

grösserer Menge ausgeschieden werden muss, sinkt die Harnstoffkonzentration und umgekehrt, wenn der Organismus über wenig Wasser verfügt. Nur wenn Wasser im Überfluss vorhanden ist, kann er sich schnell von den Belastungen frei machen, ohne dass gleichzeitig die Konzentration der anderen Substanzen abzunehmen braucht. Die Salzausscheidung ist vor allem verantwortlich für die minimalste Urinmenge, die notwendig ist. Man weist auf die Dissoziation der Cl und Na Ausscheidungen hin, die in gewissen pathologischen Fällen auftreten kann und gibt eine eventuelle Erklärung.

RÉSUMÉ

On étudie les éliminations de Cl Na et d'urée chez des sujets normaux en restriction de liquides et en administration excessive, ainsi que leurs modifications par surcharges d'urée et de chlorure de sodium. On voit que la concentration de l'urine par le rein a une limite osmotique et que la concentration d'urée et de chlorures ne peut atteindre son maximum indépendamment, sinon qu'il existe un rapport réciproque inverse; donc dans le besoin de suréliminer du chlore, la concentration de l'urée baisse et viceversa, lorsque l'organisme dispose de peu d'eau; seulement lorsqu'elle dispose d'eau en excès elle peut se délivrer rapidement des surcharges sans que la concentration des autres substances doive descendre inversement. Ce qui détermine la quantité moindre d'urine nécessaire est surtout l'élimination saline. On signale la dissociation dans les éliminations de Cl et Na, qui peut s'accentuer dans certains cas pathologiques, et leur possible signifié.

LA DIABETES ALOXANICA EN EL PERRO

(Décima comunicación.)

La acción de la Aloxana inyectada durante la exclusión circulatoria del páncreas.

F. GRANDE COVIÁN y J. C. DE OYA

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid. Director:
Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Nuestras observaciones anteriores acerca de la rápida inactivación de la Aloxana en contacto con la sangre y los tejidos (GRANDE y OYA, 1945; OYA y GRANDE, 1946), indican, según señalamos oportunamente, que la acción de esta sustancia en el organismo debe realizarse con una gran rapidez. Dicha acción debe verificarse, en efecto, en el curso de los pocos minutos

durante los que la Aloxana conserva su actividad, puesto que las referidas experiencias han demostrado que los productos de transformación de la misma, al menos de los que se producen por su contacto con la sangre, son inactivos.

Estas observaciones hacen suponer que si se evita el contacto de la sangre cargada de Aloxana (por inyección de esta sustancia) con un órgano determinado durante un período de tiempo suficiente para la inactivación de dicha sustancia, se habrá evitado también la acción de la Aloxana sobre el órgano en cuestión. De este modo será posible eliminar la participación de dicho órgano en la acción de la Aloxana.

En este aspecto deben citarse aquí las experiencias de GOMORI y GOLDNER (1945), quienes, partiendo de otras observaciones, demostraron que la inyección de Aloxana en perros cuyos vasos pancreáticos se mantenían pinzados desde antes de la inyección y durante un período de uno a seis minutos después del fin de la misma, no va seguida de la producción de las lesiones de los islotes que dichos autores han estudiado en los animales aloxánicos.

Estos hechos, unidos a nuestra observación de la ineficacia de la inyección directa de Aloxana en las arterias pancreáticas (GRANDE, OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN, 1946) nos han llevado a estudiar el efecto de dicha sustancia en animales con la circulación pancreática interrumpida durante la inyección, manteniendo la interrupción durante un período de tiempo suficiente para asegurar la inactivación de la droga.

Con estas experiencias pretendemos averiguar si la acción de la Aloxana sobre el páncreas, que, según nuestras anteriores observaciones, no es suficiente para producir por sí sola el desarrollo de la diabetes aloxánica, es o no indispensable para que dicho cuadro diabético se establezca.

METÓDICA.

Las experiencias han sido realizadas con los métodos habituales ya descritos en comunicaciones anteriores. La exclusión circulatoria del páncreas se llevó a cabo colocando pinzas hemostáticas provistas de goma en las dos arterias pancreaticoduodenales y en los pequeños vasos que nutren la cola. Para mayor seguridad, se colocó un clamp en el duodeno para evitar todo posible paso de sangre del intestino al páncreas, y otro fué colocado en la región pilórica comprimiendo toda la zona de la curvatura mayor en contacto con el páncreas. De este modo hemos realizado un aislamiento circulatorio del páncreas, que consideramos prácticamente completo.

La operación se realizó bajo anestesia local de la pared abdominal con novocaína sin adrenalina, y con las precauciones asépticas habituales. Se hizo una experiencia testigo ligando los vasos pancreáticos sin inyectar Aloxana. En

todos los casos los animales soportan la operación sin ninguna complicación, y sólo un animal murió con edema agudo de pulmón, al recibir la inyección de 100 mg. de Aloxana por kilogramo de peso.

