proceso regulador de la glicemia, no podía idearse una técnica más provechosa y los resultados que se describen no son sino los primeros frutos recogidos de investigaciones, cuya marcha sigue y que va ofreciendo a medida que se avanza sugestivas revelaciones.

Se comprende el interés que tiene el leer esta Tesis que no se conforma con presentar hechos nuevos en un problema debatido, sino que nos regala con un nuevo "modus operandi". Pero para nuestro ambiente fisiológico reducido, la mejor lección, la recogerán los jóvenes, como un ejemplo halagador y es talvez el mejor beneficio que podía esperarse en nuestro país, donde queda tanto que hacer en beneficio de la Fisiología.

No puede ser más grato para mí, felicitar a Luco, por este trabajo que es uno de los esfuerzos mejor cumplidos en mi Laboratorio, y que es consecuencia lógica de sus condiciones excepcionales y de su sincero cariño por la Fisiología.

HECTOR CROXATTO

**Profesor de Fisiología de la Universidad
Católica. Profesor de Fisiología del
Instituto de Educación Física. Chile.**

Primera Parte

**Nuevo sistema de perfusión
con la preparación Cardio-Pulmonar**

CAPITULO 1.º

La perfusión en el estudio de la fisiología.

El mejor conocimiento de la autoregulación orgánica, la perfecta correlación funcional de los tejidos y órganos y los numerosos y eficientes medios que dispone el organismo para impedir que sus equilibrios endocrinos, químicos y físico-químicos se rompan, ha hecho que la interpretación de los resultados obtenidos en investigaciones practicadas en animales totales — donde son muchos los factores que se ponen en juego — sea muchas veces oscura, y de interpretación cada vez más difícil.

Con el objeto de interpretar con más fundamentos los resultados obtenidos en investigaciones experimentales, ha sido necesario trabajar, no en un animal completo, sino que en órganos aislados para que el número de factores que intervienen y hacen difícil la interpretación sea menor. Ahora, para que los resultados obtenidos sobre la fisiología de un órgano aislado, sean aplicables al funcionamiento de ese mismo órgano en el animal total se requiere que dicho órgano se encuentre en las condiciones más fisiológicas posibles.

La técnica experimental que más cumple este requisito es la perfusión.

Daremos un sencillo ejemplo para ser más claros; Si hacemos una inyección de adrenalina en un animal obtendremos una hiperglicemia; nos preguntamos en seguida: ¿cuál es el mecanismo de esta hiperglicemia? Sería imposible contestar esta pregunta aunque repitiéramos muchas veces el mismo experimento. Para ello es necesario aislar los factores que se ponen en juego con la inyección de adrenalina. Sabemos que la hiperadrenalinemia excita directamente y por medio del sistema nervioso central al páncreas para que aumente la insulinemia; además el aumento de la glicemia actúa directamente sobre el páncreas y sobre el hígado y en general podemos decir que un gran número de factores hormonales y nerviosos se ponen en juego para evitar que cambie la composición del medio interno con la inyección de adrenalina. Pero para poder saber como se relacionan estos factores es necesario conocer previamente la acción que tiene la adrenalina sobre

cada uno de ellos; y así se ha determinado la acción que tiene sobre el glicógeno de un músculo en perfusión, sobre el glicógeno de un hígado en perfusión, la acción que tiene sobre estos mismos factores en presencia de unas u otras hormonas; etc., etc.;

Sobre los fundamentos de los resultados experimentales obtenidos en esta forma es sólo posible hacer un esquema del mecanismo de la hiperglicemia adrenalínica.

Los métodos de perfusión los podemos agrupar en tres tipos:

A.—Los que usan un sistema mecánico para hacer circular el líquido nutritivo por las arterias, los capilares y las venas del órgano en perfusión.

En la literatura encontramos gran número de aparatos que sirven para hacer la perfusión por este sistema. En el tomo XXVII (1929) del *Journal de Physiologie et Pathologie Generale* S. **Brukhonenko** nos presenta un nuevo aparato para la perfusión de órganos aislados y hace una enumeración de todos los aparatos hasta entonces conocidos y la crítica de algunos de ellos.

Ultimamente un gran número de investigadores usan como método la bomba de perfusión ideada por **Dale y Schuster**.

El aparato de C. A. **Lindbergh** (1935) para el cultivo de órganos totales que mantiene una circulación pulsátil de un líquido nutritivo estéril a través de algún órgano por un largo tiempo que solamente está limitado por cambios en el órgano o en el líquido de perfusión.

Entre nosotros **Cróxatto** ha ideado un nuevo sistema de perfusión aprovechando la jeringa **Cerutti** para transfusión sanguínea, la que accionado por un motor eléctrico funciona como un corazón artificial, cuyo débito y número de pulsaciones se puede cambiar a voluntad. La perfusión se hace con un líquido nutritivo estéril y el aparato va colocado dentro de una cámara estufa aséptica.

B.—Los que usan la preparación cardio-pulmonar. Entre estos distinguimos dos clases:

1.—La perfusión se hace utilizando la clásica preparación cardio-pulmonar de **Starling**; que como sabemos resulta de reemplazar el circuito de la circulación mayor por un sistema artificial de tubos de vidrio y de goma que representan las arterias, los capilares y las venas y en dejar la circulación menor con los pulmones. El circulante puede ser sangre desfibrinada o cualquier otro líquido nutritivo. En una derivación del sistema artificial se puede intercalar, mientras funciona la preparación, un órgano extraído de otro animal para que se perfunda.

2.—El sistema propuesto por nosotros (1935) que se expondrá con detalle en el capítulo siguiente.

C.—El tercer grupo de sistemas de perfusión se refiere a los que usan un animal total para perfundir un órgano de otro animal.

Como ejemplo tenemos la técnica de la cabeza aislada descrita por **Heymans** (1904). La perfusión del seno carotídeo, de un riñón y de otros órganos se ha hecho usando esta técnica.

Son tantas las investigaciones en las que se usa como metódica la perfusión que sería inoportuno hacer resumen o una revista de ellas. Solamente revisaremos, y en forma muy breve, los capítulos que se han visto más enriquecidos con los trabajos de este tipo.

En el estudio de la fisiología renal la perfusión ha alcanzado gran importancia. Todos los métodos indicados más arriba se han aprovechado para hacer la perfusión del riñón. Bástenos recordar los trabajos de **Starling** y **Verney** (1925) sobre el mecanismo de la secreción renal utilizando el preparado de **Starling**.

A. Pi-Suñer (1919) en la determinación de la sensibilidad química del neumogástrico pulmonar utilizó la técnica de **Heymans**.

Gran parte de los trabajos de **Heymans** (1929) sobre la fisiología del seno carótideo se han hecho por medio de su perfusión.

Las citadas investigaciones de **Loewi** (1921) sobre la transmisión humoral de los efectos del vago y del simpático se hicieron perfundiendo corazones de batracio.

Rijlant (1927) ha reproducido en mamíferos las investigaciones de **Loewi** haciendo la perfusión de dos corazones a un tiempo.

Entre los recientes trabajos que tenemos acerca de la fisiología del ganglio simpático los de interpretación más clara y precisa son indudablemente los obtenidos por medio de la perfusión del ganglio. El método que se ha usado es el propuesto por **Kibjakow** (1933) que consiste en colocar una cánula en la arteria carótida y ligar todas las ramas excepto la que va al ganglio y recibir la circulación de vuelta por la vena yugular interna ligando todas las ramas venosas que desembocan en ella menos la que viene del ganglio. La perfusión se hace por un sistema mecánico. En esta forma **Feldberg** y **Gaddum** (1934) han demostrado que la excitación del simpático preganglionar hace aparecer en líquido de perfusión acetilcolina. Ultimamente en el trabajo de **Brown** y **Feldberg** (1935) tenemos un bello ejemplo de posibilidades que nos dá el sistema de perfusión; usando la metódica de **Kibjakow** han podido determinar que, si al líquido de perfusión se agrega cuatro veces más de iones K que la cantidad normal se obtiene en el líquido que fluye por la vena acetilcolina; lo que nos demuestra que los iones K excitan el simpático.

El estudio de la fisiología del hígado y del bazo en relación con el metabolismo de los glúcidos, por medio de la perfusión de estos órganos, se hace por **Fiessinger** y sus colaboradores (1934).

Bassani (1934) investiga problemas metabólicos en relación con la fisiología hepática haciendo la perfusión del hígado por el preparado de **Starling**. Además en colaboración con **Foffani** (1934) el metabolismo del músculo cardíaco en la preparación corazón-pulmón clásica.

Nosotros actualmente estudiamos el mecanismo de regulación de la glicema usando el sistema de perfusión que hemos propuesto. Los resultados hasta ahora obtenidos los expondremos en la segunda parte de la tesis.

CAPITULO 2.º

Nuestro sistema de perfusión.

El método que proponemos consiste en la perfusión de uno o mas organos por medio de la preparación cardio-pulmonar. En un comienzo pretendimos utilizar la clásica preparación de **Starling**; pero posteriormente ideamos una nueva preparación cardio-pulmonar la que utilizamos en todas nuestras perfusiones por creer que, para nuestro fin, tiene ventajas sobre el preparado de **Starling**.

En el año 1898 **Bock** y **Hering** publicaron una comunicación sobre una preparación corazon-puimon que, a grandes rasgos, consistia en la unión por medio de un tubo de vidrio de la arteria innominada con la vena yugular externa, en dejar la circulación menor y en ligar todas las colaterales del circuito: ventrículo izquierdo-aortá-arteria innominada-tubo de vidrio-vena yugular externa-vena cava superior-aurícula derecha-ventrículo derecho-circulación menor-aurícula izquierda.

Starling en el año 1912 dá a conocer una nueva preparación cardio-pulmonar que se diferencia esencialmente de la preparación de **Bock** y **Hering** en que el tubo de vidrio que unía el tronco braquio-cefálico con la vena yugular externa es reemplazado por un sistema de tubos de vidrio y de goma que representan las arterias, los capilares y las venas y a los cuales se les puede dar las características fundamentales que tiene la circulación mayor.

La preparación cardio-pulmonar propuesta por nosotros se diferencia de las anteriores en que la circulación se hace siempre intra-vascular y que el circulante es la sangre misma del animal sin que haya sufrido ninguna alteración. Con este objeto nosotros unimos por medio de una cánula de **Payr** la arteria carótida primitiva con la vena yugular externa y ligamos todas las colaterales del siguiente circuito: ventrículo izquierdo-aorta-arteria innominada-carótida primitiva-(cánula de **Payr**)-yugular externa-cava superior-aurícula derecha-ventrículo derecho-circulación menor-aurícula izquierda.

Utilizando nuestra preparación cardio-pulmonar hemos hecho la perfusión de casi todos los órganos de la economía; perfusión que se caracteriza por hacerse siempre la circulación por vía intravascular, porque nunca se interrumpe la circulación del órgano y porque el circulante es la sangre del animal sin que haya sufrido ninguna alteración y que realiza sus cambios gaseosos en el pulmón mismo. Permite, además realizar la perfusión simultánea de varios órganos.

