

## ORIGINALES

## INVESTIGACION ULTERIOR DEL FENÓMENO DE LA "TOXIALEPSIA" PARA LA ALOXANA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. C. DE OYA y J. L. RODRÍGUEZ-MIÑÓN.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Madrid.

En 1945, OYA y GRANDE<sup>1</sup> demostraron que una segunda dosis de aloxana a un animal con diabetes aloxánica no aumenta la glucemia ni agrava el curso de la curva después de una sobrecarga. Posteriormente se pusieron también inyecciones de aloxana a perros que habían tenido diabetes aloxánica y estaban ya curados de ella. En ellos se vió que la segunda inyección no producía ya hiperglucemia ni por tanto diabetes. El animal quedó indiferente a esta segunda inyección no sólo en lo relativo a la producción de diabetes, sino también en relación con otros efectos tóxicos de la droga, como es la lesión renal, que no se produjo en estos casos. Con pequeñas dosis que solamente producen una diabetes leve, se logra hacer indiferente al animal para la inyección de dosis muy altas intensamente diabetógenas o mortales. Una serie de investigaciones ulteriores<sup>2</sup> nos permitió comprobar que no se trata de una verdadera inmunización por algún anticuerpo defensivo que existiera en el plasma, pues la resistencia no se puede transferir por la inyección del plasma del animal resistente a un animal normal. Por eso, hemos dado a este fenómeno el nombre de toxialepsia (falta de reacción al tóxico), ya que no se trata, a nuestro juicio, de inmunidad.

Las dos acciones más ostensibles de la aloxana para las que el perro se había hecho resistente eran la producción de diabetes y la lesión renal. No existiendo en el plasma ninguna sustancia defensiva se estimó que la resistencia debía tener una razón celular, y por ser de objetivación más fácil la histología renal que la de los islotes, varios de nuestro conjunto estudiábamos en el riñón el fenómeno celular de la regeneración renal y la resistencia para una segunda dosis de aloxana<sup>3</sup>.

Se vió en estos trabajos que la primera dosis de aloxana deja solamente algunas células del epitelio tubular vivas y que a expensas de éstas se regeneran los tubos a condición de que la túnica peritubular esté intacta. Sugerimos la tesis de que si las células que persisten vivas después de la primera inyección son indiferentes a la aloxana inyectada después, el epitelio

regenerado a sus expensas debe mantener esta cualidad. Algo similar había sido demostrado anteriormente por GIL y GIL<sup>4</sup> y después por MAC NIDER<sup>5</sup> con el uranio.

Con respecto a la resistencia para el efecto diabetógeno, pensamos que podría estar ligado a la resistencia del riñón, puesto que nosotros sugerimos que la lesión renal juega un papel en la intensidad de la diabetes provocada. Esto no obstante, hemos investigado también histológicamente las islas pancreáticas para discernir si el epitelio insular es también capaz de adquirir la resistencia contra la aloxana, y ello explica la no producción de diabetes. En una experiencia muy amplia obtenida en estos once años de trabajar sobre este tipo de diabetes experimental, hemos encontrado alguna vez un perro resistente a dosis altas de aloxana, verdadera "toxialepsia natural", pero es un hallazgo raro. También habíamos visto<sup>6</sup> que en perros intoxicados por atropina la inyección de aloxana podía no tener efecto diabetógeno, y más tarde hemos podido observar que en algún animal protegido por la adrenalina, en el que la inyección de aloxana en dosis superior a 100 mg. ya no producía diabetes, quedó un estado toxialéptico para inyecciones altas ulteriores. La conclusión es que lesiones de poca intensidad que no se resuelven en la aparición de diabetes pueden no obstante bastar para determinar el estado toxialéptico. Aquí comunicamos resultados que hemos obtenido en la investigación del fenómeno toxialéptico y su correspondencia con la histología del páncreas en diferentes circunstancias experimentales.

