

van sobre el mecanismo e importancia de las sensibilizaciones en los estados alérgicos y el valor práctico del estudio de las precipitininas en el plasma de estos enfermos; muchos casos en los que clínicamente los factores desencadenantes eran oscuros, se aclaran por las precipitorreacciones, y de ello se obtienen normas terapéuticas que permiten la suspensión del cuadro clínico en casos pertinaces.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 ARJONA, ALÉS Y JIMÉNEZ DÍAZ. — Rev. Clín. Esp., 5, 192, 1944.
- 2 GOODNER. — Science, 94, 242, 1941.
- 3 COCA. — Familiar non reaginic allergy., 1943.
- 4 JIMÉNEZ DÍAZ. — Problemas de la Patología interna. Madrid, 1944.
- 5 RATNER. — Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy. Baltimore, 1943.

SUMMARY

The authors describe the results obtained from a study by a very sensitive method of precipitins of plasm in different alergic states and in normal subjects.

They show that there are alergens (pollen, moulds, house dust) which do not produce precipitins but reagins (reagin-producing alergy) while others (foods, animal scurf, vegetable dust) essentially produce precipitins, whether or no accompanied by reagins.

The authors discuss the deductions made from this study about the mechanism and importance of sensitizations in alergic states and the practical value of the study of precipitins in the plasm of sufferers.

Many cases in which the resolving factors were clinically obscure are clarified by precipitin reactions from which norms of treatment can be obtained, which cause the condition to disappear in persistant cases.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren berichten über die Ergebnisse ihrer Untersuchungen über Plasmapräzipitine, die sie mittels einer sehr sensiblen Methode bei den verschiedensten allergischen Erscheinungen und an normalen Personen anstellten. Es zeigte sich, dass es Allergene gibt (Pollen, Pilze, Hausstaub), die keine Präzipitine aber Reagine erzeugen ("reaginogene Allergie"), wogegen andere (Nahrungsmittel, Tierschuppen, Pflanzenstaub) vorwiegend Präzipitine mit oder ohne Reagine erzeugen. Die aus diesen Untersuchungen abgeleiteten Schlussfolgerungen über den Mechanismus und den Wert der Sensibilisierungen bei allergischen Zuständen und der praktische Wert der Präzipitinuntersuchung im Plasma solcher Patienten wird besprochen. In vielen Fällen, bei denen man klinisch den auslösenden Faktor nicht feststellen konnte, gelang dieses durch die Präzipitinreaktion. Darum wurden therapeutische Massnahmen festgelegt, die bei hartnäckigen Fällen zum Verschwinden des klinischen Bildes führen.

RÉSUMÉ

Les auteurs esposent le résultat obtenu de l'étude des précipitines du plasma, au moyen d'une méthode très sensible, chez des états alérgiques différents et chez des sujets normaux. Ils démontrent qu'il existent des alergènes (pollen, champignons, poussière de la maison) qui ne produisent pas de précipitines, mais si des réagines (alergie "réaginogénique") en même temps que d'autres (aliments, pellicules d'animaux, poudres végétales), produisent essentiellement des précipitines, étant accompagnées ou non de réagines. On discute les déductions qui se dérivent de cette étude au sujet du mécanisme et de l'importance des sensibilisations chez les états alérgiques et la valeur pratique de l'étude des précipitines dans le plasma de ces malades: beaucoup de cas chez lesquels les facteurs déchaînans étaient obscurs cliniquement, sont éclaircis par les précipitoréactions; de là, on obtient des règles thérapeutiques qui permettent la suppression du cadre clinique chez des cas pertinaces.

LA DIABETES ALOXANICA EN EL PERRO

VI Comunicación

Inactivación de la aloxana, en ciertas condiciones experimentales

F. GRANDE COVIÁN y J. C. DE OYA

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid.

Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ. Sección de Fisiología

En el curso de las experiencias emprendidas con el fin de esclarecer el mecanismo del fenómeno de la resistencia a la Aloxana, que hemos descrito en la cuarta comunicación de esta serie, tuvimos ocasión de observar que la inyección a perros normales de dosis diabetógenas de dicha substancia, que habían estado previamente en contacto con sangre de otro perro, no iba seguida de los efectos habituales de dicha inyección. Esta observación, realizada principalmente con sangre de perros resistentes a la aloxana, fué confirmada al incubar aloxana con sangre de perro normal. La repetición de las experiencias en distintas condiciones, demostró claramente que la aloxana se inactiva al contacto con la sangre, bastando para ello que dicho contacto dure un tiempo relativamente corto.

Las observaciones referidas fueron relacionadas con los resultados negativos de nuestros anteriores ensayos para demostrar por métodos químicos la presencia de aloxana en la sangre de los perros recién inyectados con dicha substancia, los cuales nos habían llevado a suponer que la aloxana, al contacto con la sangre, experimenta alguna trans-

formación que la hace perder sus reacciones características.