En casi todas nuestras preparaciones hemos utilizado perros, pero también hemos hecho la preparación cardio-pulmonar en gatos. La pieza de operaciones la temperamos a 37º con el objeto que las condiciones en que se encuentre siempre el corazón, los pulmo-

nes y los órganos de perfusión sean lo más fisiológicas posibles. Los animales los hemos anestesiados con cloral-morfina intraperitoneal.

A continuación describo los diferentes tiempos operatorios de la preparación cardio-pulmonar y de algunas de las preparaciones de perfusión de órganos. La base de la técnica de perfusión es dejar incluido en el circuito el órgano que se quiera perfundir no ligando ni la arteria ni la vena que le sirven para su nutrición.

A.—Preparación corazón-pulmón.

A.—Anastomosis por medio de una cánula de Payr de la carótida primitiva con la yugular externa derecha.

1.—Se descubre la carótida primitiva y se ligan sus colaterales.

2.—Se aísla la vena yugular externa y se ligan todas las venas que en ella desembocan.

3.—Se anastomosa por medio de una cánula de Payr la carótida primitiva con la vena yugular externa derecha.

B.—Traqueotomía y establecimiento de respiración artificial.

C.—Abertura del torax en la línea medio esternal y ligadura de todos los vasos que no formen parte del circuito de la preparación.

1.—Mantención de la abertura torácica por medio de erinas.

2.—Aislamiento de la carótida primitiva derecha hasta su origen en la arteria innominada, ligadura de las otras ramas de esta y de la subclavia izquierda.

3.—Se aísla la yugular externa derecha hasta su desembocadura en la cava superior, ligando sus afluentes.

4.—Igual procedimiento con la cava superior hasta su desembocadura en la aurícula derecha.

5.—Ligadura de los acigos.

6.—Colocación de una pinza Kocher en la aorta inmediatamente por debajo del origen de la sub-clavia y al mismo tiempo comprensión de la vena cava inferior. En este momento hay que vigilar el funcionamiento del corazón y especialmente el estado de repleción de sus cavidades, lo que se manifiesta por la distensión del pericardio.

7.—Se secciona el pericardio y si el corazón está muy dilatado se suelta la pinza Kocher de la aorta hasta que vuelva la repleción normal. En caso contrario se suelta la cava inferior y se comprime el abdomen.

8.—Una vez regulada la cantidad de sangre que ha quedado en la preparación se liga la cava inferior.

D.—Separación del esquema del animal.

1.—Después de revisar el circuito para asegurar que no hay hemorragias se secciona el esófago y la tráquea por encima del punto de la traqueotomía y el esófago por encima del diafragma.

2.—Se secciona todas las adherencias que haya entre el animal y la preparación.

3.—Se sumerge la preparación en un recipiente con Ringer a 38°.

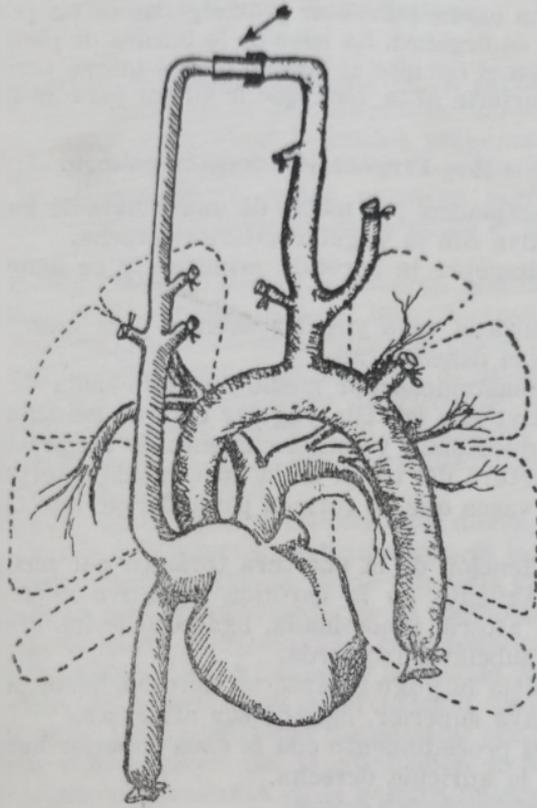


Fig. 1— Esquema de la preparación corazón-pulmón.

El circuito que queda es el siguiente: Ventrículo izquierdo-aorta- desde donde la sangre pasa por el sistema coronario hasta la aurícula derecha y el resto sigue a la arteria innominada-carótida derecha (cánula de Payr)-yugular externa derecha-vena cava superior-aurícula derecha-ventrículo derecho-circulación menor-aurícula izquierda-ventrículo izquierdo.

Con esta técnica hemos tenido funcionando algunas preparaciones hasta cinco horas; el término es de dos a tres horas. No hemos observado perturbaciones en la contracción cardíaca; a pesar que la mecánica circulatoria es tan distinta de la normal.

En general al comenzar a funcionar la preparación el corazón tiene una fuerte taquicardia (alrededor de 250 contracciones por minuto); pero después el ritmo se mantiene en forma regular alrededor de 100 a 120 contracciones por minuto.

Con el objeto de conocer algunas características de la mecánica de nuestra preparación hemos determinado la cantidad de

sangre, la velocidad de la sangre, la presión arterial, la presión venosa y la respuesta del corazón a diferentes estímulos.

En cuatro preparaciones hicimos el estudio de la cantidad de sangre usando, algunas veces, en una misma preparación diferentes métodos: a) haciendo un lavado a la preparación después de haber hecho la extracción de la mayor cantidad posible de sangre. b) practicando un inyección de 20 cc de suero fisiológico después de haber extraído una pequeña muestra de sangre para hacer la determinación por medio del colorímetro. c) hemos hecho rápidamente la extracción de una pequeña cantidad de sangre, la inyección de 20 cc de suero fisiológico y una nueva extracción de sangre; determinando la glicemia de estas muestras se puede calcular la dilución que experimentó la sangre con la inyección de suero y por lo tanto la cantidad total de sangre. Los valores dados por estos diferentes métodos no varían más de un diez por ciento. Hemos calculado que la cantidad de sangre es, más o menos, 0,8 cc. por gramo de corazón.

En la preparación de un perro de 14 kilos, cuyo corazón pesaba 130 grs. la velocidad de la sangre era de 20 a 22 cm. por segundo.

La presión arterial y venosa la hemos tomado por medio del manómetro de Ludwig; para el primer caso lo unimos con la arteria carótida izquierda y para el segundo con la vena sub-clavia derecha. La presión arterial era alrededor de 5 cm. de mercurio y la venosa de 1,5 cm. de mercurio.

En otro experimento hemos dejado un trozo de nervio vago con sus fibras cardíacas y encontrándose la preparación fuera del animal lo hemos excitado registrando la presión arterial; la cual baja de 4 cm. de mercurio a 0,8 cm.

Además hemos hecho la inyección de 1/10 cc. de adrenalina al 1 por 10.000 y la inyección de 1 cc. de una solución de acetilcolina al 1 por 25.000. Los efectos de estas drogas sobre la presión se pueden ver en la gráfica de la fig. N.º 2; la primera flecha indica la inyección de adrenalina y la segunda la de acetilcolina.

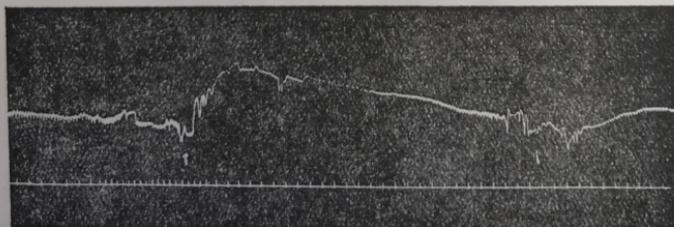


Fig. 2 Ver el texto

En colaboración con el Dr. Luis Hervé hemos hecho el estudio electrocardiográfico de una de las preparaciones.

Después que abrimos el tórax (tiempo C) tomamos un trazado eléctrico colocando un electrodo en la base y otro en la pun-

ta del corazón. El informe del electrocardiograma es el siguiente: Trazado de perro normal, ritmo sinusal.

En el momento de colocar la pinza en la aorta, tiempo C-6 se toma otro trazado observándose fusión de RT; Q aparece grande lo que probablemente se deba a una desviación del tabique inter-ventricular por aumento de presión en el ventrículo izquierdo.

Terminada la preparación; pero antes de aislarla del animal se toma un tercer trazado; donde se aprecia taquicardia ventricular.

Tomamos un cuarto trazado un rato después que la preparación fué llevada al baño temperado. La onda Q que aparecía grande ha desaparecido, porque las presiones de los ventrículos pro-

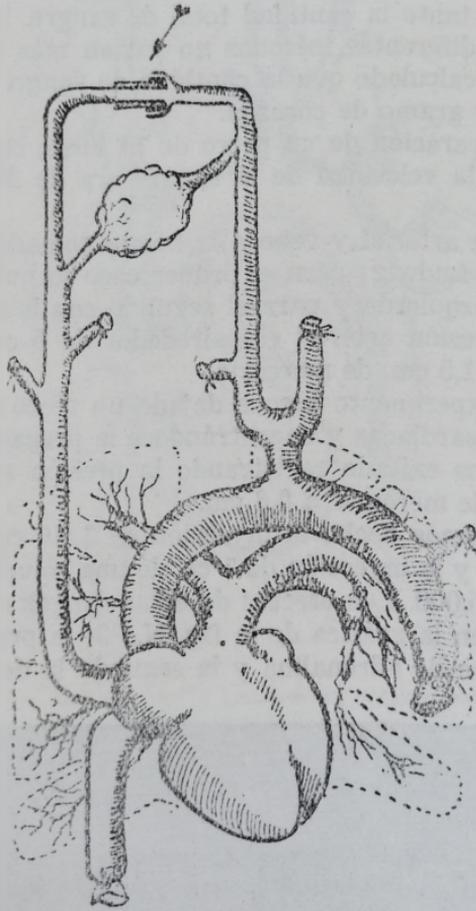


Fig. 3. Esquema de la preparación corazón-pulmón-tiroides.

bablemente se han equilibrado de nuevo, y el tabique ocupa su primitiva situación; la fusión RT continúa y ha reaparecido el ritmo sinusal. De la preparación corazón-pulmón y de sus tiempos operatorios se filmó una película que se exhibió en la sesión del 25 de Junio de 1935 de "La Academia de Biología de la Universidad Católica" y en la sesión del 19 de Julio de 1935 de la "Sociedad Médica".

Sociedad Médica

B.—"Preparación corazón-pulmón-tiroides".

Los tiempos operatorios son iguales a los de la preparación

cardio-pulmonar con ligera modificación: Al aislar la carótida primitiva derecha y ligar sus colaterales **se exceptúa la arteria tiroidea**. Se separa el lóbulo derecho del tiroides de los tejidos vecinos. Se aíslan los vasos venosos que vienen del tiroides y que desembocan en la vena yugular interna; la que se liga por encima de la desembocadura de estos vasos. Se aísla la vena yugular interna hasta su desembocadura en la cava superior ligando sus demás afluentes. Se extirpan las paratiroides que se pueden encontrar en la masa tiroidea en perfusión.