Antes y después de la inyección se tomaron muestras de sangre en la forma acostumbrada, para estudiar el efecto glicémico. Cuando el estado del animal lo permitió, se practicaron también pruebas de sobrecarga de glicosa. La cifra de urea en sangre fué determinada asimismo.

El pinzamiento se practicó inmediatamente antes de la inyección de la Aloxana (solución recién preparada al 3 por 100 en suero fisiológico), y se prolongó diez minutos después de haber terminado la inyección.

RESULTADOS.

La tabla I recoge los resultados obtenidos en 7 perros inyectados en la forma descrita. En uno de los animales la dosis fué de 100 mg. de Aloxana por kilogramo; otros 3 perros recibieron 80 mg. por kilogramo, y los 3 restantes 60 miligramos por kilogramo.

En todos los animales se observó una respuesta glicémica inicial con la fase hiperglicémica más o menos acentuada, y en los cuatro animales en los que se hicieron tomas de sangre continuadas, se observa una fase de descenso glicémico, e incluso de verdadera hipoglicemia en algunos casos.

La glicemia de ayuno, a las cuarenta y ocho horas, en estos animales parece indicar que nin-

TABLA I.—Efecto sobre la glicemia de la inyección de Aloxana, durante la exclusión circulatoria del páncreas.

| GLICEMIAS: MILIGRAMOS POR 100 C. C. | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|
| Exp. número | Perro número | Aloxana Mg. Kg. | Antes Aloxana | Después Aloxana: horas | | | | | | | | | | | |
| | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 24 | 48 |
| 416 | 234 | 100 | 117 | 187 | 117 | 87 | 87 | 53 | 43 | 33 | 13 | 20 | 37 | 77 | 127 |
| 414 | 232 | 80 | 100 | 117 | 97 | — | — | — | — | — | — | — | — | 127 | 147 |
| 419 | 235 | 80 | 77 | 140 | 80 | 57 | 67 | 63 | 60 | 63 | 67 | 60 | 60 | 63 | 93 |
| 420 | 236 | 80 | 67 | 93 | 67 | 77 | 50 | 50 | 33 | 33 | 30 | 30 | — | 83 | 100 |
| 422 | 237 | 60 | 83 | 127 | 80 | 73 | 60 | 63 | 80 | 77 | 60 | 83 | 80 | 97 | 90 |
| 426 | 241 | 60 | 80 | 100 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 85 | 90 |
| 427 | 242 | 60 | 80 | 103 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 80 | 75 |

TABLA II.—Glicemia de ayunas, en los días siguientes a la inyección de Aloxana, en los perros de la tabla I. Glicemias: miligramos por 100 c. c.

| Exp. número | Perro número | DIAS DESPUES DE LA ALOXANA | | | | | | | Muerte (días) |
|----------------|-----------------|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|------------------|
| | | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 10 | |
| 416 | 234 | 163 | — | 177 | 187 | 217 | — | — | 7 |
| 414 | 232 | 193 | 130 | — | — | — | — | — | 4 |
| 419 | 235 | 107 | 87 | — | 130 | — | — | — | 7 |
| 420 | 236 | 100 | 97 | — | 190 | — | — | — | 6 |
| 422 | 237 | 130 | — | 133 | — | — | — | — | 6 |
| 426 | 241 | 90 | — | 100 | 93 | 110 | 133 | — | 8 |
| 427 | 242 | 75 | — | 80 | 100 | 73 | 80 | 60 | 17 |

Las cifras de la última columna significan días transcurridos desde la inyección hasta la muerte del animal.

TABLA III.—Urea en la sangre de los perros tratados con Aloxana durante la exclusión circulatoria del páncreas (ver tabla I). Cifras en miligramos por 100 c. c.

| Exp. número | Perro número | Aloxana Mg. Kg. | Antes Aloxana | DIAS DESPUES DE LA INYECCION | | | | | | |
|----------------|-----------------|--------------------|------------------|------------------------------|-------|-----|-------|-----|-----|----------|
| | | | | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 10 |
| 416 | 234 | 100 | — | — | — | — | 600 | — | — | (7) |
| 414 | 232 | 80 | — | — | 1.500 | — | — | — | — | (4) |
| 419 | 235 | 80 | — | 464 | 720 | — | 960 | — | — | (7) |
| 420 | 236 | 80 | — | 560 | 768 | — | 1.024 | — | — | (6) |
| 422 | 237 | 60 | 24 | 220 | — | 770 | — | — | — | (6) |
| 426 | 241 | 60 | 36 | 456 | — | 616 | 656 | 800 | 880 | (8) |
| 427 | 242 | 60 | 44 | 164 | — | 352 | 424 | 496 | 480 | 576 (17) |

Las cifras entre paréntesis indican el día de la muerte del animal, después de la inyección de Aloxana.

guno de ellos ha sido diabético, con excepción del número 232, que ha recibido 80 mg. por kilogramo.