El interés de estas observaciones nos movió a realizar un estudio más detenido de la cuestión, con el fin de precisar en lo posible las condiciones de producción del fenómeno, y su alcance para explicar algunas peculiaridades de la acción fisiológica de la aloxana. Nuestro interés por el problema subió de punto cuando tuvimos conocimiento de las recientes publicaciones de LEECH y BAILEY y

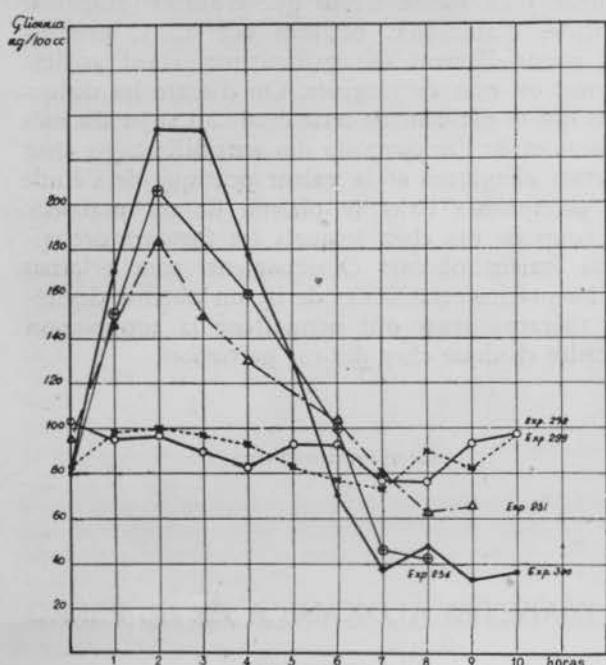


Fig. 1. — Efecto sobre la glicemia de la inyección de Aloxana en distintas condiciones.

- Exp. 251. Incubación 20 minutos con sangre normal.
- Exp. 254. Incubación 10 minutos con sangre normal.
- Exp. 298. Incubación 1 hora con sangre normal.
- Exp. 299. Incubación 1 hora con suero normal inactivado.
- Exp. 300. Incubación 1 hora con solución salina 0,9 %.

En todas las experiencias la dosis de Aloxana fué de 100 mg. por Kg. de animal.

de ARCHIBALD (*Journal of Biological Chemistry*, febrero y abril de 1945) acerca de la determinación química de la aloxana en los medios biológicos, en las que se demuestra claramente que esta substancia no puede ser identificada en la sangre a los pocos momentos de haber sido añadida, aun empleando métodos de la mayor sensibilidad, al tiempo que se estudian las posibles transformaciones químicas que dicha substancia puede experimentar al contacto con los humores orgánicos.

Las observaciones recogidas hasta el presente evidencian que la sangre normal posee una elevada capacidad para inactivar la aloxana con gran rapidez, haciendo que las dosis diabetógenas se hagan por completo inocuas, o muestren un efecto mucho menor que el normal, después de un contacto de corta duración. Aunque nuestras experiencias no explican la naturaleza de los procesos químicos que intervienen en la inactivación de la aloxana, que son probablemente numerosos, el interés de los resultados recogidos hasta el presente aconseja, a nuestro juicio, su publicación en este momento.

DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS

a) METÓDICA. — El material utilizado para esta publicación procede de una serie de 52 experiencias realizadas en 21 perros. Las técnicas empleadas fueron las mismas descritas en trabajos anteriores, variando tan sólo las condiciones de inyección de la Aloxana, que serán descritas en cada caso particular. Las determinaciones de glicemia y glicosuria, se llevaron a cabo con el método de SHAFFER y HARTMANN, y las pruebas de tolerancia a la glicosa consistieron, como en experiencias anteriores, en la administración por sonda gástrica de dos sobrecargas de 1 gramo de glicosa por kilogramo de animal, cada una de ellas, separadas entre sí por una hora de intervalo, y tomando las muestras de sangre antes de la primera, y 30 y 60 minutos después de cada una de dichas sobrecargas.

Para mayor comodidad en la presentación de los resultados, éstos han sido agrupados en cuatro Tablas, en las que se encuentran recogidos los valores glicémicos después de la inyección de Aloxana, en los animales normales (Tabla I) y en los ya

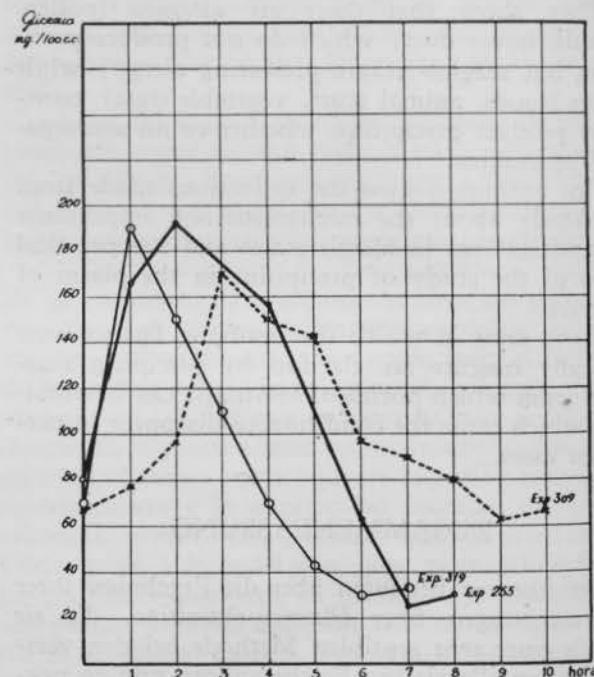


Fig. 2. — Efecto sobre la glicemia de la inyección de Aloxana en distintas condiciones.

Exp. 255. Inyección de Aloxana a continuación de transfusión de sangre normal.

Exp. 309. Incubación 30 minutos con solución de urea al 0,5 %.

Exp. 319. Incubación 1 hora con Ringer, pH-7,4.