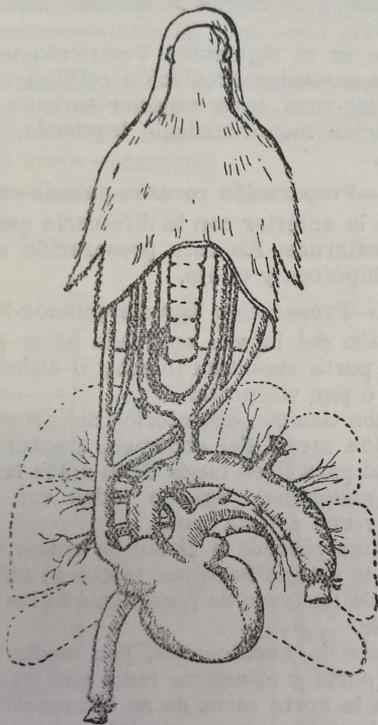


Fig. 4—Esquema de la preparación corazón-pulmón-cabeza aislada.

C.—Preparación corazón-pulmón-tiroides-paratiroides.

Sólo se diferencia de la anterior en que no se extirpan las paratiroides.

D.—Preparación corazón-pulmón-cabeza aislada.

Se aíslan las venas yugulares externas e internas y las arterias carótidas de ambos lados desde el cartílago tiroideo hasta el tórax ligando todas las colaterales. Previa respiración artificial

se abre el tórax y se ligan las arterias subclavias. Se aísla la cava superior ligando sus ramas excepto las cuatro yugulares. Se liga la vena acigos.

Se secciona la cabeza, por medio del ecraseur de Chassaignac, a nivel del cartílago tiroideo y se ligan los vasos que sangran desde la cabeza. Se liga la aorta por debajo de la arteria innominada y lo que la preparación tenga suficiente cantidad de sangre se liga la vena cava inferior.

Se aísla la preparación corazón - pulmón - cabeza de resto del animal. El corazón pulmón se coloca en un recipiente con Ringer a 38° y la cabeza se sostiene más arriba con un soporte.

El circuito es el siguiente: Ventrículo izquierdo-aorta-arteria innominada-carótidas-circulación cefálica-venas yugulares interna y externas-vena cava superior-aurícula derecha-ventrículo derecho-circulación menor-aurícula izquierda. Persiste la circulación coronaria.

E.—Preparación corazón-pulmón-encéfalo.

Es igual a la anterior con la diferencia que es necesario ligar las carótidas externas. En esta preparación solamente se nutre el encéfalo la hipófisis y el ojo.

F.—Preparación corazón-pulmón-hígado.

La perfusión del hígado se puede hacer por vía arteria hepática y vena porta simultáneamente, o aisladamente por la arteria hepática o por vía porta.

Veremos los tiempos operatorios del primer caso:

1).—Incisión media del abdomen, abertura amplia de la cavidad peritoneal para ir en busca de la aorta la que se aísla en toda su porción abdominal, ligando todas sus ramas excepto el tronco celiaco y una arteria renal.

Enseguida se procede a aislar el tronco celiaco y ligar sus ramas excepto la arteria hepática, la que se aísla hasta el hígado.

2).—Se aísla un trozo de porta ligando las ramas que quedan cerca del hígado.

3).—Se hace la anastomosis, por medio de una cánula de Payr, entre la porta y la arteria renal que no se había ligado.

4).—Se liga la aorta cerca de su bifurcación.

5).—Se coloca una pinza arterial en la cava inferior por debajo del hígado.

6).—Se extirpa el resto de las vísceras abdominales.

7).—Respiración artificial.

8).—Abertura del tórax en la línea media y ligadura de la arteria innominada, de la arteria sub-clavia izquierda, de la vena cava superior, de las arterias intercostales y de la vena acigos.

9).—Si la preparación tiene poca sangre, se lleva la que quedó en el tren posterior hacia arriba abriendo la pinza arterial de la cava inferior. Enseguida se reemplaza esta pinza arterial por una ligadura.

10).—Se revisa que no sangre ningún vaso y se procede a separar la preparación del animal, para colocarla en el baño templado.

El circuito que queda es el siguiente: Ventrículo izquierdo-aorta- desde donde parte la sangre sigue por la arteria hepática hasta el hígado y el resto sigue por la arteria renal a la porta hasta el hígado, desde el hígado sigue a las venas supra-hepáticas-cava inferior aurícula derecha-ventrículo derecho-circulación menor-aurícula izquierda. Además persiste la circulación coronaria.

Para hacer la perfusión por vía arteria hepática no es necesario hacer la anastomosis arteria renal vena porta; sino que se ligan estos dos vasos.

Para hacer la tercera forma de perfusión hepática, es decir, la que se hace por vía porta (Fig. 5) no hay más que seguir la técnica descrita más arriba y ligar el tronco celiaco junto con las demás ramas de la aorta abdominal.

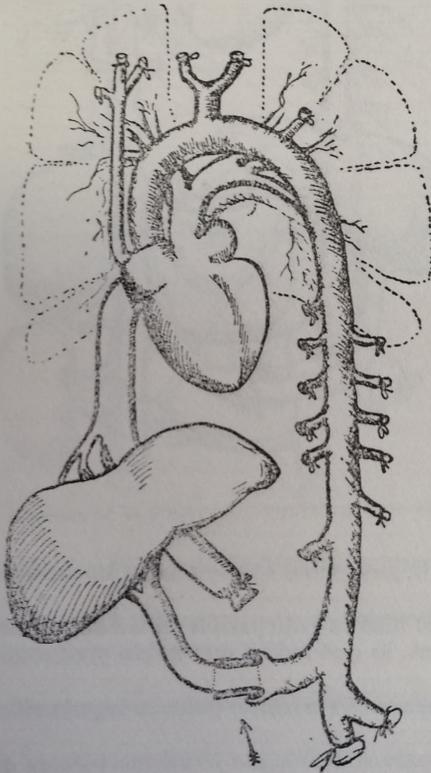


Fig. 5 —Esquema de la preparación corazón-pulmón-hígado.

G.—Preparación corazón-pulmón-hígado-suprarenales.

Sólo se diferencia de la preparación corazón-pulmón-hígado en que no se ligan las arterias ni las venas por donde circula la sangre que nutre las cápsulas supra-renales y en que la vena cava inferior se liga más abajo del sitio de la desembocadura de las venitas que vienen de las supra-renales. Estas preparaciones se caracterizan porque el ritmo es frecuente y las contracciones cardíacas intensas. En una preparación el pulso era de 145 p. mnt.

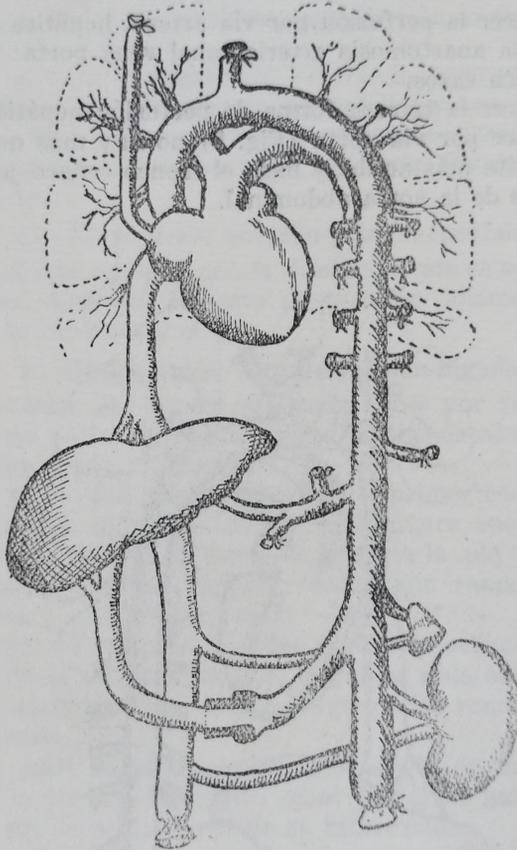


Fig.6 —Esquema de la preparación corazón-pulmón hígado suprarenales-riñones.

y, después que se hizo la extirpación de las supra-renales el pulso bajó a 100 p. mnt. lo que indica que había producción de adrenalina.

H.—Preparación corazón-pulmón-hígado-riñones.

En esta preparación se sigue la misma técnica que en la preparación corazón-pulmón-hígado; pero no se ligan los vasos renales. La anastomosis con la cánula de Payr entre una arteria renal

y la vena porta es reemplazada por la anastomosis entre la aorta y la porta. Como se comprende, la cava inferior se ha de ligar más abajo del sitio donde llega la sangre de los órganos que se perfunden.

En las preparaciones que hemos hecho de este tipo hemos observado secreción de orina y de bilis.

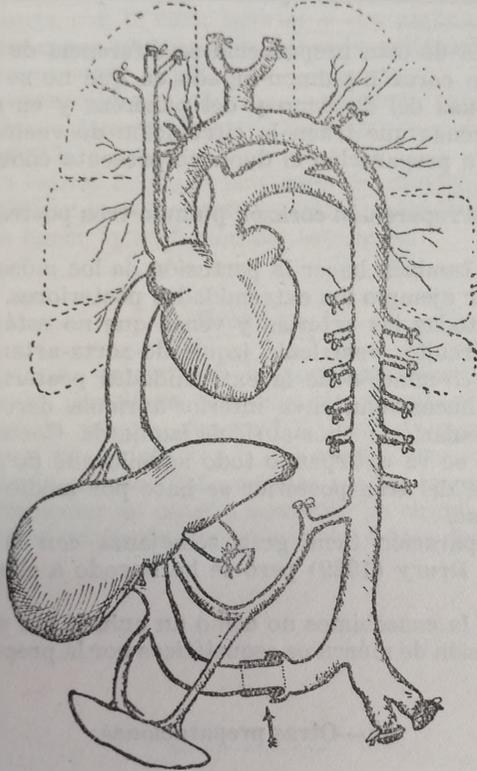


Fig. 7.—Esquema de la preparación corazón-pulmón-Hígado-bazo.

I.—Preparación corazón-pulmón-hígado-suprarenales-riñones.

La técnica de esta preparación es la combinación de las técnicas de las dos preparaciones anteriores.

J.—Preparación corazón-pulmón-hígado-bazo.

Se puede hacer la perfusión simultánea del hígado y del bazo siguiendo la misma técnica descrita para la perfusión hepática con la diferencia que no se liga la arteria ni la vena esplénica y

la anastomosis de la arteria renal con la porta se hace más abajo del sitio de desembocadura de la vena esplénica en la porta.

La circulación de vuelta del bazo se hace, por lo tanto, por la vena esplénica a la porta y desde ahí al hígado; el cual además de la sangre que le llega por esta vía recibe la que va por la arteria hepática y la que pasa por la anastomosis arteria renal-porta.

K.—Preparación corazón-pulmón-hígado-páncreas-duodeno.

La técnica de esta preparación se diferencia de la técnica de la preparación corazón-pulmón-hígado en que no se ligan las arterias nutricias del duodeno y del páncreas y en que se dejan intactas las venas que traen la circulación de vuelta de esos órganos. En esta preparación el duodeno presenta contracciones espontáneas.