Sin embargo, el curso ulterior de estos animales demuestra, como puede verse en la tabla II, una tendencia a la elevación de las cifras de glicemia de ayuno, que en general se va haciendo más marcada conforme se aproxima la

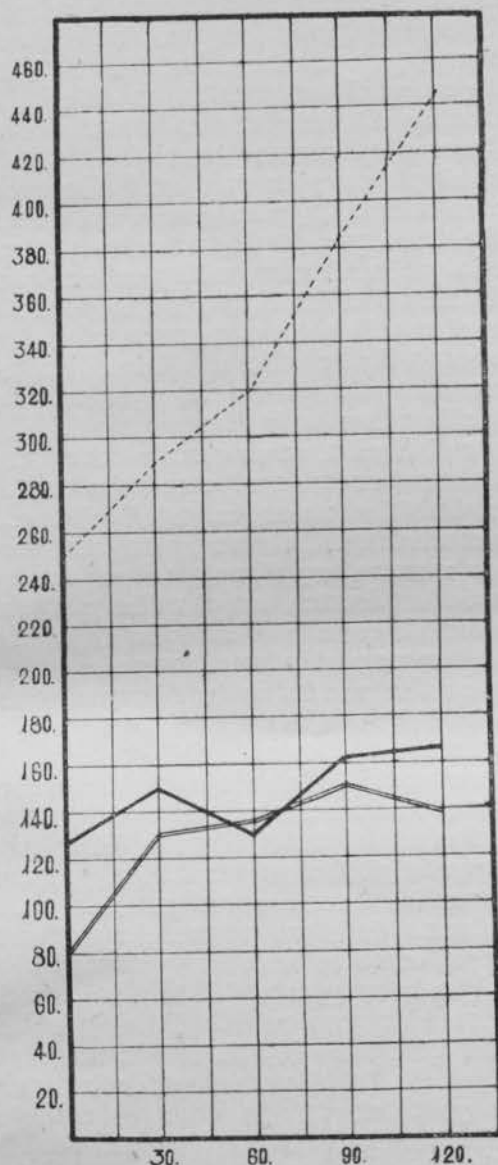


Fig. 1.—Pruebas de sobrecarga en el perro 234, inyectado con 100 mg. de Aloxana por kilogramo durante la exclusión circulatoria del páncreas. Línea gruesa: prueba practicada a los dos días de la inyección. Línea de trazos: ídem a los siete días. Línea doble: media de las pruebas de sobrecarga en 41 perros normales. Ordenadas: glicemia en miligramos por 100 c. c. Abscisas: minutos después de la primera sobrecarga.

muerte del animal. Con la única excepción del perro 427, tratado con 60 mg. de Aloxana por kilogramo, todos los demás han tenido cifras de glicemia de 130 mg. por 100 c. c. y más. La cifra más elevada fué la de 217 mg. por 100 centímetros cúbicos, registrada en el animal tratado con 100 mg. de Aloxana por kilogramo.

Lo más característico de estos animales fué, sin embargo, la elevación progresiva de la ci-

fra de urea en sangre, como puede verse en la tabla III. Todos los animales murieron en un plazo entre cuatro y diecisiete días en una situación que puede ser calificada de coma urémico, y en algunos con un cuadro convulsivo. La autopsia demostró, sin excepción, la existencia de una grave alteración renal, que fué diagnosticada de nefrosis necrótica por el Jefe del Departamento de Anatomía Patológica de este Instituto, Dr. MORALES PLEGUEZUELO.

La uremia se instala con tal rapidez, que el estado de los animales hace imposible practicar las pruebas de sobrecarga en la forma habitual; por ello sólo poseemos dos pruebas obtenidas en el perro 234 y otras dos obtenidas en los perros 241 y 242, tratados con 60 mg. de Aloxana por kilogramo, y que fueron de toda la serie los que mostraron una mayor supervi-