## MÉTODOS.

Los animales empleados en este trabajo son perros cuyo peso oscila alrededor de los 10 kilos, sometidos a la dieta común del Instituto. Se les pone en inyección intravenosa lenta una dosis de aloxana por kilo de peso (ver protocolos) disuelta en suero fisiológico al 3 por 100. Los cuatro días siguientes a la inyección se les determina diariamente la glucemia en ayunas y luego más espaciadamente para evitar la anemización por pérdida diaria de sangre. Si el animal se hace diabético se espera a que la diabetes remita y se practica la segunda inyección de aloxana con glucemias normales. Si el animal no se hace diabético con la primera dosis de aloxana, se practica la segunda inyección por lo menos una semana después de la primera. Ha habido casos en los que se han practicado 3 y 4 inyecciones en dosis crecientes altamente mortales que han sido muy bien toleradas, y el animal ha tenido que ser sacrificado para su estudio. Otros casos han muerto con una diabetes intensa, otros con glucemias normales y cuadro de uremia. Otros sin causa aparente.

En los animales protegidos con adrenalina se ha in-

yectado ésta entre 1 y 20' antes de la primera dosis de aloxana en cantidad de 50 gammas por kilo de peso. En los animales sacrificados se han extraído los órganos bajo anestesia con éter intensificando la anestesia hasta la muerte del animal. En todos los casos se ha extraído la cola del páncreas y fijado en líquido de Bouin y en formol. Se han practicado cortes en parafina de un espesor de 4 micras. Las glucemias se han realizado con el método de King y Garner, y para las curvas de tolerancia se ha realizado la prueba de la doble sobrecarga a razón de un gramo de glucosa por kilo de peso con una hora de intervalo.

En el estudio histológico hemos empleado como método de tinción el de la floxina de Gomori. Se ha realizado un recuento de islotes por campo con objetivo de 80 aumentos y ocular x 5, y anotado la cifra media de varias preparaciones con 100 campos aproximadamente examinados en total para cada caso.

El criterio para juzgar el grado de diabetes ha sido el siguiente:

- — — ausencia de glucosuria, glucemia en ayunas inferior a 120 mg. por 100 y curva de tolerancia normal.
- + — — glucosuria inferior a 10 gr. en 24 horas o muy pasajera, glucemia inferior a 200 miligramos por 100 y curva de glucemia de utilización defectuosa.
- + + — diabetes de más de diez días de duración con glucemias inferiores a 300 mg. por 100 y que no causa la muerte.
- + + + — diabetes que terminan en muerte con glucemias superiores a los 300 mg.
- + + + + diabetes mortal en muy corto plazo con glucemias y uremias altas.

El criterio para juzgar la intensidad de las lesiones pancreáticas es más subjetivo: la lesión que vemos con más frecuencia es una dislocación celular y una ausencia de granulación protoplasmática. Algunos protoplasmas presentan imágenes de vacuolización y cambios hidrópicos. Los islotes que juzgamos patológicos son de tamaño inferior a los que se ven en los páncreas normales. Hay casos en los que resulta difícil juzgar si hay o no lesiones finas, porque el hecho de que no se pueda establecer una diferenciación clara entre las células alfa y beta no es razón suficiente para hablar de islotes lesionados. Nosotros consideramos un páncreas como normal cuando: a) Tiene un número de islotes similar al de los páncreas normales. b) Cuando el tamaño de los mismos es aparentemente igual al de los páncreas normales. c) Cuando se conserva la estructura del núcleo y la granulación protoplasmática y no se aprecian imágenes de dislocación o degeneración hidrópica. Hemos renunciado al estudio del cociente beta/alfa por la enorme variabilidad del mismo y por la dificultad que en muchos casos hay para la distinción de estas dos células.

#### RESULTADOS EXPERIMENTALES.

Con el criterio que se acaba de exponer, se clasifica en las tablas siguientes el grado de diabetes de 0 a 4 cruces y asimismo la intensidad de las lesiones insulares según el número de islotes por campo y el conjunto de lesiones celulares en cada isloete. En la tabla I se recoge un conjunto de animales en los que se hizo la preparación con dosis diferentes de aloxana.