En todas las experiencias la dosis de Aloxana fué de 100 mg. por Kg. de animal.

inyectados una vez anteriormente (Tabla III), así como los resultados de las pruebas de tolerancia practicadas en dichos dos grupos de animales (Tablas II y IV respectivamente). Los números de los animales y de las experiencias son reproducidos para facilitar la consulta de los datos, y aquellos resultados de más valor demostrativo son representados gráficamente, si bien queremos señalar que hemos

Tabla I. — INYECCIÓN DE ALOXANA EN DISTINTAS CONDICIONES, A PERROS NORMALES

Exp. n.º	Perro n.º	Aloxa- na mg. por Kg.	TRATAMIENTO	Glicemia (mg. por 100 c. c.) horas después aloxana										Glicemia en ayunas (mg. 100 c. c.) días después aloxana	
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
244	167	100	Incubada 1 hora, sangre resistente	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	No
245	173	100	» 1 »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	No
246	174	100	» 1 » normal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	No
251	176	100	» 20 minutos, sangre normal	96	146	183	150	130	—	103	80	63	66	66	70
254	179	100	» 10 »	80	150	206	—	160	—	100	46	43	—	70	70
255	180	100	Transfusión previa, sangre normal	80	166	193	—	156	—	63	26	30	—	76	80
280	188	80	Incubada 1 hora, suero normal	73	173	147	123	87	—	70	47	70	40	43	78
281	189	80	» 1 » solución salina	63	170	177	377	290	213	177	—	160	97	83	83
282	190	60	» 1 » plasma normal	77	90	97	90	—	90	90	87	90	100	57	—
283	191	60	» 1 » glóbulos rojos	83	87	83	—	—	87	97	90	77	90	87	67
284	192	60	» 1 » solución salina y heparina	77	156	163	110	—	40	40	50	47	40	107	90
292	193	60	» 1 »	67	184	164	103	107	177	103	63	53	—	123	90
293	194	80	» 1 »	73	94	244	274	254	230	177	123	53	37	—	263
294	195	60	» 1 » y heparina	67	117	167	164	110	90	50	27	23	17	—	70
298	196	100	sangre normal, 1 hora	103	97	97	90	83	93	93	77	93	97	83	117
299	197	100	1 hora, suero inactivado	83	97	100	97	93	83	77	73	90	83	83	57
300	198	100	» 1 » solución salina	83	170	233	233	177	133	70	37	47	33	37	527
309	199	100	10 minutos, solución urea 0,5%	67	77	97	170	150	143	97	90	80	63	67	440
319	201	100	Ringer pH 7,4, 1 hora	70	190	150	110	70	43	30	33	—	100	—	97

limitado el número de gráficas, en el deseo de evitar una excesiva extensión del trabajo.

b) INCUBACIÓN DE LA ALOXANA, CON SANGRE DE PERRO RESISTENTE A DICHA SUBSTANCIA. —

Tabla II. — PRUEBAS DE SOBRECARGA DE GLICOSA EN LOS PERROS CORRESPONDIENTES A LA TABLA ANTERIOR

Experiencia número	Pero número	Inyección Alozana experimento núm. (Tabla I.)	Días después Alozana	Glicemia Inicial (mg. 100 c. c.)	Glicemia, minutos después sobreexposición (mg. por 100 c. c.)			
					30	60	90	120
247	167	244	7	46	96	100	106	116
248	173	245	6	66	96	113	140	133
249	174	246	5	80	80	173	205	210
252	176	251	3	80	140	230	246	253
256	179	254	4	133	186	226	276	313
257	180	255	4	123	146	206	200	213
285	188	280	5	83	133	167	207	160
286	189	281	5	245	320	400	450	500
289	190	282	7	70	140	150	193	143
290	191	283	7	80	130	134	150	163
291	192	284	7	80	123	180	213	187
295	193	292	4	97	173	277	327	323
296	194	293	4	245	395	445	495	530
297	195	294	4	100	143	143	160	157
304	196	298	6	77	130	157	200	203
305	197	299	6	73	127	93	150	107
306	198	300	6	700	785	720	805	—
315	199	309	5	410	545	570	645	725
325	201	319	4	83	123	160	187	230

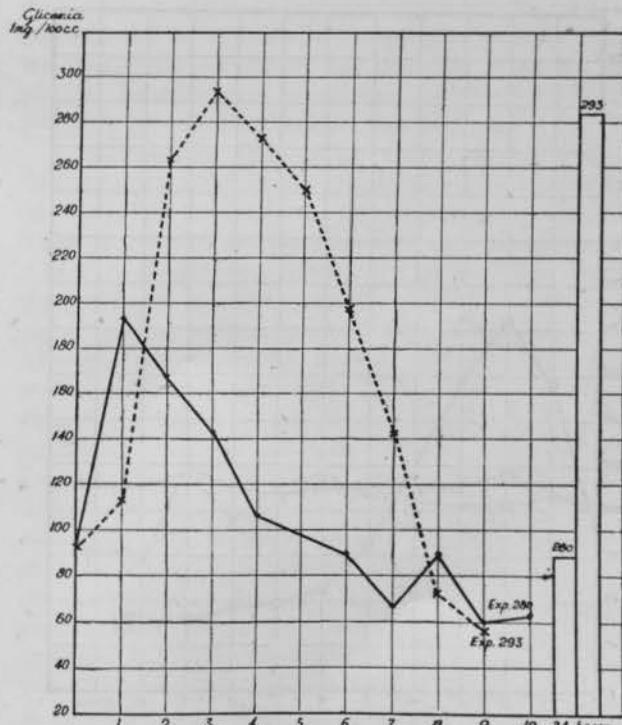


Fig. 3. — Efecto sobre la glicemia de la inyección de 80 mg. de Aloxana por Kg. en distintas condiciones.