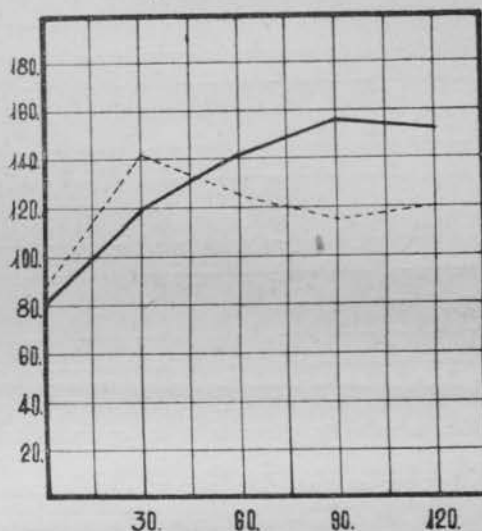


Fig. 2.—Pruebas de sobrecarga en dos animales inyectados con 60 mg. de Aloxana por kilogramo durante la exclusión circulatoria del páncreas a los cinco días de la inyección. Línea continua: perro 241. Línea de trazos: perro 242. Ordenadas: glicemia en miligramos por 100 c. c. Abscisas: minutos después de la primera sobrecarga.

vencia. Dichas pruebas se reproducen gráficamente en las figuras 1 y 2.

Las pruebas practicadas en el perro 234 indican que la tolerancia a la glicosa es en este animal mucho peor a los siete días de la inyección de Aloxana que a los dos días de la misma, lo que no coincide con lo generalmente observado en los animales inyectados por vía venosa.

Los animales tratados con 60 mg. de Aloxana por kilogramo muestran a los siete días de la inyección (fig. 2) una tolerancia que puede ser considerada normal.

El perro testigo, que permaneció diez minutos con los vasos pancreáticos ligados, no mostró alteración alguna de su cifra de glicemia o urea, y se comportó en todos los aspectos como un animal completamente normal.

Los resultados indican, por tanto, que en las condiciones de nuestra experiencia no se produce el cuadro diabético habitual, aunque los animales muestran alguna anomalía en su metabolis-

mo hidrocarbonado, que se manifiesta especialmente en los tratados con las dosis más elevadas. El cuadro aparece dominado por completo por la alteración renal y la uremia, que son, sin duda, las responsables de la rápida muerte de los animales.

DISCUSIÓN.

La interpretación de los resultados que han sido expuestos ofrece algunas dificultades debido a la gravedad del cuadro urémico desarrollado por los animales, que, por una parte, hace difícil el estudio adecuado de los mismos, y, por otra, constituye una importante causa de error para la valoración de nuestros datos.

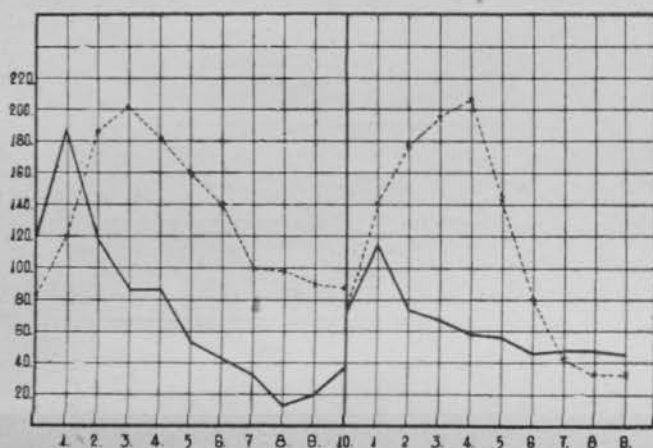


Fig. 3.—Efecto sobre la glicemia de la inyección de Aloxana, con y sin exclusión circulatoria del páncreas. Línea continua: animales con exclusión circulatoria del páncreas. Línea de trazos: animales sin exclusión del páncreas. Izquierda: valores medios de 8 perros normales inyectados con 100 mg. de Aloxana por kilogramo, comparados con el efecto obtenido en un animal con páncreas excluido tratado con la misma dosis. Derecha: curva media obtenida en dos animales con páncreas excluidos inyectados con 80 mg. de Aloxana por kilogramo de peso, comparada con la obtenida en un perro normal tratado con igual dosis. Ordenadas: glicemia en miligramos por 100 c. c. Abscisas: horas después de la inyección de Aloxana.

Por esta razón, uno de los primeros problemas que los resultados plantean es el de delindar la participación que la alteración renal pueda tener en la génesis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observadas en algunos de los animales. La evolución de éstas ha sido totalmente distinta de la observada en los animales con diabetes aloxánica, en los que la intensidad máxima del trastorno se alcanza ya a las cuarenta y ocho horas de la inyección, mientras que en estos animales la elevación de la glicemia ha ido generalmente paralela a la agravación de los síntomas urémicos. Esta observación es una de las que nos condujo a estudiar, por un método semejante al empleado en este estudio, el papel del riñón en la génesis de las alteraciones ocasionadas por la inyección de Aloxana. Los resultados obtenidos a este respecto (JIMÉNEZ DÍAZ, OYA y GRANDE, 1946) demuestran que el riñón es necesario para que el efecto diabético de la Aloxana se desarrolle en toda su intensidad, y, por tanto, cabe atri-

buir parte de las alteraciones que se observan en nuestros animales a la alteración tan grave de la función renal.