TABLA I

Perro número	Primera dosis mg./kg. peso	Grado de diabetes	Dosis ulteriores	Grado de diabetes	Histología		Observaciones
					Islotes por c.	Intensidad de la lesión	
M. 1	50	+ — —	2. <sup>a</sup> 70				
			3. <sup>a</sup> 100				
			4. <sup>a</sup> 100	— — —	6,6	+ — —	Sacrific. 4 días después.
M. 4	60	+ — —	2. <sup>a</sup> 100	— — —			
			3. <sup>a</sup> 100	— — —	0,4	+ + —	Sacrificado a los 2 días.
689	80	— — —	2. <sup>a</sup> 100	— — —	1,2	+ + —	Sacrificado a los 7 días.
690	80	+ + —	2. <sup>a</sup> 100	— — —	1,0	— — —	Sacrificado a los 4 días.
691	80	+ + —	2. <sup>a</sup> 100	+ + —	0,6	+ + —	Sacrificado a los 7 días.
697	100	— — —	2. <sup>a</sup> 100	+ — —	0,3	+ + +	Muerto a los 2 días.

Los perros M. 1, M. 4, 689 y 690 quedaron totalmente protegidos en forma que una o más dosis de 100 mg., que son siempre diabetógenas, no producen en ellos diabetes. Los perros 691 y 697, en cambio, no quedaron protegidos y en éstos las lesiones halladas en los páncreas fueron mucho más manifiestas que en aquéllos. Para mayor claridad combinamos en la tabla II la intensidad de la toxialepsia y la de las lesiones.

Nos pareció interesante ver si los perros que fueron protegidos por la adrenalina, y por consiguiente no tuvieron diabetes a la primera inyección, quedaban o no protegidos para dosis ulteriores, es decir, saber si la toxialepsia se

TABLA II

Perro	Intensidad de la toxialepsia	Intensidad de lesiones
M. 1.	Total.	Sin lesiones.
M. 4.	Total.	Débiles.
689	Total.	Débiles.
690	Total.	Sin lesiones.
691	Débil.	Manifiestas.
697	Débil.	Intensas.

producía en estas condiciones. Recogemos en la tabla III estos resultados.

TABLA III  
PERROS PROTEGIDOS CON ADRENALINA CONTRA LA PRIMERA INYECCION

Perro número	Primera dosis mg./kg. peso	Grado de diabetes	Dosis ulteriores	Grado de diabetes	Histología		Observaciones
					Islotes por c.	Intensidad de la lesión	
662	80	—	2. <sup>a</sup> 100	+++	0,6	++-	Muere a los 4 días.
683	80	—	2. <sup>a</sup> 80	++-			
			3. <sup>a</sup> 100	++-			
			4. <sup>a</sup> 200	++-	0,8	—	Muere a los 4 días.
692	80	—	2. <sup>a</sup> 100	++-	0,2	++	Muere a los 7 días.
694	80	—	2. <sup>a</sup> 100	++	0,2	++	Muere a los 4 días.
671	80	—	2. <sup>a</sup> 100	—	2,2	—	Sacrificado a los 7 días.
			3. <sup>a</sup> 300	—			
660	80	+	2. <sup>a</sup> 100	—	1,1	—	Sacrificado a los 10 días.

En la tabla IV hacemos el mismo cotejo de toxialepsia e intensidad de lesiones que con la anterior serie.

TABLA IV

Perro	Intensidad de la toxialepsia	Intensidad de lesiones
662	Nula.	Intensas.
683	Media.	Débiles.
692	Media.	Fuertes.
694	Nula.	Intensas.
671	Total.	Nulas.
660	Total.	Nulas.

#### COMENTARIOS.

En estas experiencias se confirma el fenómeno de la toxialepsia y se observan algunos factores de su determinismo, al tiempo que se adquieren datos acerca de su mecanismo.