Exp. 280. Aloxana incubada 1 hora en suero normal.
Exp. 293. Aloxana incubada 1 hora en solución salina

Las columnas representan la glicemia en ayunas a las 24 horas de la inyección, en cada uno de los animales.

Tabla III. — INYECCIÓN DE ALOXANA, EN PERROS PREVIAMENTE TRATADOS CON ALOXANA INCUBADA EN DISTINTAS CONDICIONES.

Exper. número	Perro número	Primera Aloxana experi- número	Tiempo (días) transcu- rrido	Segunda Aloxana mg. Kg.	Glicemía (mg. por 100 c. c.) horas después de la inyección de Aloxana										Glicemía ayunas (mg. 100 c. c.) días después Aloxana	Glicosuria	
					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
265	173	245	36	80	85	140	155	162	110	—	230	290	300	295	295	—	248 428 Si
266	174	246	35	80	90	85	210	240	250	—	180	120	110	120	90	37	268 264 Si
276	179	254	30	70	90	80	80	93	83	80	73	80	80	80	77	86	— 90 No
277	180	255	30	70	87	113	110	116	77	77	87	77	93	87	77	— 85 No	
307	190	282	21	60	67	187	213	223	207	177	130	67	37	37	37	107	127 173 Si
308	192	284	21	60	73	100	90	100	80	77	77	67	70	83	100	80	100 93 No

Tabla IV. — PRUEBAS DE SOBRECARGA DE GLICOSA EN LOS PERROS CORRESPONDIENTES A LA TABLA III

Experiencia número	Perro número	Inyección Aloxana (2 av.). Experiencia número	Días después Aloxana	Glicemia inicial mg. 100 c. c.	Glicemía, minutos después sobre carga (mg. por 100 c. c.)				
					30	60	90	120	
268	173	265	3	428	510	400	560	565	
269	174	266	3	264	430	374	473	484	
278	179	276	4	90	155	172	245	195	
279	180	277	4	85	160	220	250	254	
313	190	307	5	210	240	310	355	340	
314	192	308	5	97	—	173	250	273	

Comprende las dos experiencias 244 y 245 realizadas con los perros normales 167 y 173. Ambos

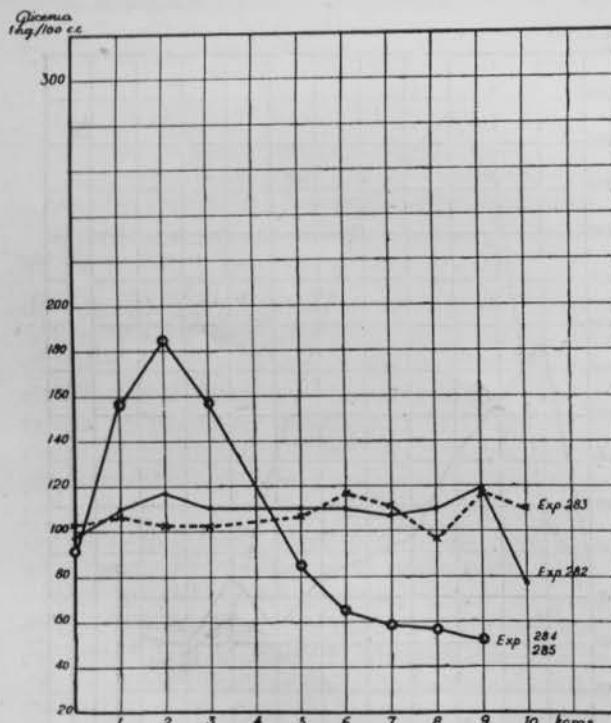


Fig. 4. — Efecto sobre la glicemia de la inyección de 60 mg. de Aloxana por Kg. en distintas condiciones.

Exp. 282. Aloxana incubada 1 hora en plasma normal heparinizado.

Exp. 283. Aloxana incubada 1 hora en glóbulos normales heparinizados.

Exp. 284 y 285. (Valores medios). Aloxana incubada 1 hora en solución salina heparinizada.

animales recibieron por vía intravenosa la cantidad de 100 mg. de Aloxana por kilogramo de peso, mezclada con sangre procedente de dos perros con

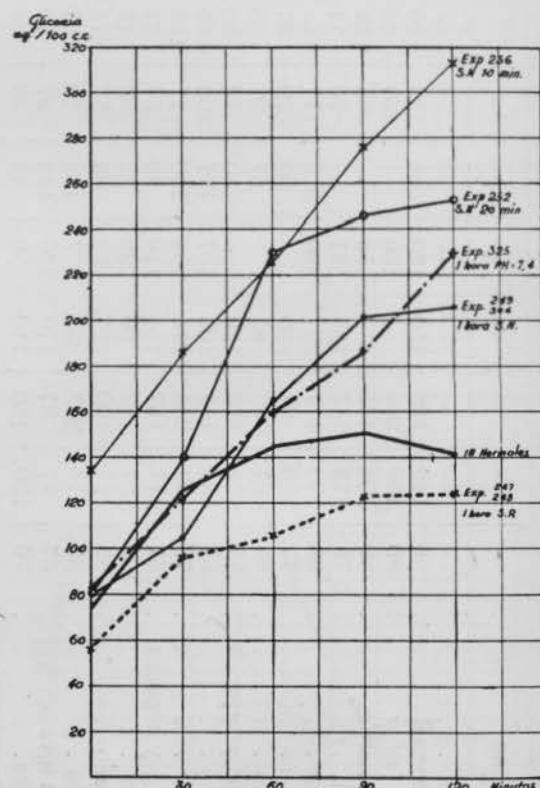


Fig. 5. — Curvas de sobrecarga de glicosa a los pocos días de la inyección de 100 mg. de Aloxana por Kg. en distintas condiciones, comparadas con la curva media de 18 perros normales.