Por otra parte, parece evidente que los animales empleados en nuestras experiencias no han padecido un cuadro de diabetes *propia*mente dicha, si bien algunos mostraron al cabo de unos días indiscutible disminución de la tolerancia, y en este sentido parece razonable concluir que la exclusión circulatoria del páncreas anula o rebaja considerablemente el efecto diabético de la Aloxana. Este resultado, en relación con el obtenido en las experiencias de inyección de Aloxana en las arterias pancreáticas, parece indicar que la acción de la Aloxana sobre el páncreas es una condición necesaria, pero no suficiente, para que la diabetes se desarrolle. Para que ésta se establezca parece necesario que la Aloxana actúe por lo menos sobre el páncreas y el riñón, aunque no pueda descartarse el papel de otros órganos, singularmente del hígado. En relación con éste debemos señalar, no obstante, que en las experiencias de exclusión de páncreas la Aloxana ha debido circular por el hígado, como cuando es inyectada en condiciones normales, a pesar de lo cual el trastorno diabético no se ha establecido como en tales condiciones. Debemos, pues, aceptar, basados en nuestra experiencia actual, que el contacto de la Aloxana con el riñón y el páncreas es necesario para el desarrollo de la diabetes aloxánica; pero al mismo tiempo es preciso señalar que la acción de la Aloxana sobre una sola de dichas vísceras no basta para que la diabetes se establezca.

Otro aspecto de interés en nuestras experiencias es el que corresponde al estudio del efecto glicémico inicial de la Aloxana. Si se compara la respuesta glicémica obtenida en nuestros animales con la que se observa por la inyección de las mismas dosis en perros sin exclusión de páncreas, como se hace en la figura 3, puede verse que la respuesta de los primeros es menos marcada; pero su existencia es indudable. Si admitimos que el páncreas no ha estado en contacto con la Aloxana, es decir, que ésta estaba ya totalmente inactivada cuando se ha restablecido la circulación pancreática, habrá que deducir que el efecto glicémico de la Aloxana es independiente de la acción de la misma sobre el páncreas. Con ello habría que desaprobar todos los puntos de vista mantenidos por los autores que suponen que la fase hipoglicémica es la manifestación de la acción de la Aloxana sobre el páncreas; sea de su efecto estimulante, o de su acción necrosante. La dificultad para enjuiciar estos resultados está en que no sabemos si al final del período de exclusión puede quedar aún una cierta cantidad de Aloxana que sea responsable del efecto que consideramos. Nos inclinamos a creer que los diez minutos transcurridos desde el fin de la inyección son tiempo suficiente para que la Aloxana haya desaparecido como tal de la sangre.

Así lo indican nuestras anteriores experiencias de incubación y de inyección en arteria femoral, así como las de LEECH y BAILEY y las de ARCHIBALD. En el mismo sentido hablan las observaciones antes citadas de GOMORI y GOLDNER, quienes no encuentran alteraciones insulares después de pinzamientos de más breve duración que la empleada por nosotros. Por otra vía, las experiencias de LAZAROW indican también que el efecto de la Aloxana debe haberse verificado ya a los tres minutos del fin de la inyección, puesto que en este momento las sustancias capaces de neutralizar el efecto de la Aloxana son ineficaces. Por todo ello creemos que puede admitirse la posibilidad de que el efecto glicémico inicial de la Aloxana se desarrolle en ausencia de toda acción directa de esta sustancia sobre el páncreas.

Finalmente, queremos hacer notar la mayor gravedad del cuadro urémico en los animales inyectados durante la exclusión del páncreas, comparado con el que se produce en los animales intactos. Este fenómeno se pone de relieve en los animales tratados con la dosis de 60 mg. por kilogramo; todos los cuales murieron en un plazo de seis a dieciséis días después de la inyección, con cifras de urea muy elevadas y presentando graves lesiones de nefrosis necrótica. En cambio, un animal inyectado paralelamente con la misma dosis, pero sin exclusión circulatoria del páncreas (exp. 423), no ha presentado uremia y ha sobrevivido sin alteración alguna aparente, siendo sacrificado varias semanas más tarde en completo estado de normalidad. Así, pues, mientras las dosis elevadas de 80 y 100 miligramos por kilogramo producen los mismos trastornos con independencia de la exclusión del páncreas, el efecto de la dosis más baja parece hacerse más marcado cuando dicha glándula ha sido excluida de la circulación. Este hecho parece indicar que el páncreas participa activamente en el proceso de destrucción de la Aloxana, y, por tanto, que cuando este órgano está separado de la circulación, la Aloxana actúa preferentemente sobre el riñón, pudiendo ejercer su efecto sobre éste con mayor intensidad. Existiría en este aspecto una cierta especificidad del páncreas o, si se quiere, una apetencia de este órgano para la Aloxana, que podría explicar la aparente sensibilidad de esta glándula para la Aloxana. Esto no obstante, no debe hacer olvidar la gravedad de las lesiones renales que la Aloxana es capaz de provocar, que indican que la susceptibilidad para esta sustancia debe ser compartida por distintos tejidos orgánicos. Dada la apetencia de la Aloxana por ciertos grupos funcionales (sulfhídricos, grupos amínicos, etc.), no debe extrañar que esta sustancia sea capaz de actuar sobre muchos, sino todos, los tejidos orgánicos. Toda la experiencia acumulada hasta el presente indica cada vez con mayor claridad que la esencia de la acción de la Aloxana debe residir precisamente en su capacidad de modificar el metabolismo celular,