L.—Preparación corazón-pulmón-tren posterior.

Se puede también hacer la perfusión de los músculos esqueléticos como por ejemplo las extremidades posteriores. Con este objeto se ligan todas las arterias y venas que no estén comprendidas en el circuito ventrículo izquierdo-aorta-arteria ilíacas-arteria femoral-circulación de la extremidades posteriores-vena femoral-venas ilíacas-vena cava inferior-aurícula derecha-ventrículo derecho-circulación menos-aurícula izquierda. Como en las otras preparaciones se va extirpando todo aquello que no quede irrigado. La sección del tren posterior se hace por medio del *ecraseur* de Chassaignac.

Esta preparación tiene gran semejanza con la preparación *viscerada* de *Drury* (1929) pero se ha llegado a ella por una vía distinta.

Nosotros la concebimos no como un animal sin vísceras; sino como la perfusión de músculos esqueléticos por la preparación corazón-pulmón.

M.—Otras preparaciones.

Nosotros todavía no hemos hecho más tipos de preparaciones; pero creemos que con las que ya hemos descrito podemos afirmar que es posible, siguiendo en general la técnica de las preparaciones anteriores y con algunas pequeñas modificaciones, hacer la perfusión de casi todos los órganos de la economía y la perfusión simultánea de dos o más de ellos. Daremos algunos ejemplos para ser más claros.

En la preparación corazón-pulmón-encéfalo se puede hacer la extirpación del ojo, de la hipófisis y de partes del encéfalo (lóbulos cerebrales, cerebelo, etc.); y perfundir así regiones más limitadas cuyo funcionamiento o relaciones interfuncionales con otras partes se desee estudiar.

Todas las preparaciones que se han descrito con hígado pueden hacerse sin él. La técnica sería la misma que hemos descrito

con algunas diferencias: Si el órgano o los órganos perfundidos tiene su circulación de vuelta por la porta (duodeno, páncreas, bazo, etc.) es necesario hacer una anastomosis, por medio de una cámbula de Payr, de las venas de esos órganos con alguna rama de la cava inferior (vena renal p. ej.), además se puede hacer una unión de la aorta con la cava inferior o con otra rama de ella. Si la circulación de vuelta de los órganos que se perfunden se hace directamente a la cava inferior (riñón, gónodas, etc.) no hay más que unir la aorta con la cava inferior o con alguna rama de ella.

En ambos casos es necesario hacer la extirpación del hígado y ligar las venas supra hepáticas.

En la preparación con páncreas y duodeno se puede hacer la extirpación de cualquier de estos dos órganos y dejar que solamente se perfunda el otro.

Así como hemos hecho la perfusión del duodeno se puede hacer la de cualquier otro trozo de intestino delgado o grueso; además se puede hacer la perfusión del estómago.

Resumen

Se ha descrito un sistema de perfusión que se caracteriza porque la bomba impulsora es el corazón mismo, el líquido nutritivo es la propia sangre, que no ha sufrido ninguna alteración, que circula por vasos intactos y que realiza sus cambios gaseosos en el pulmón mismo. Este método realiza la perfusión de un órgano sin suspender en ningún momento su circulación. Permite, además hacer la perfusión simultánea de varios órganos.

BIBLIOGRAFIA

- Bassani B. (1934).—Archivio de Fisiol. **33**; 541.
- Bassani B. y Foffani G. (1934).—Archivio di Fisiol. **33**; 533.
- Bock y Hering. (1898).—Citado por Meyer-Gottlieb.
- Brukhonenko S. (1929).—J. Physiol. et Path. Gen. **27**; 12.
- Brown G. L. y Feldberg W. (1935).—J. Physiol. **84**; 12 p.
- Cruz-Coke E. (1933).—Rev. Méd y Alimentación. **1**; 9.
- Drury (1929).—Journ. Exp. Méd. **49**; 759. Citado por Petterson.
- Feldberg W. y Gaddum J. H. (1934).—J. Physiol. **81**; 305.
- Fiessinger, Bernard, Herbain y Dermer. (1934).—C. R. Soc. Biol. **116**; 411.
- Fiessinger, Bernard, Cattan y Herbain. (1934).—C. R. Soc. Biol. **116**; 413.
- Fiessinger y Bernard.—(1934).—J. Physiol et Path. Gen. **32**; 395.
- Heymans J. F. y Kochman. (1904).—Arch. Pharmacodyn, et Therap. **33**; 273. Citado por Heymans C.
- Heymans C. (1934).—Roger Binet **5**; 356.
- Heymans C. (1929).—Le sinus carotidien.
- Kibjakow A. W. (1933).—Pflügers Arch. **232**; 432. Citado por Feldberg W. Gaddum J. H.
- Linbergh C. A. (1935).—J. of Exp. Medicine. **62**; 409.
- Loewi O. (1921).—Arch. f. ges. Physiol. **189**; 239. Citado por Rillant.
- Luco Valenzuela J. (1935).—Rev. Méd. de Chile. **63**; 638.
- Luco Valenzuela J. (1935).—Treb. Soc. Biol. Barcelona. **17**; (en prensa).
- Luco Valenzuela J. (1936).—Rev. Méd. y Alimentación. **2**; 90.
- Meyer-Gottlieb (1933).—Experimentelle Pharmakologie.
- Petterson (1934).—Physiol. Review. **14**; 586.
- Pi-Suñer A. (1919).—Treb. Soc. Biol. Barcelona **7**; 311.
- Rijlant P. (1927) C. R. Soc. Biol. **96**; 204.
- Rijlant P. (1931).—Arch. Int. Physiol. **33**; 325.
- Starling E. H. (1927).—Fisiología Humana. **2**; 284.
- Starling E. H. y Vernev E. B. (1925).—Proc. Roy Soc. **97**; 321. Citado por Cruz-Coke.

Segunda Parte

**Algunos aspectos de la regulación
de la glicemia**

CAPITULO I.

GENERALIDADES

Aprovechando la técnica descrita en la primera parte de esta tesis hemos orientado nuestras investigaciones a estudiar algunos aspectos de la regulación de la glicemia.

En la mayoría de los capítulos, los trabajos experimentales de fisiología, son trabajos de análisis; y es lógico que así sea ya que la fisiología como ciencia experimental no data sino de fines del siglo pasado y por mucho que se haya hecho, por mucho que se haya investigado, todavía no se ha realizado el análisis completo de los principales factores que intervienen en la mayoría de los mecanismos fisiológicos.

Sería imposible hacer la síntesis de cualquier mecanismo fisiológico si previamente no conociéramos, por lo menos, los factores fundamentales que intervienen en ese mecanismo, es decir, si previamente no analizáramos estos factores.

El gran número de trabajos de investigación que se han orientado a estudiar el metabolismo de los glúcidos ha permitido conocer casi todos los factores que intervienen en el mecanismo de la regulación de la glicemia; es decir, ya se ha hecho el análisis de estos factores; lo que ha traído como consecuencia—en lo que se refiere a este capítulo—seguir hacia el segundo período, hacia el período sintético. Y así, en la literatura sobre glico-regulación encontramos gran número de trabajos que podríamos llamar de orientación sintética.

Nosotros usando una técnica distinta de la antigua metódica de fisiología, por la cual no extirpamos un órgano para ver que trastornos producen; sino que lo dejamos en el circuito y estudiamos la acción que ejerce, hemos comenzado a analizar uno por uno los factores que intervienen en la glico-regulación; para realizar, enseguida, todas las combinaciones posibles estos factores y llegar así a una síntesis experimental de la glico-regulación

Hemos determinado las variaciones que sigue la glicemia en la preparación cardio-pulmonar, en la preparación corazón-pulmón-tiroides y en la preparación pulmón-hígado practicadas en perros que se anestesiaron a 0,2 grs. de Hidrato de clorar y 0,001 grs. de morfina por kilo de peso en inyección intraperitoneal.

En todas estas preparaciones hay un factor común, el corazón-pulmón, y un factor que puede variar. Conociendo la influencia que este factor común tiene sobre la glicemia podemos conocer la acción que ejerce cada uno de los otros factores. En todas las ocasiones este factor, común, que siempre tendrá que existir, es proporcional con cada uno de los factores variables, porque tanto uno como otro pertenecía a un mismo animal.

Además hemos practicado inyección de insulina a cada una de las preparaciones para estudiar la acción que ejerce sobre la glicemia en nuestras condiciones experimentales.

De una rama arterial colateral, donde la ligadura ha sido reemplazada por una pinza arterial, hemos hecho la extracción de sangre. La recogíamos en un vidrio de reloj e inmediatamente tomábamos 0,1 cc para titular la glucosa con el método de Hagedorn H. C. y Jensen B. N. Siempre realizamos las determinaciones en el mismo día.

Las extracciones de sangre se hacían, la mayoría de las ocasiones, cada cinco minutos.

Los resultados obtenidos de las determinaciones del valor de la glicemia a medida que la preparación funcionaba los hemos colocado en gráficas, cuyas ordenadas representan el tiempo y cuyas abscisas representan la cantidad de glucosa expresada en miligramos por ciento. Todos los gráficos están hechos a igual escala. El número de la curva corresponde al número del experimento.

Los experimentos cuyo funcionamiento cardíaco era deficiente o la perfusión no se efectuaba en buenas condiciones no se protocolizaron.

CAPITULO 2.o

Estudios en la preparación corazón-pulmón

Alrededor de diez minutos después de estar funcionando la preparación hemos practicado cada 5 mnts. las extracciones de sangre par determinar el valor de la glicemia.

Detalle de los experimentos:

Experimento N.o 1: Perro macho de 23 kilos de peso. El corazón pesa 195 grs. El pulso en un comienzo era de 110 por minuto para luego subir y estabilizarse en 130.

Experimento N.o 2: Perro hembra de 17 kilos de peso. El corazón pesa 145 grs. Pulso mantenido de 130 por minuto.

Experimento N.o 3: Perro macho de 20 kilos. El corazón pesa 175 grs. Las extracciones de sangre se hicieron cada tres minutos.

Experimento N.o 4: Perro macho de 18 kilos. Corazón pesa 170 grs. Poco antes de comenzar las determinaciones la preparación recibe una inyección de suero glucosado en la cavidad ventricular izquierda.

Experimento N.o 5: Perro macho de 20 kilos. Corazón pesa 135 grs. Igual que en el experimento anterior se inyecta suero glucosado.

Exp. — Cant. de sangre — Gasto de glucosa por gr. de corazón y por hora.

1	156 cc.	1,2 mgr.
2	116 cc.	1,1 mgr.
3	140 cc.	1,4 mgr.
4	136 cc.	1,3 mgr.
5	108 cc.	0,8 mgr.