Exps. 248 y 247. (Valores medios). Aloxana incubada en sangre de perro resistente, 1 hora.

Exps. 249 y 304. (Valores medios). Aloxana incubada en sangre de perro normal, 1 hora.

Exp. 325. Aloxana incubada 1 hora en Ringer a pH 7,4.

Exp. 252. Aloxana incubada durante 20 minutos en sangre normal.

Exp. 256. Aloxana incubada 10 minutos en sangre normal.

diabetes aloxánica espontáneamente curada, y cuya resistencia a la Aloxana había sido comprobada. En estas experiencias la cantidad de Aloxana, disuelta en 30 c. c. de suero salino fisiológico (0,9 por ciento), fué mezclada con 170 c. c. de sangre desfibrinada y filtrada por gasa. La mezcla se mantuvo en el baño a 38 grados durante una hora y al cabo

de este tiempo se inyectó en la vena safena de los animales. No se observó ninguna anormalidad en el comportamiento de estos perros, a los que no se tomaron muestras de sangre en las horas siguientes a la inyección. Las glicemias de ayuno en los días siguientes no muestran alteración alguna y tampoco se observó glicosuria. Las pruebas de sobrecarga de glicosa practicadas seis y siete días después de la inyección de la Aloxana, muestran que la tolerancia de estos animales es normal o incluso superior a lo normal (Experimentos 247 y 248, figura 5).

El contacto de la Aloxana con la sangre de perro resistente, en las condiciones experimentales reseñadas, anula por tanto la acción diabetógena de esta substancia.

c) INCUBACIÓN DE LA ALOXANA CON SANGRE DE PERRO NORMAL. — Las experiencias anteriores fueron repetidas en las mismas condiciones, empleando sangre de perro normal, e inyectándola de análoga manera después de la incubación, a los dos perros normales 174 y 196 (experimentos 246 y 298). El efecto inmediato de la Aloxana sobre la glicemia fué observado en el segundo de dichos experimentos y los datos del mismo se reproducen en la figura 1. Como puede verse en esta experiencia, falta por completo la acción característica de la Aloxana sobre la glicemia, no experimentando ésta variación sensible en el curso de las 10 horas siguientes a la inyección. Ninguno de los dos animales así tratados mostró hiperglicemia en ayuno, ni glicosuria, en los días siguientes a la inyección, y las pruebas de tolerancia practicadas respectivamente cinco y seis días después de la inyección de Aloxana (experimentos 249 y 304) muestran una elevación de la curva discretamente acusada. Dicha curva, que se reproduce en la figura 5, demuestra que existe una cierta disminución de la tolerancia a la glicosa en estos animales, aunque no tengan hiperglicemia ni glicosuria y por tanto no puedan ser considerados como diabéticos propiamente dichos.

De estas experiencias puede deducirse por tanto, que la incubación en sangre normal y en las condiciones referidas de una dosis diabetógena de Aloxana, produce la inactivación casi completa de la misma. Las cantidades de Aloxana empleadas inyectadas directamente, son capaces de producir un cuadro gravísimo de diabetes y la muerte del animal en un plazo de pocos días; mientras que en estas experiencias no produjeron, ni efecto inmediato, ni hiperglicemia y glicosuria, en los días siguientes. No obstante, los animales mostraron una leve, pero apreciable, disminución de la tolerancia a la glicosa, según se desprende de la observación de la figura 5.

d) INCUBACIÓN DE LA ALOXANA EN SUERO, PLASMA Y GLÓBULOS LAVADOS, DE PERRO NORMAL. — Con objeto de averiguar si las reacciones que conducen a la inactivación de la Aloxana, tienen lugar en el plasma, o en el interior de los glóbulos o en ambos lugares a la vez, realizamos una serie de experiencias en las que distintas cantidades

de dicha substancia fueron incubadas respectivamente con suero, plasma y glóbulos lavados procedentes de sangre de perro normal. He aquí los resultados de estas experiencias:

Experimento 280. — El perro normal 188, recibió una dosis de 80 mg. de Aloxana por kilogramo de peso, incubada una hora a 38 grados con suero sanguíneo de perro normal en iguales condiciones de volumen que en las experiencias anteriores (30 centímetros cúbicos de solución de Aloxana y 170 c. c. de suero). La inyección del suero con la Aloxana dió lugar a una respuesta glicémica de aspecto normal, aunque menos marcada, según puede verse en la figura 3. El animal, no obstante, no mostró hiperglicemia ni glicosuria en los días siguientes a la inyección y la prueba de tolerancia, practicada cinco días más tarde, en la forma habitual (experimento 285) muestra sólo una ligera elevación, comparada con la de los animales normales (figura 6). El suero parece por tanto capaz de anular la acción diabetógena de la Aloxana, aunque no anuló su efecto inicial sobre la glicemia.

Experimento 282. — El perro normal 190, recibe una dosis de 60 mg. de Aloxana por kilogramo, incubada previamente en las condiciones habituales en plasma de perro normal. Este plasma se preparó a partir de sangre de perro heparinizada, recogida y centrifugada en tubos parafinados, evitando cuidadosamente la producción de hemólisis. La glicemia en las horas siguientes a la inyección no muestra alteración apreciable (figura 4), no se observa hiperglicemia ni glicosuria en los días siguientes y la prueba de tolerancia practicada siete días después de la inyección (experimento 289) es casi normal en apariencia (figura 7), aunque muestra una cierta elevación. La dosis de Aloxana empleada, ha sido por tanto casi completamente inactivada por la incubación con plasma.