En primer término, se ve que no es necesario que la dosis inicial haya producido diabetes para que se establezca la toxialepsia, como es el caso de los animales protegidos con la adrenalina. En los no protegidos, por regla general, los animales fueron levemente diabéticos con la primera dosis. En el curso de estas experiencias hemos encontrado eventualmente algún animal con resistencia natural a la aloxana que no se hace diabético con las dosis diabetógenas de 100 mg. El hecho de que los animales protegidos por la adrenalina queden toxialépticos para dosis ulteriores, pese a no haber sido diabéticos con la primera dosis, no quiere decir que las ínsulas hayan permanecido indiferentes a la primera dosis de aloxana. En una próxima publicación estudiamos en detalle el fenómeno de la protección por la adrenalina; ésta no impide, a nuestro juicio, que la aloxana llegue a los islotes; lo que hace es atenuar el efecto de la droga e impedir que la diabetes se realice.

El estudio histológico muestra un evidente paralelismo con el grado de resistencia a la acción diabetógena de dosis ulteriores de aloxana. Este paralelismo, naturalmente, no puede ser

matemático en una cosa de tan difícil estimación exacta como es la intensidad de la lesión insular. Los casos claramente resistentes no presentan lesiones manifiestas con las inyecciones ulteriores de dosis de 100 a 300 miligramos por kilo de peso. En cambio, los que no son toxialépticos muestran lesiones intensas. Estos resultados no pueden interpretarse sino como probatorios de que el fenómeno de la toxialepsia insular (resistencia para adquirir diabetes) es como la toxialepsia renal, un fenómeno de inmunidad de los epitelios, fenómeno señalado por GIL Y GIL<sup>4</sup>, MAC NIDER<sup>5</sup> y nosotros<sup>6</sup>. Una lesión atenuada, sea por menos dosis, sea por protección adrenalínica, permite que la regeneración interior de los islotes se haga con células beta más resistentes o totalmente indiferentes para dosis altas de aloxana. La inmunidad simultánea de los epitelios insulares y renales hace que estos animales resistan dosis altas sin diabetes y sin uremia.

Hemos observado que alguno de estos animales, sin hacerse urémicos ni diabéticos, mueren espontáneamente en los días siguientes a la experiencia sin que el mecanismo de su muerte esté aclarado. Nos parece posible que esto se deba a lesiones arteriales y miocárdicas, quizás de coronarias, pero no podemos afirmarlo. En todo caso parece que otras estructuras del cuerpo, que pueden lesionarse por la aloxana, no son capaces de adquirir la toxialepsia.

#### SUMARIO.

Los autores realizan un estudio ulterior del fenómeno de la toxialepsia investigando el mecanismo en virtud del cual una previa inyección de aloxana hace indiferente al perro para dosis ulteriores diabetógenas. Resulta evidente que la dosis primera irroga una lesión de las células beta que va seguida de regeneración a expensas de epitelios resistentes para dosis más altas. Se trata del mismo fenómeno analizado anteriormente en los epitelios renales y dentro del proceso general de "inmunización de los epitelios".

## BIBLIOGRAFIA

1. OYA, J. C. DE Y F. GRANDE.—Rev. Clin. Esp., 17, 160, 1945.
2. OYA, J. C. DE Y J. L. RODRÍGUEZ-MIÑÓN.—Rev. Esp. Apar. Dig. Nutr., 10, 3, 1951.
3. JIMÉNEZ DÍAZ, C., M. MORALES PLEGUEZUELO, E. LÓPEZ GARCÍA Y R. PICATOSTE.—Rev. Clin. Esp., 31, 227, 1948.
4. GIL Y GIL, C.—Ziegler's Beltr., 72, 621, 1924.
5. MAC NIDER.—J. Pharmac. a. Exp. Ther., 73, 186, 1941.
6. GRANDE, F. Y OYA, J. C. DE.—Rev. Clin. Esp., 17, 9, 1945.

## PROTOCOLOS.

Condiciones experimentales de los perros cuyos páncreas han sido estudiados anatomo-patológicamente y que se resumen en las tablas de este trabajo.