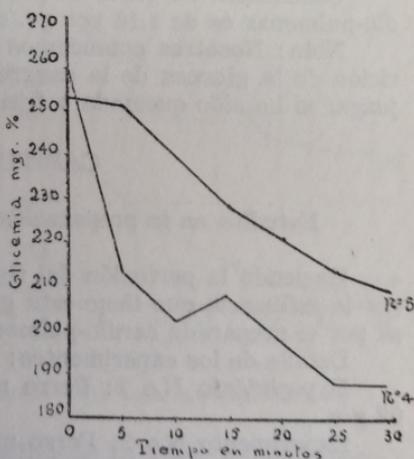
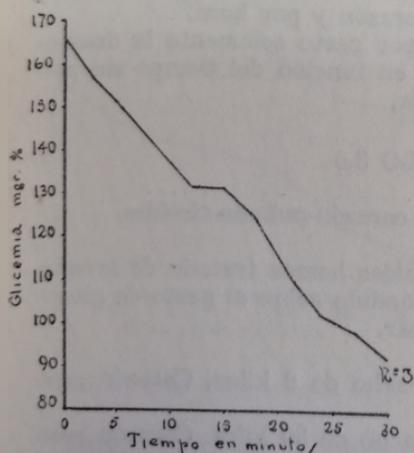
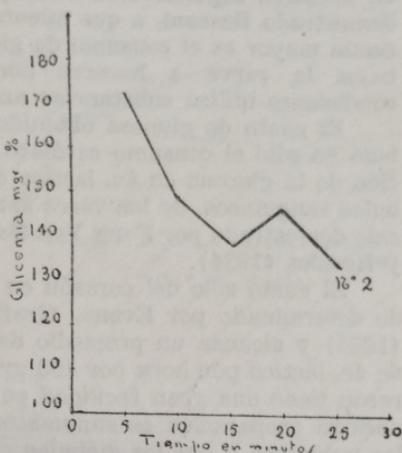
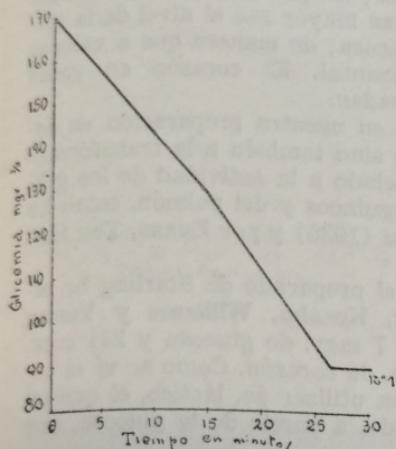


Fig. 1—Curvas de la glicemia en la preparación corazón-pulmón

Discusión.—Del estudio de los protocolos se puede calcular que el gasto de glucosa, en la preparación corazón-pulmón, por gr. de corazón y por hora es alrededor de 1,16 mgr.

Patterson y Starling (1913) encontraron que en el preparado

cardio pulmonar clásico el descenso de la glucosa oscilaba entre 0,8 a 3,8 mgr. de glucosa por gr. de corazón y por hora.

Cruickshank y Startup (1933) fijan entre 5 y 28 mgr. el gasto de glucosa por gr. de corazón y por hora. Las curvas obtenidas por **Bassani** (1934) de la glicemia en el preparado corazón-pulmón de Starling son semejantes a las nuestras, con la diferencia que nuestras glicemias iniciales son en general más altas — debido al cloral morfina que se usó como anéstenico — y que el gasto en nuestros experimentos es mayor; lo que se debe, como lo ha demostrado **Bassani**, a que mientras mayor sea el nivel de la glicemia mayor es el consumo de glucosa; de manera que a valores bajos la curva a hacerse horizontal. El corazón en estas condiciones utiliza substancias azoadas.

El gasto de glucosa obtenido en nuestra preparación es debido no sólo al consumo cardíaco; sino también a la transformación de la glucosa en ác. láctico debido a la actividad de los glóbulos sanguíneos, de los vasos sanguíneos y del pulmón, como ha sido demostrado por **Fong Yen Hsu** (1935) y por **Evans, Yen Hsu y Kosaka** (1934).

El gasto sólo del corazón en el preparado de Starling ha sido determinado por **Evans, Graff, Kosaka, Williams y Young** (1934) y alcanza un promedio de 7 mgr. de glucosa y 234 mgr. de ác. láctico por hora por 100 grs. de corazón. Como se vé el corazón tiene una gran facilidad para utilizar ác. láctico, el que en nuestra preparación es suministrado, a partir de la glucosa, por los pulmones y por los glóbulos.

Conclusión: El gasto de glucosa en nuestra preparación cardio-pulmonar es de 1,16 por gr. corazón y por hora.

Nota: Nosotros entendemos por gasto solamente la desaparición de la glucosa de la sangre en función del tiempo sin juzgar si ha sido quemada o fijada.

CAPITULO 3.º

Estudios en la preparación corazón-pulmón-tiroides.

Haciendo la perfusión del tiroides hemos tratado de investigar la influencia que tiene esta glándula sobre el gasto de glucosa por el preparado cardio-pulmonar.

Detalle de los experimentos:

Experimento N.º 1: Perro macho de 9 kilos. Corazón pesa 62 grs.

Experimento N.º 2: Perro macho de 30 kilos. Corazón pesa 230 grs; tiroides 12 grs. Pulso regular mantenido en 120 por minuto.

Experimento N.º 3: Perro macho de 18 kilos. Corazón pesa 145 grs; tiroides 1,5 grs. Pulso se mantiene alrededor de 150 por minuto.

Experimento N.º 4: Perro macho de 27 kilos. Corazón pesa 165 grs.; tiroides 0,70 grs. Pulso regular, 120 por minuto.

Experimento N.o 5: Perro macho de 22 kilos. Corazón pesa 160 grs; tiroides 0.60 grs. Pulso entre 110 y 120 por minutos.

Experimento N.o 6: Perro macho de 23 kilos. Corazón pesa 172 grs; tiroides 2,70 grs. Pulso entre 120 y 140 por minuto.

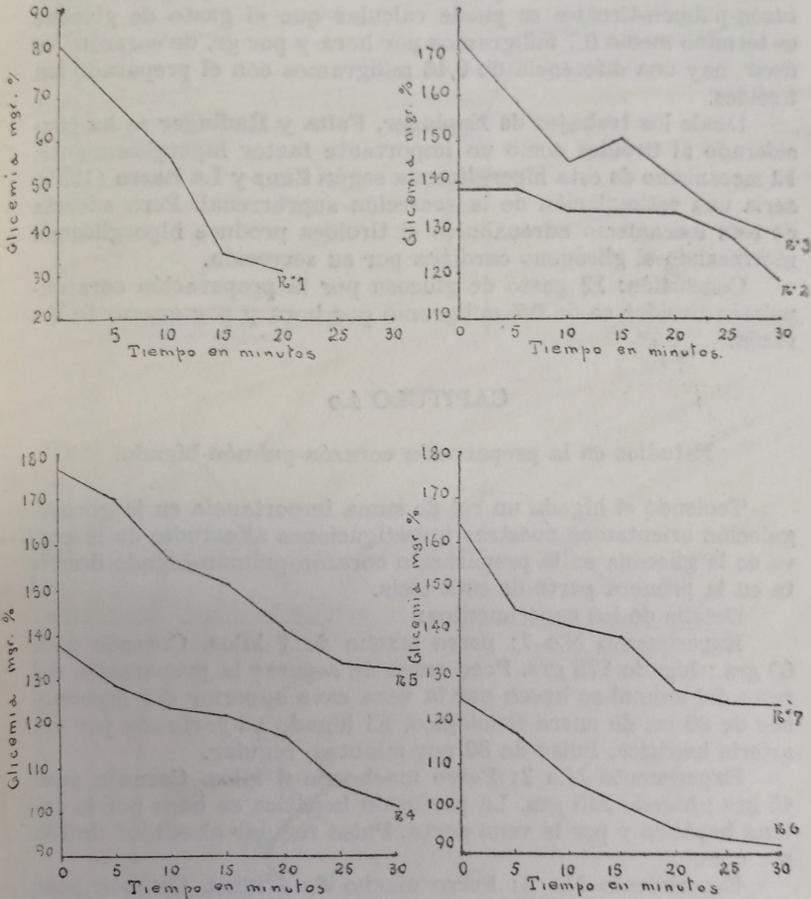


Fig. 2.—Curvas de la glicemia en la preparación corazón-pulmón-tiroides

Experimento N.o 7: Perro macho de 18 kilos. Corazón pesa 160 grs.; tiroides 1,5 grs. Pulso 120 por minuto.

Exp. — Cant. de sangre — Gasto de glucosa por gr. de corazón y por hora.

1	50 cc.	1,2 mgr.
2	184 cc.	0,32 mgr.
3	116 cc.	0,88 mgr.

4	132 cc.	0,55 mgr.
5	128 cc.	0,70 mgr.
6	137 cc.	0,51 mgr.
7	128 cc.	0,60 mgr.

Discusión.—De los experimentos hechos en la preparación corazón-pulmón-tiroides se puede calcular que el gasto de glucosa es término medio 0,7 miligramos por hora y por gr. de corazón; es decir, hay una diferencia de 0,46 miligramos con el preparado sin tiroides.

Desde los trabajos de **Eppinger, Falta y Rudinger** se ha considerado al tiroides como un importante factor hiperglicemiante. El mecanismo de esta hiperglicemia según **Zunz y La Barre** (1931) sería una estimulación de la secreción suprarrenal. Pero además de este mecanismo adrenalínico el tiroides produce hiperglicemia movilizandó el glicógeno cardíaco por su secreción.

Conclusión: El gasto de glucosa por la preparación corazón-pulmón-tiroides es de 0,7 milígramo por hora y por gramo de corazón.

CAPITULO 4.o

Estudios en la preparación corazón-pulmón-hígado.

Teniendo el hígado un rol de suma importancia en la glicoregulación orientamos nuestras investigaciones al estudio de la curva de la glicemia en la preparación corazón-pulmón-hígado descrita en la primera parte de esta tesis.

Detalle de los experimentos:

Experimento N.o 1: perro macho de 7 kilos. Corazón pesa 60 grs.; hígado 175 grs. Poco antes de separar la preparación del resto del animal se hacen por la vena cava superior dos inyecciones de 20 cc. de suero fisiológico. El hígado se perfunde por vía arteria hepática. Pulso de 30 por minutos, regular.

Experimento N.o 2: Perro macho de 6 kilos. Corazón pesa 45 grs.; hígado 215 grs. La perfusión hepática se hace por la arteria hepática y por la vena porta. Pulso regular alrededor de 165 por minuto.

Experimento N.o 3: Perro macho de 4 kilos. Corazón pesa 36 grs.; hígado 132 grs. Perfusión por la arteria hepática. Pulso regular 125 por minuto.

Experimento N.o 4: Perro macho de 3 kilos. Corazón pesa 28 grs. hígado 107 grs. Perfusión por la arteria hepática. El pulso descende paulatinamente en media hora de 120 a 80 por minuto.

Experimento N.o 5: Perro macho de 17 kilos. Corazón pesa 130 grs.; hígado 305 grs. Perfusión por la arteria hepática. Pulso rítmico en 140 por minuto en un comienzo luego 120 por minuto.

Experimento N.o 6: Perro hembra de 4 kilos. Corazón 30 grs.; hígado 200 grs. Perfusión arteria hepática. Pulso regular 60 por minuto.