creando una alteración que conduce a la anulación funcional de ciertas clases de células, mientras que otras son capaces de defenderse, o al menos de seguir cumpliendo sus misiones fisiológicas en presencia de esta "lesión química" inducida por el tóxico.

CONCLUSIONES.

La inyección de dosis diabetógenas de Aloxana en animales con páncreas excluido de la circulación por pinzamiento de sus vasos no produce el cuadro característico de la diabetes aloxánica.

Los animales tratados en estas condiciones mueren en el plazo de algunos días, mostrando una elevada cifra de urea en sangre y extensa necrosis del tubo renal.

Los resultados referidos, en unión de los de publicaciones anteriores, indican que la acción de la Aloxana sobre el páncreas es necesaria; pero no suficiente por sí sola para producir el cuadro de la diabetes aloxánica.

La respuesta glicémica inicial consecutiva a la inyección de Aloxana se manifiesta en nuestras condiciones experimentales, aunque con menor intensidad que en circunstancias normales.

Los autores desean testimoniar su gratitud al Doctor J. M. ALÉS, de la Sección de Bacteriología de este Instituto, por su ayuda en las determinaciones de urea, y a las señoritas A. y S. González Aja, por su colaboración en la ejecución de las experiencias.

BIBLIOGRAFIA

- GRANDE COVIÁN, F., y DE OYA, J. C.—Rev. Clin. Esp., 19, 243, 1945.
OYA, J. C. DE, y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clin. Esp., 23, 457, 1946.
GOMORI, G. y GOLDNER, M. G.—Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 58, 232, 1945.
GRANDE COVIÁN, F., DE OYA, J. C. y RODRÍGUEZ MIÑÓN, J. L.—Rev. Clin. Esp., 1945.
JIMÉNEZ DÍAZ, C., DE OYA, J. C. y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clin. Esp., 21, 328, 1946.
LEECH, R. S. y BAILEY, C. C.—Jour. Biol. Chem., 157, 525, 1945.
ARCHIBALD, R. M.—Jour. Biol. Chem., 158, 347, 1945.
LAZAROW, A.—Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1946.

SUMMARY

The injection of diabetogenic doses of Aloxan into animals whose pancreas has been cut off from the circulation by constriction of the blood vessels does not produce the characteristic picture of aloxanic diabetes.

Animals so treated die after a few days, exhibiting a high figure of urea in the blood and extensive necrosis of the renal tubes.

These results, together with these in earlier publications, indicate that the action of Aloxan on the pancreas is necessary but is not sufficient alone to produce the picture of aloxanic diabetes.

The initial glicemic response which follows the injection of Aloxan is manifested in our experimental conditions although with less intensity than in normal circumstances.

Así lo indican nuestras anteriores experiencias de incubación y de inyección en arteria femoral, así como las de LEECH y BAILEY y las de ARCHIBALD. En el mismo sentido hablan las observaciones antes citadas de GOMORI y GOLDNER, quienes no encuentran alteraciones insulares después de pinzamientos de más breve duración que la empleada por nosotros. Por otra vía, las experiencias de LAZAROW indican también que el efecto de la Aloxana debe haberse verificado ya a los tres minutos del fin de la inyección, puesto que en este momento las sustancias capaces de neutralizar el efecto de la Aloxana son ineficaces. Por todo ello creemos que puede admitirse la posibilidad de que el efecto glicémico inicial de la Aloxana se desarrolle en ausencia de toda acción directa de esta sustancia sobre el páncreas.