*Perro n.º 662.* Inyección de 50 gammas por kilo de peso de adrenalina intravenosa. Un minuto después, inyección intravenosa de aloxana de 80 mg. por kilo de peso. No hay diabetes. Trece días más tarde se inyecta nuevamente aloxana en dosis de 100 mg. por kilo de peso y aparece una diabetes grave y muere con uremia a los cuatro días. No hay toxialepsia y en el estudio histológico se encuentra disminuido el número de islotes con lesiones de intensidad media.

*Perro n.º 683.* Inyección de adrenalina de 50 gammas/kg., y dos minutos después 80 mg./kg. de aloxana. No hay diabetes. Doce días después, segunda inyección de aloxana en la dosis de 80 mg./kg. Aparece una diabetes de moderada intensidad. A los veinte días, aunque sigue diabético, se le pone la tercera inyección de aloxana (100 mg./kg.) que no agrava su diabetes. Continúa diabético con tendencia a mejorar, y a los cinco meses, con diabetes leve, se le inyecta la cuarta inyección de aloxana (200 mg./kg.) que el animal soporta perfectamente de primera intención con elevación poco marcada de la glucemia basal y con una curva de tolerancia buena. Muere a los cuatro días. El número de los islotes está discretamente disminuido y no se aprecian lesiones en los mismos.

*Perro n.º 692.* Se inyectan 50 gammas de adrenalina por kilo de peso y al minuto 80 mg./kg. de aloxana intravenosa. No se hace diabético. Trece días más tarde se le inyecta la segunda aloxana (100 mg./kg.). Aparece una diabetes leve y fallece a los siete días. El número de los islotes es muy pequeño y la lesión es muy intensa.

*Perro n.º 694.* Inyección de adrenalina (50 gammas/kg.); un minuto después se inyectan 80 mg./kg. de aloxana. No hay diabetes. Un mes después se le inyectan 100 mg./kg. de aloxana y adquiere una diabetes que se agrava rápidamente. Fallece a los cuatro días. El número de islotes es muy escaso y las lesiones de los mismos son muy intensas.

*Perro n.º 697.* Recibió la primera inyección de aloxana durante un experimento de circulación cruzada con otro perro normal. Se le inyectó la aloxana (100 miligramos/kg.) teniendo interrumpida la circulación con el otro perro. A los diez minutos de la aloxana se establece la circulación cruzada, que se mantiene durante cincuenta minutos. Este perro no se hizo diabético después de la operación. A los cinco días se le inyecta la segunda aloxana (esta vez sin circulación cruzada); no hay toxialepsia. Surge la diabetes y muere a los pocos días. El número de los islotes es pequeño y las lesiones de los mismos bastante acusadas.

*Perro n.º 671.* Inyección de 50 gammas de adrenalina y cinco minutos después se inyectan 80 mg./kg. de aloxana. No hay diabetes. Doce días después se inyectan 100 mg./kg. de aloxana. Hay toxialepsia. No hay diabetes. Diez días más tarde recibe la tercera inyección de aloxana (200 mg./kg.), que tolera muy bien, sin hacerse diabético. Se le sacrifica a los diez días para obtener el páncreas. El número de islotes es similar al de un páncreas normal y no presentan lesiones.

*Perro n.º 689.* Se inyectan 80 mg./kg. de aloxana sin adrenalina previa. No hay diabetes. Es un perro resistente espontáneo. Veinte días después se inyectan 100 mg./kg. de aloxana. Tampoco es diabético. Es to-

xialéptico. Se le sacrifica a los siete días. El número de islotes es normal y las lesiones de intensidad media.

*Perro n.º 660.* Se inyectan 80 mg./kg. de aloxana veinte minutos después de haberse inyectado la adrenalina. Diabetes leve, que desaparece a los siete días, y catorce días más tarde se le inyectan otros 80 mg./kg. de aloxana. No se hace diabético. Es toxialéptico. Muerde a los diez días. El número de islotes es normal y no se aprecian lesiones en los mismos.