Experimento N.º 7: Perro hembra de 4,5 kilos. Corazón pesa 47 grs.; hígado 170 grs. Abierta la cavidad abdominal se comprueba un embarazo. Perfusión via arteria hepática. Pulso descendiente desde 150 a 80 por minuto.

Experimento N.º 8: Perro macho de 8 kilos. Corazón pesa

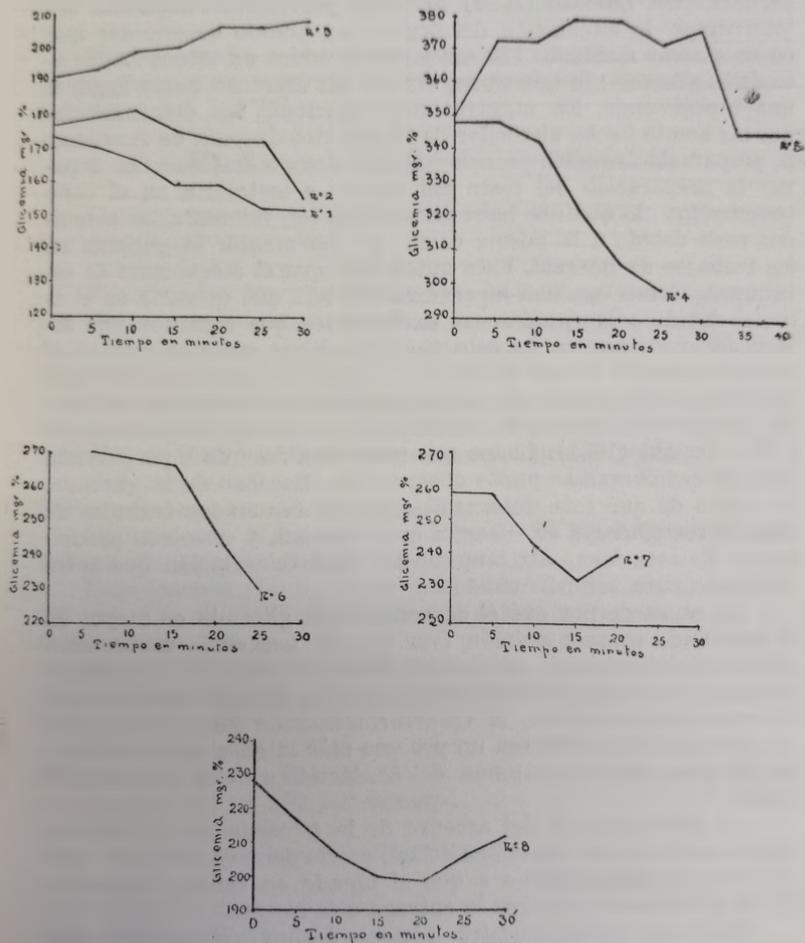


Fig. 3.—Curvas de la glicemia en la preparación corazón-pulmón-hígado

70 grs.; hígado 300 grs. Perfusión arteria hepática. Pulso descendiente desde 140 a 100 por minuto.

Discusión.—Las curvas de la glicemia de nuestra preparación corazón-pulmón-hígado se caracterizan por tener valores elevados y porque casi todas descienden a medida que la preparación funciona.

Las investigaciones de numerosísimos autores, y entre ellos las de **Fiessinger, Bernard, Cattán y Herbain** (1934) demuestran que durante la perfusión del hígado el líquido nutritivo se enriquece de glucosa; este hecho ha sido explicado como una atenuación del funcionamiento hepático debido a las condiciones experimentales. **Bassani** (1934) haciendo perfusiones hepáticas sin interrumpir la circulación del órgano ha podido determinar que en un primer momento (20 mnts.) se produce un intenso aumento de la glicemia; lo que va seguido de un descenso hasta llegar a una hipoglicemia. En nuestras investigaciones las determinaciones las hemos hecho alrededor de 15 minutos después de funcionar la preparación corazón-pulmón-hígado- tiempo empleado en separar la preparación del resto del animal e instalarla en el baño temperado— lo que nos hace pensar que los valores altos obtenidos sean debido a la misma causa que hace subir la glicemia en los trabajos de **Bassani**. Este autor cree que el mecanismo de esta hiperglicemia sea una hiperadrenalinemia que existiría en el animal debido a las numerosas excitaciones que significa una intervención operatoria de este tipo. Nosotros creemos que en el primer momento en que el hígado se priva de las influencias hormonales es incapaz de retener su glucógeno; no tomamos en cuenta los factores nerviosos basándonos en las investigaciones de **J. Mc. Donald** (1931). Luego que pasa esta fase de hiperglicemia en nuestras curvas se puede observar un descenso de la glicemia. La razón de que este descenso no se observe en los trabajos de otros investigadores es —según cree **Bassani**, y nosotros participamos de esta idea— la interrupción de la circulación que sufre el hígado para ser perfundido.

La causa de por qué el descenso de la glicemia es mayor en el preparado corazón-pulmón (ver Fig. 1) que en la preparación corazón-pulmón-hígado puede ser la mayor cantidad de sangre circulante en la preparación con hígado o a que, en nuestras condiciones experimentales, la transformación de glicógeno hepático a glucosa sanguínea sea un proceso más intenso que la fijación de glicógeno hepático a partir del ác. láctico o de la glucosa sanguínea.

La interpretación del ascenso de la glicemia que a veces se observa en nuestras curvas es difícil; puede deberse sólo a las condiciones experimentales o a que el hígado en ciertos momentos fija el glicógeno y en otros lo entrega a la sangre.

Conclusión:—Con nuestra técnica hemos comprobado que la glucosa de la sangre que perfunde el hígado desciende a medida que la perfusión avanza, lo que nos hace pensar, que el hígado aislado es capaz de retener probablemente de aumentar su glicógeno.

CAPITULO 5.o

Insulina y regulación de la glicemia.

Hemos estudiado la acción que tiene la insulina sobre la curva de glicemia de cada una de las preparaciones de los capítulos anteriores.

A.—Insulina en la preparación corazón-pulmón.

Las inyecciones de insulina Schering se hicieron en la cavidad ventricular izquierda.

Detalle de los experimentos:

Experimento N.o 1: Perro macho de 8 kilos. Corazón pesa 78 grs. No se tomó el pulso antes de la inyección de insulina; después de la inyección fué regular, 108 por mnt. Se inyectaron 20 unidades de insulina.

Experimento N.o 2: Perro macho de 7 kilos. Corazón pesa 80 grs. Pulso después de la inyección 115 por mnt. Se inyectó 10 unidades de insulina. La preparación no funciona bien.

Experimento N.o 3: Perro macho de 18 kilos. Corazón pesa 170 grs. Se inyectan 20 unidades de insulina.

Experimento N.o 4: Perro macho de 20 kilos. Corazón pesa 135 grs. Se inyectan 20 unidades de insulina.

Experimento N.o 5: Perro macho de 23 kilos. Corazón pesa 195 grs. El pulso antes y después de inyectar 20 unidades de insulina era de 140 por mnt.

Experimento N.o 6: Perro hembra de 17 kilos. Corazón pesa 145 grs. Después de inyectar 20 unidades de insulina el pulso sube de 136 a 140 por minuto.

Experimento N.o 7: Perro macho de 33 kilos. Corazón pesa 205 grs. Se inyectan 20 unidades de insulina. El pulso después de la inyección era de 160 por minuto.

Exp. — Cant. de sangre — Gasto de glucosa por gr. de corazón y por hora.

1	63 cc.	1,3 mgr.
3	135 cc.	0,72 mgr.
4	108 cc.	0,95 mgr.
5	156 cc.	0,64 mgr.
6	116 cc.	0,44 mgr.
7	164 cc.	0,70 mgr.

B.—Insulina en la preparación corazón-pulmón-tiroides.

Las inyecciones de insulina se practicaron en la cavidad del ventrículo izquierdo.

Detalle de los experimentos:

Experimento N.º 1: Perro macho de 30 kilos. Corazón 230 grs.; tiroides 12 grs. Después de inyectar 20 unidades de insulina Schering el pulso de 120 sube a 140 por minuto.

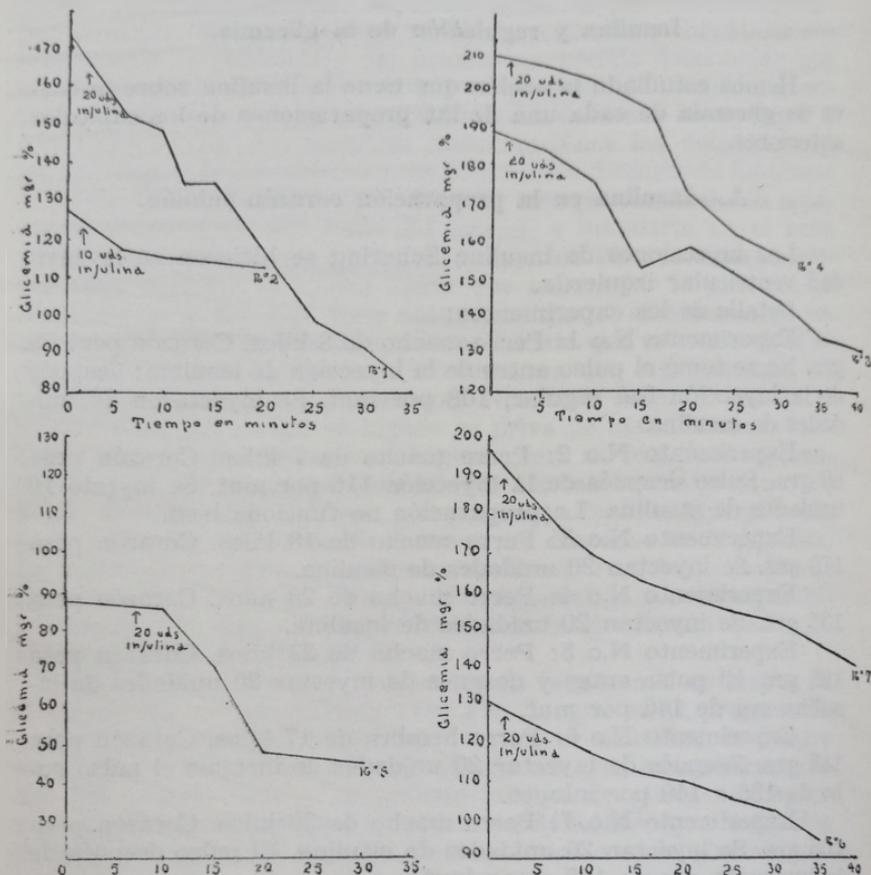


Fig. 4.—Curvas de glicemia de la prep. corazón-pulmón con insulina, La flecha indica el momento de la inyección.

Experimento N.º 2: Perro macho de 18 kilos. Corazón pesa 145 grs.; tiroides 1,5 grs. Después de inyectar 20 unidades de insulina (Instituto Bacteriológico de Chile). El pulso se mantiene igual alrededor de 150 por minuto.