Experimento 283. — La dosis de 60 mg. de Aloxana por kilogramo, empleada en la experiencia anterior, fué utilizada en esta experiencia. La Aloxana se incubó en las condiciones habituales con 170 c. c. de glóbulos lavados. Los glóbulos fueron separados de la misma sangre empleada para separar el plasma utilizado en el experimento anterior. Despues de separados fueron lavados con doble volumen de solución salina al 0,9 por 100, centrifugando durante 20 minutos a 3.500 R. P. M. y aspirando con un sifón el líquido sobrenadante. La operación se repitió tres veces y la masa de glóbulos fué finalmente medida en una probeta y mezclada con la solución de Aloxana. La inyección de la mezcla después de la incubación se verificó sin dificultad alguna y a la misma velocidad que en las otras experiencias, utilizando una cánula de vena de 1,5 mm. de diámetro. El animal no mostró ninguna anormalidad después de la inyección y la glicemia permaneció estacionaria según puede verse en la figura 4. Tampoco se observó hiperglicemia ni glicosuria en los días siguientes, y la curva de tolerancia obtenida a los siete días de la inyección (experimento 290) fué prácticamente normal según puede apreciarse en la figura 7.

La incubación de la Aloxana con glóbulos pa-

rece por tanto de eficacia semejante a la incubación con plasma, en cuanto a la inactivación de dicha substancia se refiere.

Experimento 299. — Este experimento se realizó con el fin de averiguar si la inactivación del suero por el calor, modifica el efecto del mismo sobre la Aloxana. Para ello se incubaron en la forma ha-

tual. La mezcla adquirió notable viscosidad, cambió de color y mostró marcado dicroísmo. Después de la inyección intravenosa de la mezcla no se observó ninguna anormalidad en el animal, permaneciendo la glicemia prácticamente invariable, según puede verse en la figura 1. El animal no mostró hiperglicemia ni glicosuria en los días siguientes y

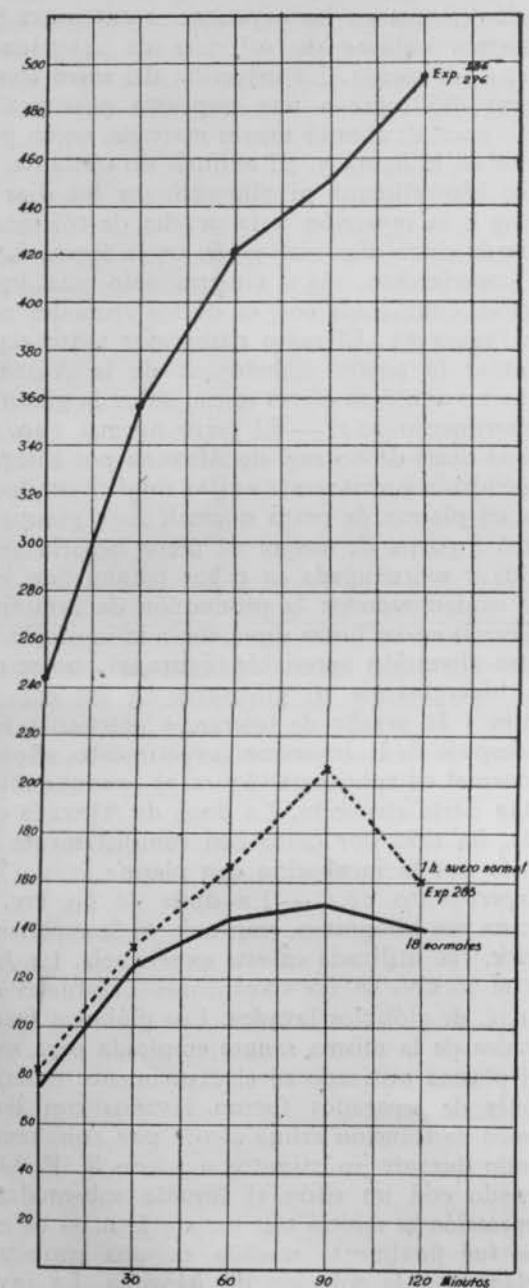


Fig. 6. — Curvas de sobrecarga de glicosa, a los pocos días de la inyección de 80 mg. de Aloxana por Kg. en distintas condiciones, comparadas con la curva media de 18 perros normales.

Exp. 285. Despues de 1 hora de incubación en suero normal.
Exps. 286 y 296. Despues de incubada la Aloxana 1 hora en solución salina 0,9%.

bitual 100 mg. de Aloxana por kilogramo de animal, con 170 c. c. de suero. Este suero había sido calentado previamente a 56 grados durante una hora, con objeto de inactivarlo, dejándolo enfriar hasta 38 grados y realizando entonces la mezcla e incubación con la Aloxana, en la forma habi-