Finalmente, queremos hacer notar la mayor gravedad del cuadro urémico en los animales inyectados durante la exclusión del páncreas, comparado con el que se produce en los animales intactos. Este fenómeno se pone de relieve en los animales tratados con la dosis de 60 mg. por kilogramo; todos los cuales murieron en un plazo de seis a dieciséis días después de la inyección, con cifras de urea muy elevadas y presentando graves lesiones de nefrosis necrótica. En cambio, un animal inyectado paralelamente con la misma dosis, pero sin exclusión circulatoria del páncreas (exp. 423), no ha presentado uremia y ha sobrevivido sin alteración alguna aparente, siendo sacrificado varias semanas más tarde en completo estado de normalidad. Así, pues, mientras las dosis elevadas de 80 y 100 miligramos por kilogramo producen los mismos trastornos con independencia de la exclusión del páncreas, el efecto de la dosis más baja parece hacerse más marcado cuando dicha glándula ha sido excluida de la circulación. Este hecho parece indicar que el páncreas participa activamente en el proceso de destrucción de la Aloxana, y, por tanto, que cuando este órgano está separado de la circulación, la Aloxana actúa preferentemente sobre el riñón, pudiendo ejercer su efecto sobre éste con mayor intensidad. Existiría en este aspecto una cierta especificidad del páncreas o, si se quiere, una apetencia de este órgano para la Aloxana, que podría explicar la aparente sensibilidad de esta glándula para la Aloxana. Esto no obstante, no debe hacer olvidar la gravedad de las lesiones renales que la Aloxana es capaz de provocar, que indican que la susceptibilidad para esta sustancia debe ser compartida por distintos tejidos orgánicos. Dada la apetencia de la Aloxana por ciertos grupos funcionales (sulfhídricos, grupos amínicos, etc.), no debe extrañar que esta sustancia sea capaz de actuar sobre muchos, sino todos, los tejidos orgánicos. Toda la experiencia acumulada hasta el presente indica cada vez con mayor claridad que la esencia de la acción de la Aloxana debe residir precisamente en su capacidad de modificar el metabolismo celular,

creando una alteración que conduce a la anulación funcional de ciertas clases de células, mientras que otras son capaces de defenderse, o al menos de seguir cumpliendo sus misiones fisiológicas en presencia de esta "lesión química" inducida por el tóxico.

CONCLUSIONES.

La inyección de dosis diabetógenas de Aloxana en animales con páncreas excluido de la circulación por pinzamiento de sus vasos no produce el cuadro característico de la diabetes aloxánica.

Los animales tratados en estas condiciones mueren en el plazo de algunos días, mostrando una elevada cifra de urea en sangre y extensa necrosis del tubo renal.

Los resultados referidos, en unión de los de publicaciones anteriores, indican que la acción de la Aloxana sobre el páncreas es necesaria; pero no suficiente por sí sola para producir el cuadro de la diabetes aloxánica.

La respuesta glicémica inicial consecutiva a la inyección de Aloxana se manifiesta en nuestras condiciones experimentales, aunque con menor intensidad que en circunstancias normales.

Los autores desean testimoniar su gratitud al Doctor J. M. ALÉS, de la Sección de Bacteriología de este Instituto, por su ayuda en las determinaciones de urea, y a las señoritas A. y S. González Aja, por su colaboración en la ejecución de las experiencias.

BIBLIOGRAFIA

- GRANDE COVIÁN, F., y DE OYA, J. C.—Rev. Clin. Esp., 19, 243, 1945.
OYA, J. C. DE, y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clin. Esp., 23, 457, 1946.
GOMORI, G. y GOLDNER, M. G.—Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 58, 232, 1945.
GRANDE COVIÁN, F., DE OYA, J. C. y RODRÍGUEZ MIÑÓN, J. L.—Rev. Clin. Esp., 1945.
JIMÉNEZ DÍAZ, C., DE OYA, J. C. y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clin. Esp., 21, 328, 1946.
LEECH, R. S. y BAILEY, C. C.—Jour. Biol. Chem., 157, 525, 1945.
ARCHIBALD, R. M.—Jour. Biol. Chem., 158, 347, 1945.
LAZAROW, A.—Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1946.

SUMMARY

The injection of diabetogenic doses of Aloxan into animals whose pancreas has been cut off from the circulation by constriction of the blood vessels does not produce the characteristic picture of aloxanic diabetes.

Animals so treated die after a few days, exhibiting a high figure of urea in the blood and extensive necrosis of the renal tubes.

These results, together with these in earlier publications, indicate that the action of Aloxan on the pancreas is necessary but is not sufficient alone to produce the picture of aloxanic diabetes.

The initial glicemic response which follows the injection of Aloxan is manifested in our experimental conditions although with less intensity than in normal circumstances.

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn man Tieren, bei denen das Pankreas durch Abklemmung seiner Gefäße von der Zirkulation ausgeschlossen ist, diabetogene Aloxandosen injiziert, so kommt es nicht zum charakteristischen Bild des Aloxandiabetes.