Experimento N.º 3: Perro macho de 18 kilos. Corazón pesa 160 grs.; tiroides 1,5 grs. Más o menos 45 minutos antes de inyectar 20 unidades de insulina Schering se inyectó 0,3 cc. de adrenalina para estimular el corazón. El pulso después de la administración de insulina sube de 120 a 150 por minuto.

Experimento N.º 4: Perro macho de 27 kilos. Corazón pesa 165 grs.; tiroides 0,7 grs. Antes y después de inyectar 20 unidades de insulina del Instituto Bacteriológico de Chile el pulso era de 120 por minuto.

Experimento N.º 5: Perro macho de 22 kilos. Corazón pesa 160 grs.; tiroides 0/60 grs. Después de inyectar 20 unidades de insulina Schering el pulso sube de 115 a 127 por minuto.

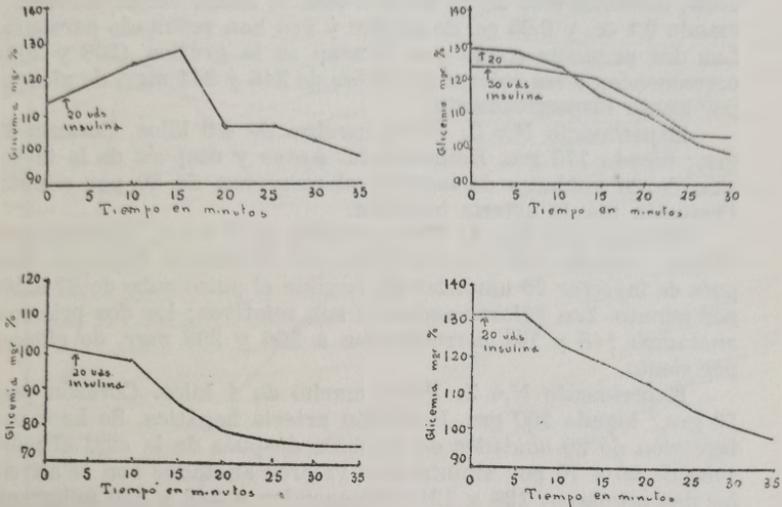


Fig. 5.—Curvas de glicemia de la prep. corazón-pulmón-tiroides con insulina. La flecha indica el momento de la inyección.

Exp. — Cant. de sangre — Gasto de glucosa por gr. de corazón y por hora.

1	184 cc.	0,30 mgr.
2	116 cc.	0,45 mgr.
3	128 cc.	0,32 mgr.
4	132 cc.	0,45 mgr.
5	128 cc.	0,48 mgr.

C.—Insulina en la preparación corazón-pulmón-hígado.

Más o menos 40 minutos después de estar funcionando la preparación corazón-pulmón-hígado se hicieron inyecciones intra-aórticas de insulina Schering.

Detalle de los experimentos:

Experimento N.º 1: Perro macho de 6 kilos. Corazón pesa 45 grs.; hígado 215 grs. Perfusión por la arteria hepática y por la vena porta. Después de inyectar 18 unidades de insulina el pulso sube de 160 a 185 por mnt.

Experimento N.º 2: Perro macho de 17 kilos. Corazón pesa 130 grs.; hígado 305 grs. Perfusión arteria hepática. Antes y después de la inyección de 20 unidades de insulina el pulso se mantiene en 120 por minuto. La curva de la glicemia no ha sido hecha sobre los valores absolutos; sino que sobre valores relativos;

debido que los reactivos del método Hagedorn-Jensen estaban preparados para titular glicemia inferiores a 385 mgr. % y como el ascenso de la glicemia era mayor nos vimos obligados a tomar sólo la mitad de la cantidad de sangre indicada por el método, es decir, tomamos 0,05 cc. de sangre. Hemos hecho varias curvas tomando 0,1 cc. y 0,05 cc. de sangre y nos han resultado paralelas. Las dos primeras cifras que figuran en la gráfica (208 y 202) corresponden a los valores absolutos de 346 y 344 mgr. de glucosa por ciento respectivamente.

Experimento N.o 3: Perro hembra de 4,5 kilos. Corazón 47 grs.; hígado 170 grs. Embarazada. Antes y después de la inyección de 20 unidades de insulina el pulso era de 80 por minuto. Perfusión por la arteria hepática.

Experimento N.o 4: Perro macho de 3 kilos. Corazón pesa 28 grs.; hígado 107 grs. Perfusión por la arteria hepática. Después de inyectar 20 unidades de insulina el pulso sube de 80 a 100 por minuto. Los valores anotados son relativos; los dos primeros anotados: 148 y 141 corresponden a 306 y 298 mgr. de glucosa por ciento.

Experimento N.o 5: Perro macho de 4 kilos. Corazón pesa 30 grs.; hígado 200 grs. Perfusión arteria hepática. Se hace una inyección de 20 unidades de insulina, después de la cual el pulso sube de 60 a 70 por minuto. Los valores anotados son relativos, los dos primeros: 129 y 124 corresponden a 243 y 230 miligramo de glucosa por ciento.

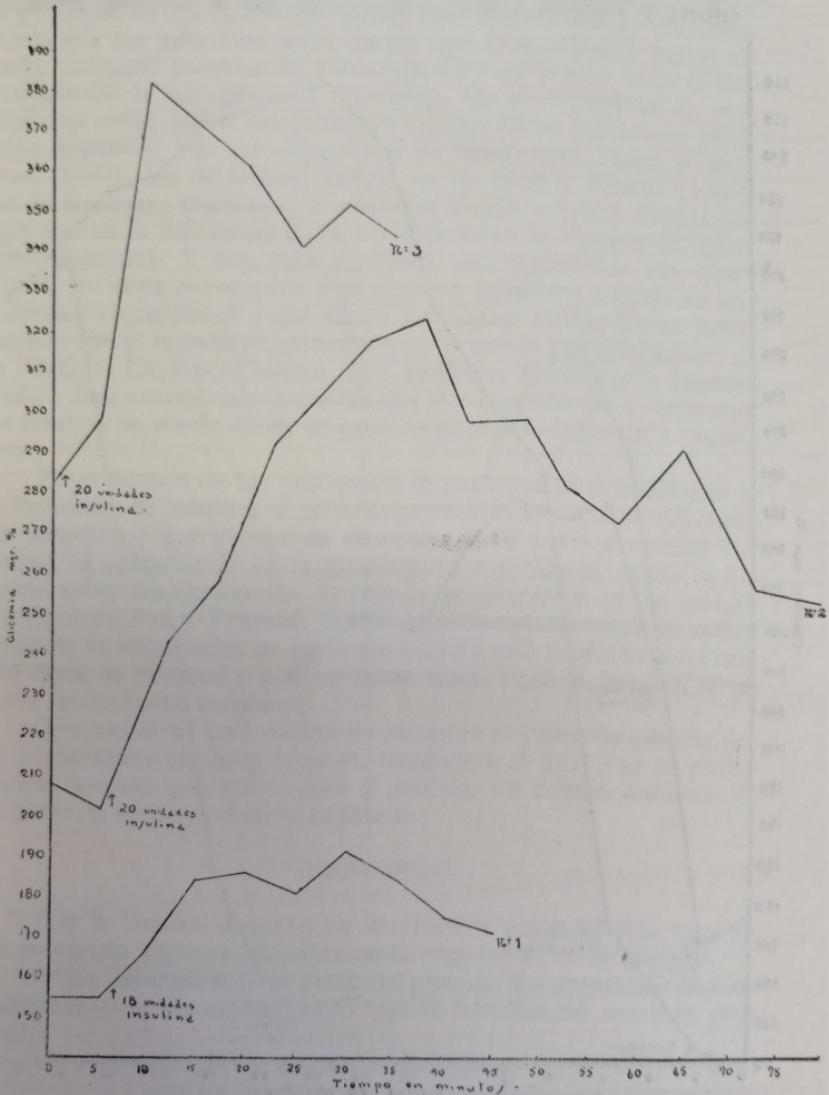
Experimento N.o 7: Perro macho de 8 kilos. Corazón pesa 70 grs.; hígado 320 grs. Perfusión vía hepática. Se hacen dos inyecciones de insulina con 10 mnts. de diferencia, la primera de 6 unidades y la segunda de 20 unidades. El pulso no varía con la inyección de insulina siendo de 100 por minuto. Los valores anotados son relativos; los dos primeros; 110 y 113 corresponden a 206 y 213 respectivamente.

Discusión.—Haremos una breve discusión de la acción que la insulina ha tenido sobre la glicemia de cada una de las preparaciones y un intento de interpretación sobre la acción que tiene en la glico-regulación.

En la preparación corazón-pulmón la insulina hace que el gasto de glucosa sea de 0,36 mgr. por gr. de corazón y por hora menos que en el preparado sin inyección de insulina. La interpretación de esta pequeña disminución es difícil y para hacerla se necesitaría un mayor número de experimentos. Nosotros por ahora sólo podemos afirmar, que en nuestros experimentos, la insulina no aumenta el gasto de glucosa en el preparado corazón-pulmón.

En la preparación corazón-pulmón-tiroides la insulina hace que el gasto de glucosa sea sólo de 0,40 mgr. por gr. de corazón y por hora. Nosotros creemos que esta disminución del gasto de glucosa se debe a que la insulina, como lo ha demostrado C. E. Raia (1929), estimula el funcionamiento de la glándula tiroides, lo que hace que se movilice mayor cantidad de glicógeno cardíaco.

co y habiendo una continua entrada de glucosa a la sangre, la glicemia tendrá que descender más lentamente.



En la preparación corazón-pulmón-hígado la insulina produce un intenso y rápido aumento de la glicemia (ver Figs. 6 y 7). La causa de esta hiperglicemia se debe, según nuestra idea, a una intensa movilización del glicógeno hepático por la llegada de insulina. Con el estudio de las curvas podemos observar que la reacción hiperglicémica es, más o menos, proporcional a la dosis

de insulina. Las conclusiones obtenidas por numerosísimos investigadores están de acuerdo con nuestros resultados. Así Rathery, Gibert y Laurent (1930) demuestran que la insulina asociada o