*Perro n.º 690.* Se inyectan 80 mg./kg. de aloxana sin adrenalina previa. Diabetes de moderada intensidad que cede a los quince días espontáneamente. Un mes más tarde se inyectan 100 mg./kg. de aloxana y no se hace diabético. Es toxialéptico. Se le sacrifica a los cuatro días. El número de islotes es normal y no se aprecian lesiones.

*Perro n.º M. 1.* Se inyectan 50 mg./kg. de aloxana seguida de diabetes leve de quince días de duración. Diez días más tarde se inyecta 70 mg./kg. que va seguida de glucosuria leve. Veinte días después recibe la tercera inyección de 100 mg./kg. de aloxana y una semana después la cuarta inyección de la misma dosis. Todas estas inyecciones son bien toleradas con glucemias y curvas de tolerancia normales. Se le sacrifica a los cuatro días de la cuarta inyección. Los islotes son muy abundantes y las lesiones que se aprecian son mínimas.

*Perro n.º M. 4.* Se inyectan 60 mg./kg. de aloxana. Tiene glucosuria durante veinte días y mes y medio más tarde se inyectan 100 mg./kg. No hay diabetes. Dos meses más tarde se vuelve a inyectar 100 mg./kg. Continúa sin haber diabetes; es toxialéptico. Se sacrifica a los veinte días. El número de islotes está disminuido y las lesiones son de intensidad media.

*Perro n.º 691.* Inyección de 80 mg./kg. de aloxana sin adrenalina previa. Aparece una diabetes leve que regresa espontáneamente en un plazo de veinte días. Se inyectan 100 mg./kg. de aloxana y muere diabético a los siete días. No hay toxialepsia. El número de islotes está disminuido y las lesiones son de intensidad media.

## SUMMARY

The writers carry out a further study on the phenomenon of toxialepsy. They investigate the mechanism by virtue of which a previous injection of alloxan renders the dog resistant to subsequent diabetogenic doses. It is beyond doubt that the first doses give rise to a lesion in the beta cells which is followed by regeneration at the expense of epithelia resistant to higher doses. The same phenomenon was previously analysed in connexion with renal epithelia; it is a part of the general process of "epithelial immunisation".

## ZUSAMMENFASSUNG

In einer weiteren Arbeit wurde das Phänomen der Toxialepsie untersucht, insbesondere der Mechanismus, durch den eine vorherige Aloxaninjektion einen Hund indifferent späteren diabetogenen Mengen gegenüber macht. Es ist einwandfrei erwiesen, dass diese Dosis eine Lesion der Beta-Zellen erzeugt, die eine Regeneration solcher Epithelien zur Folge hat, die höheren Dosen gegenüber resistent sind. Es handelt sich um dasselbe Phänomen, das bereits früher von uns bei den Nierenepithelien und innerhalb des allgemeinen Prozesses der "Epithelimmunisierung" analysiert worden ist.

## RÉSUMÉ

Les auteurs réalisent une nouvelle étude du phénomène de la toxielespie, étudiant le mécanisme en vertu duquel una injection préalable d'alloxane rend indifférent le chien à des doses diabétogènes ultérieures.

Il est évident que la dose produit une lésion des cellules bêta suivie de régénération aux dépens des épithéliums résistants pour des doses plus élevées.

Il s'agit du même mécanisme analysé auparavant dans les épithéliums rénaux et compris dans le procès général "d'immunisation des épithéliums".

### LA ACTIVIDAD DE FERMENTOS DE LA PARED ARTERIAL EN LA HIPERTENSIÓN EXPERIMENTAL DE LA RATA

J. G. VILLASANTE, C. JIMÉNEZ DÍAZ y J. NUÑO.

Instituto de Investigaciones Médicas y Clínicas.

La demostración por nosotros<sup>1</sup> de la existencia de una increción de noradrenalina y adrenalina desde la pared arterial nos hizo juzgar interesante el estudio en diferentes maniobras hipertensivas (inyección de noradrenalina y de adrenalina y estímulo del vago) de actividad mono-amino-oxidasa (M. A. O.) de los vasos, descubierta por THOMSON y TICKNER<sup>2</sup>, y de la posible existencia en ellos de colinesterasa (C. E.). Los resultados de tales experiencias fueron objeto de una comunicación anterior<sup>3</sup>.