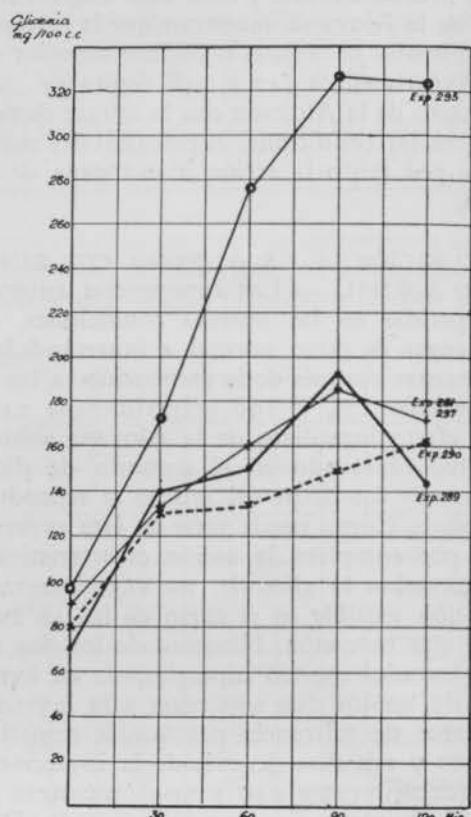


Fig. 7. — Curvas de sobrecarga de glicosa, a los pocos días de la inyección de 60 mg. de Aloxana por Kg., en distintas condiciones.

Exp. 289. Despues de incubar la Aloxana 1 hora en plasma de perro normal.

Exp. 290. Despues de incubar la Aloxana 1 hora en glóbulos de perro normal.

Exps. 291 y 297. Valores medios en dos animales, despues de incubar la Aloxana 1 hora en solución salina heparinizada.

la curva de tolerancia obtenida seis días más tarde (experimento 305) mostró un comportamiento normal.

Esta experiencia demuestra, por tanto, que el suero inactivado por el calor, conserva su capacidad de inactivar la Aloxana que se le añade, en nuestras condiciones experimentales. Esta capacidad es tanto más notable si se tiene en cuenta que parece haber sido más intensa que la ejercida por el suero normal, que fué menos eficaz incubado con una dosis de Aloxana más pequeña (experimento 280).

e) EFECTO DEL TIEMPO DE INCUBACIÓN Y DEL VOLUMEN DE SANGRE DEL ANIMAL. — Con objeto de obtener información acerca de la velocidad con que se verifica la inactivación de la Aloxana por la sangre normal, realizamos dos experiencias (números 251 y 254) en las que el tiempo de incubación se redujo a 20 y 10 minutos respectivamente,

empleando la dosis de 100 mg. de Aloxana por kilogramo de peso de animal. La inyección de la mezcla de sangre y Aloxana después de la incubación (en iguales condiciones de volumen que en anteriores experiencias) fué seguida de una respuesta prácticamente normal, como puede verse en la figura 1; siendo esta respuesta más marcada evidentemente en el caso del animal que recibió la Aloxana incubada solamente 10 minutos (experimento 254). Este animal mostró hiperglicemia y glicosuria en los días siguientes a la inyección, mientras que el que recibió la Aloxana incubada 20 minutos, mostró sólo una hiperglicemia muy discreta y pasajera (máximo a los dos días, 116 mg. por 100 c. c.) y no presentó glicosuria. Las curvas de tolerancia (experimentos 252 y 256) practicadas respectivamente tres y cuatro días después de la inyección, demuestran que existe una disminución de la misma, más marcada en el segundo de los animales.

El animal que recibió la Aloxana después de sólo diez minutos de incubación, contrajo por tanto un verdadero cuadro de diabetes, mientras que el que la recibió después de la incubación de 20 minutos de duración no fué diabético propiamente dicho, aunque mostró una evidente disminución de la tolerancia a la glicosa. La diabetes contraída por el animal que recibió la Aloxana después de 10 minutos de incubación, fué mucho menos grave que la que produce habitualmente la misma dosis de Aloxana inyectada directamente, siendo además de carácter transitorio, puesto que la glicosuria desapareció a los 12 días de la inyección. No cabe duda por tanto de que en este animal ha habido una atenuación del efecto de la Aloxana, que no ha sido suficiente para anular su acción diabetógena por completo.

Estas experiencias muestran que la Aloxana es inactivada con gran rapidez, y que basta un breve contacto con la sangre para que esta substancia pierda su efecto diabetógeno. Parece lógico que este efecto de la sangre debe producirse lo mismo *in vivo* que *in vitro*, por lo cual cabe pensar que un simple aumento del volumen de sangre del animal puede ser suficiente para atenuar la acción de dicha substancia. Por ello practicamos la inyección de una dosis de 100 mg. de Aloxana por kilogramo de peso de animal, en un perro que había recibido previamente 200 c. c. de sangre de otro perro normal, por vía intravenosa. Esta transfusión fué practicada en un animal que pesaba 12 kilogramos, y si estimamos en 800 c. c. su volumen inicial de sangre, nos encontramos con que el aumento del volumen equivale a un 25 por 100. Si suponemos que el volumen de sangre circulante no varía en el momento de la inyección, que se practica inmediatamente después de la transfusión, podemos calcular que la dosis de 100 mg. ha sido rebajada a una dosis de 80 mg. por kilogramo, según el nuevo volumen de sangre del animal.

La respuesta a la Aloxana en este experimento (número 255) es de aspecto normal según puede verse en la figura 2. El animal muestra hiperglicemia y glicosuria en los días siguientes a la inyección, y la curva de tolerancia (experimento 257) obtenida tres días después muestra una elevación

indudable, aunque muy marcada. La hiperglicemia y la glicosuria desaparecen rápidamente y el animal queda libre de estos síntomas al cabo de seis días. Un mes más tarde se practica una nueva prueba de tolerancia (experimento 275) que demuestra que no se ha producido modificación alguna de la misma, continuando el animal normoglicémico y aglucosúrico.