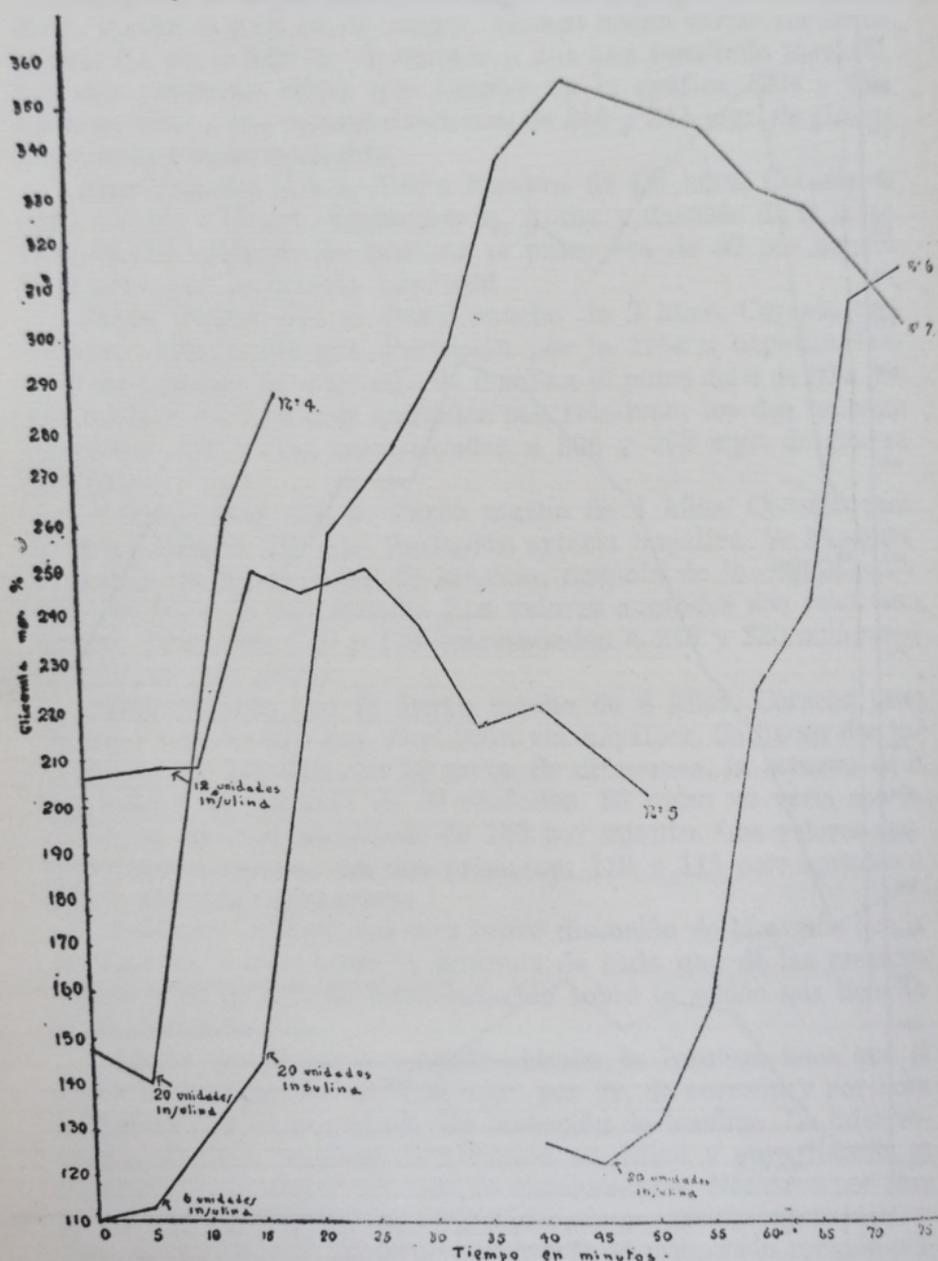


Fig. 7.—Curvas de glicemia de la prep. corazón-pulmón-hígado con insulina. Las flechas indican el momento de la inyección.

no a la glucosa produce un instantánea baja del glicógeno hepático. Nielsen (1931) perfundiendo hígados de perro con sangre desfibrinada encuentra que la insulina hace disminuir el glicógeno hepático. Esta acción de la insulina sobre el glicógeno hepático no se debe a la acción de las suprarrenales porque Daoud y Gohar (1933) han encontrado que persiste después de la extirpación de las suprarrenales. Abrami, Fontaine, Hesse y Laurent

(1934) han determinado que la insulina hace disminuir el glicógeno hepático y aumenta los lípidos.

La influencia que la insulina tendría sobre la glico-regulación es, a nuestro modo de ver, movilizar el glicógeno hepático y fijar el glicógeno en los músculos; pero como la cantidad de glicógeno fijada por los músculos sería mayor que la movilizada por el hígado, utilizaría también la glucosa sanguínea y este sería el mecanismo de la hipoglicemia insulínica. En confirmación de esta hipótesis están todos los trabajos citados sobre insulina y glicógeno hepático; las investigaciones de **Markowitz, Mann y Bollman** (1929), las de **Debois** (1930), las de **Hoet y Ernoul** (1930), las de **Houssay, Dambrosi, Fernández, Foglia y Leloir** (1934) que demuestran la influencia de la insulina sobre la fijación del glicógeno muscular. Y con esta hipótesis nos explicamos que **Usellé** (1929) no haya encontrado hipoglicemia insulínica cuando no hay músculos esqueléticos y que **Mann y Bollman** (1933) hayan determinado que el hígado no interviene en la acción hipoglicemiante de la insulina. La hiperglicemia, que **Rathery, Kourilsky y Laurent** (1930) han encontrado inmediatamente después de la inyección de insulina se puede deber al paso de glicógeno hepático a muscular.

En la lectura de los protocolos se puede notar que después de la inyección de insulina el pulso experimenta en algunas ocasiones un aumento y que nunca un descenso. Este ascenso es más frecuente (4 casos de 7) en la preparación con hígado, donde la glicemia sube. La explicación de esto la encontramos en las investigaciones de **Pal y Prasard** (1935) que demuestran que la acción vagal de la insulina no se presenta cuando está asociado con grandes dosis de glucosa y que en estas condiciones la insulina es un buen estimulante cardíaco.

Conclusiones: La insulina no aumenta el gasto de glucosa por la preparación cardio-pulmonar, disminuye el gasto en la preparación corazón-pulmón-tiroides y produce un intenso aumento de la glicemia en la perfusión hepática.

RESUMEN

Con la técnica descrita en la primera parte de esta tesis se ha estudiado algunos aspectos de la regulación de la glicemia.

Se ha determinado el gasto de glucosa del preparado cardio-pulmonar y se ha comprobado que la insulina no aumenta este gasto.

La perfusión de la glándula tiroides por este sistema hace disminuir el gasto de glucosa por la preparación cardio-pulmonar y la administración de insulina a la preparación con tiroides intensifica esta disminución.

La perfusión de hígado hace que la glucosa de la sangre circulante sea alta y experimente un descenso a medida que la preparación funciona. La insulina en la perfusión del hígado hace subir intensamente el valor de la glicemia.

BIBLIOGRAFIA

- Abrami, Fontaine, Wallich, Hesse y Laurent.** (1934).—C. R. Soc. Biol. 116; 512.
- Bassani B.** (1934).—Arch. di Fisiol. 33; 157.
- Bassani B.** (1934).—Arch. di Fisiol. 33; 390.
- Cruikshank y Startup.** (1934).—Journal of Physiol. 77; 365.
- Daoud K. y Gohar H. F.** (1934).—Journal of Physiol. 80; 314.
- Debois** (1930).—C. R. Soc. Biol. 103; 546.
- Donald Mc. J.** (1931).—Amer. J. Physiol. 98; 605.
- Evans, Yens Hsu, y Kosaka.** (1934).—Journal of Physiol. 82; 41.
- Evans, Graff, Kosaka, Williams, Young, Mackenzie, Murphy y Vacek.** (1934) Journal of Physiol. 80; 21.
- Fong Yen Hsu.** (1935).— Journal of Physiol. 84; 173.
- Fiessinger, Bernard y Cattán.** (1934).—C. R. Soc. Biol. 116; 41.
- Hagedorn H. C. y Jensen B. N.** (1923).—Bioch. Zeits. 135; 46.
Citado por Pincussen.
- Hoet y Ernould.** (1930).—C. R. Soc. Biol. 107; 921.
- Houssay B., Dambrosi, Fernández, Foglia y Leloir.** (1934).—Bolet. Academia Méd. Buenos Aires.
- Lipschütz A.** (1934).—Rev. Méd. Chile. 62; 201.
- Mann F. y Bollman J.** (1933).—Amer. J. Physiol. 103; 45.
- Markowitz, Mann y Bollman.** (1928).—Amer. J. Physiol. 87; 566.
- Nielsen A.** (1931).—Biochen. Z. 230; 259.
- Pal y Prasard.** (1935).—Journal of Physiol. 83; 285.
- Petterson y Starling.** (1913).—Journal of Physiol. 47; 137. Citado por Evans.
- Pincussen L.** (1929).—Micrométodos. Traducción de la 4.a edición alemana por Jaime Pi-Suñer. Salvat, Barcelona.
- Raia C. E.** (1929).—Skand. Arch. Phys. 58; 8.
- Rathery, Gibert y Laurent.** (1930).—C. R. Soc. Biol. 104; 652.
- Rathery, Kourilsky y Laurent.** (1930).—C. R. Soc. Biol. 103; 563.
- Uselli F.** (1929).—Arch. Ital. Biol. 81. 124.
- Zunz y La Barre.** (1931).—C. R. Soc. Biol. 108; 225.

RESUME

Un nouveau Système de Perfusion par la Préparation Cardio-pulmonaire.

On décrit un système de perfusion qui se caractérise par le fait que la pompe foulante est le coeur lui-même, le liquide nourricier, le sang lui-même, sans aucune altération, circulant dans des vaisseaux intacts, et réalisant ses échanges gazeux au poumon lui-même. Cette méthode permet de perfuser un organe sans suspendre en aucun moment sa circulation. Elle permet aussi la perfusion simultanée de plusieurs organes.

Quelques aspects de la Régulation de la Glycémie.

Suivant la technique décrite ci-dessus, on a étudié quelques aspects de la régulation de la glycémie.

On a déterminé la dépense de sucre de la préparation cardio-pulmonaire (Fig. 1.) et on a observé que l'insuline ne l'augmente pas (Fig. 4). La perfusion de la glande thyroïde par ce système fait diminuer la dépense de sucre par la préparation cardio-pulmonaire (Fig. 2); cette diminution s'intensifie, si on administre de l'insuline dans ces conditions (Fig. 5).

La perfusion du foie donne une glycémie élevée, qui baisse néanmoins au cours du fonctionnement de la préparation (Fig. 3). L'insuline, dans ces conditions, élève intensément la glycémie (Fig. 6 y 7).

NOTE.—Nous entendons par dépense de sucre, simplement la disparition de sucre du sang circulant, en fonction du temps.

SUMMARY

“A new System of Perfusion by the Heart-Lung Preparation”.

A system of perfusion is described in which the moving impulse is the heart itself, the nutritive fluid being the blood (which has not undergone any change), which circulates by vessels that are intact and which makes its gaseous changes in the lung itself.

In the method described here, the perfusion of an organ is accomplished without suspending for one moment the circulation of the blood, and allows, in addition, the perfusion of various organs simultaneously.

Some aspects in the Blood Sugar Regulation.

In the method described above, some aspects of the blood sugar regulation have been observed.

The consumption of sugar by the heart lung preparation has been determined (Fig. 1) and has proved that insulin does not augment this consumption (Fig. 4).

The perfusion of the thyroid gland, by this system, diminishes the consumption of sugar by the heart-lung preparation (Fig. 2) and the administration of insulin to this preparation intensifies the decrease (Fig. 5).

The perfusion of the liver causes the sugar of the circulating blood to be high and undergoes a decrease when the preparation

functions (Fig. 3). Insulin in the perfusion of the liver causes an intense augmentation of the blood sugar (Fig. 6 y 7).

NOTE.—We understand by consumption of sugar only the disappearance of the sugar from the circulating blood in function of time.