Die so behandelten Tiere sterben innerhalb von wenigen Tagen, der Harnstoff im Blut ist erhöht; gleichzeitig besteht eine ausgedehnte Nekrose der Nierenkanäle.

Die erwähnten Resultate zeigen in Verbindung mit den früher veröffentlichten an, dass Aloxan unbedingt auf das Pankreas einwirken muss; doch genügt das allein nicht, um das Bild des Aloxandiabetes hervorzurufen.

Die anfängliche glykämische Reaktion auf die Aloxaninjektion hin kommt unter solchen experimentellen Bedingungen zwar zustande, jedoch viel weniger stark als unter normalen Bedingungen.

RÉSUMÉ

L'injection de doses diabétogènes d'aloxane chez des animaux avec pancréas exclus de la circulation par pincement de ses vases, ne produit pas le cadre caractéristique de la diabète aloxanique.

Les animaux traités dans ces conditions meurent dans le délai de quelques jours, montrant un chiffre élevé d'urée dans le sang et une extensive nécrose dans les tubes rénaux.

Les résultats exposés unis à ceux des publications antérieures, indiquent que l'aloxane sur le pancréas est nécessaire mais non suffisante d'elle même pour produire le cadre de la diabète aloxanique.

La réponse glycémique initiale consécutive à l'injection d'aloxane se manifeste dans nos conditions expérimentales, bien qu'avec une intensité moindre que dans des circonstances normales.

EL MIELOGRAMA EN LA HEPATITIS EPIDÉMICA

M. DÍAZ-RUBIO y J. FLORES

Clinica Médica de la Facultad de Medicina de Cádiz.
Catedrático: M. DÍAZ-RUBIO.

No se ha prestado, a nuestro juicio, el interés que merece al estudio del mielograma en la Hepatitis epidémica, como lo revela el muy escaso número de trabajos dedicados al mismo, los cuales, por lo demás, abarcan a una cifra muy limitada de casos. Las tan discutidas variaciones que en el hemograma exhiben estos enfermos hacen tanto más preciso considerar

aquél, y más dada la falta de uniformidad de éste. Como en otro trabajo hemos señalado, en todos los casos de hepatitis epidémica se ofrece una variante patológica en el hemograma, la cual, siendo la misma para todos los casos dentro de un mismo brote, diverge, no obstante, cuando se consideran distintos brotes epidémicos entre sí¹. Suponíamos como causa de ello lo más probable el tratarse de la resultante traducida en este sector, de la agresión por razas distintas de un mismo virus, las cuales, junto a ello, determinarían a la par discretas diferencias clínicas y evolutivas dentro del cuadro fundamental de la enfermedad. No obstante, señalábamos allí la significación que junto a ello habría que adjudicar en tales variantes al factor constitucional, ante todo a la fórmula endocrina, a la posible sumación de otros factores causales, ante todo infecciosos, y a la historia dietética del enfermo; todo esto podría explicarnos los casos de comportamiento anormal dentro de un mismo brote.

Si todo lo anterior hace ya de gran interés el estudio del comportamiento del mielograma en estos enfermos, la afectación que conjuntamente se da en ellos en el hígado y bazo, órganos cuyo papel en la producción y regulación de los factores de maduración, frenación y movilización celular de la médula ósea, es indiscutible, realzan el interés de tal estudio, y más dada la riqueza en retículo endotelio de ésta.

En 21 casos de hepatitis epidémica, 2 de éstos, evolucionados hacia una cirrosis aguda, se hizo un estudio del mielograma, tras punción esternal. Sus resultados, así como el de un caso de atrofia amarilla aguda, en el que la punción fué hecha en pleno coma, dos horas antes del exitus, son referidos y comparados en la tabla, con los correspondientes a la media obtenida por nosotros en sujetos normales.

SERIE ROJA.—Era característico a un primer examen de la médula su carácter rojo, cosa que sucedía en bastantes de los casos. El recuento celular denotaba un aumento en el número de las células de esta serie en la gran mayoría de los enfermos, aumento el cual era en ocasiones muy acusado, comparado con nuestras medias en normales. La posibilidad de una adulteración de las cifras en virtud de una mezcla con sangre no sólo podía ser excluida por el rigor seguido en la técnica de punción, de preparación del aspirado antes de la extensión y forma de realizarse ésta, sino por haber seguido exactamente las mismas técnicas en tales casos y en sujetos sanos; las diferencias obtenidas en ambos grupos es demostrativa.

Aunque la media de la cifra de *eritroblastos* era discretamente inferior a la de nuestros casos normales, se movía, no obstante, dentro del límite de variaciones observado en éstos. Sin embargo, su comportamiento no era, analizados individualmente cada uno de nuestros enfermos, ni uniforme ni típico; ora se encontraban fran-