Ellos, unidos a la observación clínica de cómo en ocasiones la extirpación de un riñón anormal, que parecía ser la causa de una hipertensión, o la extirpación de un cromafinoma, no mejoraban la tensión arterial, o lo hacían de modo efímero, nos hizo pensar si la situación hipertensiva, sea cualesquiera su origen, quedaría inmodificable por la anormal actividad metabólica de la propia pared arterial.

Averiguar si en las hipertensiones experimentales de alguna duración se producen o no alteraciones de las funciones metabólicas de las arterias, es el objeto de este trabajo. Comunicamos en él los resultados del estudio de la M. A. O., C. E. y actividad respiratoria ( $QO_2$ ) de la pared arterial de animales hechos hipertensos por una dieta hiperproteica-hipersalina e injectados con D. O. C. y D. O. C. más renina.

## METÓDICA.

Los animales de experimentación han sido ratas blancas de nuestra colonia estable, de peso oscilante entre 100 y 150 gr., divididas en los cuatro grupos siguientes:

A) Nefrectomía unilateral, dieta basal y agua "ad libitum".

B) Nefrectomía unilateral y dieta hiperproteica (caseína, 25 por 100; almidón, 48 por 100; aceite de olivas, 10 por 100; levadura seca, 10 por 100; mezcla salina, 5 por 100; aceite de hígado de bacalao, 2 por 100) — hypersalina (bebían solución de cloruro sódico al 1 por 100).

C) Igual que el B más inyección, durante veintidós días, de 2,5 mg. diarios de acetato de desoxicorticosterona Abelló.

D) Lo mismo que el C, pero inyectadas además durante los tres últimos días anteriores al sacrificio con tres dosis diarias de 1,5 unidades de renina.

El efecto fué juzgado por la determinación de la presión arterial mediante canulación directa de la aorta abdominal bajo anestesia con uretano inmediatamente antes del sacrificio del animal y por el peso del corazón y riñón conservado. Las técnicas para el estudio del M. A. O., C. E. y  $QO_2$  han sido las mismas utilizadas en trabajos anteriores con el aparato de Warburg<sup>4</sup>.

## RESULTADOS.

## I) Efecto hipertensivo.

Las modificaciones de la presión arterial, medida directamente, se ven en forma resumida en el cuadro I, y en detalle, en la tabla I del protocolo final.

## CUADRO I

VALORES MEDIOS (MMS. MERCURIO) DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN CADA GRUPO EXPERIMENTAL  
(Las cifras entre paréntesis indican el número de determinaciones.)

Grupo	Presión	Desv. st.
A.	37,3 (13)	± 10
B.	36,6 (16)	± 8,7
C.	62,5 (14)	± 11,6
D.	58,3 (19)	± 13,8

Las modificaciones de peso del corazón y riñón se reproducen en sus valores medios en los cuadros II y III y detalladamente en las tablas II y III del protocolo final.

## CUADRO II

VALORES MEDIOS DEL PESO DEL CORAZÓN EN LOS CUATRO GRUPOS EXPERIMENTALES

Grupo	Peso corazón	Desv. st.
A.	0,478 gr. (32)	± 89,3
B.	0,556 " (31)	± 207,5
C.	0,565 " (42)	± 83,4
D.	0,636 " (29)	± 130,2

## CUADRO III

VALORES MEDIOS DEL PESO DEL RÍNÓN EXTIRPADO Y DEL CONSERVADO

Grupo	Peso riñón extirpado	Desv. st.	Peso riñón conservado	Desv. st.
A.	0,549 gr. (10)	± 32,1	0,653 gr. (16)	± 99
B.	0,528 " (10)	± 135,2	0,845 " (19)	± 200
C.	0,517 " (10)	± 51,4	0,907 " (19)	± 352
D.	0,517 " (10)	± 51,4	1,022 " (19)	± 199