Esta experiencia parece mostrar por tanto que el simple aumento del volumen de sangre es capaz de atenuar el efecto de la Aloxana, siendo la inactivación que esta substancia experimenta mayor de lo que corresponde a la simple dilución calculada a partir del nuevo volumen de sangre. En esta experiencia el efecto es indudablemente menor que el que normalmente ejercen 80 mg. de Aloxana por kilogramo, cifras a la que queda reducida la cantidad administrada, teniendo en cuenta el aumento del volumen sanguíneo.

f) EFECTO DE LA DILUCIÓN DE LA DOSIS DE ALOXANA CON SOLUCIÓN SALINA. — Para descartar el efecto debido a la dilución de las dosis de Aloxana, en las experiencias de incubación, realizamos una serie de experimentos en los cuales las distintas dosis de esta substancia fueron incubadas en las mismas condiciones antes expuestas, con el mismo volumen de solución de ClNa al 0,9 por ciento. Los resultados de estos experimentos demuestran que la simple dilución e incubación con solución salina, no basta en nuestras condiciones para inactivar las dosis de Aloxana, y sólo cuando se emplean dosis bajas de esta substancia (60 mg. por kilogramo) parece notarse una disminución del efecto.

El efecto de la dosis de 100 mg. de Aloxana por kilogramo después de la incubación en solución salina, fué examinado en el experimento 300. La acción de dicha dosis sobre la glicemia se representa en la figura 1, para compararla con la ejercida por la misma dosis después de incubación en distintas condiciones. Obsérvese el marcado efecto de la misma, superior al obtenido en las otras experiencias. En los días siguientes a la inyección el animal mostró hiperglicemia y glicosuria intensas, y la curva de tolerancia practicada seis días más tarde es elevadísima, empezando en una glicemia de 700 y subiendo a 805 mg. por 100 c. c. El animal muere al día siguiente de esta prueba, plazo semejante al que se observa en los animales tratados con la misma dosis de Aloxana inyectada en forma de solución al 3 ó 4 por 100. La dilución y la menor velocidad de inyección que ella condiciona, y la incubación no son por consiguiente motivos suficientes para explicar la anulación del efecto de estas dosis de Aloxana.

La dosis de 80 mg. de Aloxana por kilogramo de peso incubada con solución salina, tuvo también efecto muy marcado, como puede deducirse de las experiencias 281 y 293, la segunda de las cuales se reproduce gráficamente en la figura 3. En ambos casos se observó hiperglicemia y glicosuria en los días siguientes a la inyección, y las pruebas de tolerancia practicadas cuatro y cinco días respectivamente, después de la inyección muestran una curva

considerablemente elevada, semejante a la que se obtiene con la misma dosis sin incubar (figura 6).

Siguiendo la misma técnica se inyectó finalmente la dosis de 60 mg. por kilogramo de peso en la experiencia 295. El efecto inmediato fué muy marcado, pero la hiperglicemia en los días siguientes fué muy discreta y sólo duró 72 horas. No hubo glicosuria. La curva de tolerancia (experimento 295) es bastante elevada, según puede verse en la figura 7. Parece, pues, que la dilución ha atenuado sensiblemente el efecto de esta dosis baja de Aloxana, en relación con el resultado obtenido cuando la misma es inyectada en forma de solución al 3 ó 4 por ciento.

g) EFECTO DE LA INCUBACIÓN DE LA ALOXANA EN SOLUCIÓN SALINA ADICIONADA DE OTRAS SUSTANCIAS. — En la experiencia 284, llevada a cabo como comparación de las experiencias 282 y 283 en las que se usaron plasma y glóbulos separados de sangre heparinizada, se añadió a la solución salina una cantidad de heparina semejante a la añadida a la sangre previamente (1,5 c. c. de heparina al 0,5 por 100 por cada 100 c. c.). Los resultados obtenidos en esta experiencia y en otra semejante (número 294), muestran una respuesta inicial normal (ver figura 4). No hay hiperglicemia ni glicosuria en los días siguientes a la inyección y las curvas de tolerancia obtenidas cuatro y siete días después de la inyección, respectivamente, son prácticamente normales, sobre todo la segunda de ellas (experimentos 291 y 297).

La anulación del efecto diabetógeno parece haber sido más marcada en estas experiencias que en las realizadas con igual dosis incubada solamente con solución salina, y parece por tanto que la presencia de heparina contribuye en estas condiciones a inactivar la Aloxana.

En la experiencia 309, estudiamos el efecto de la incubación con urea, empleando una cantidad de Aloxana equivalente a 100 mg. por kilogramo de animal, que fué disuelta en 100 c. c. de solución de urea al 0,5 por 100, en solución salina 0,9 por ciento. La solución se mantuvo 30 minutos en el baño a 38 grados y al cabo de este tiempo se inyectó por vía intravenosa en un perro normal. La respuesta glicémica inicial es de aspecto normal aunque quizás un poco menos marcada y algo más tardía que las observadas normalmente con esta dosis (figura 2). El animal presenta hiperglicemia y glicosuria en los días siguientes y la curva de tolerancia obtenida cinco días después de la inyección es muy elevada (experimento 315). Se ha desarrollado por tanto un cuadro de diabetes intensa, aunque quizás no tanto como el que produciría la misma dosis sin urea, y que no conduce a la muerte del animal en el plazo de pocos días.

Finalmente, se investigó el efecto de la alcalinidad del medio incubando la dosis de 100 mg. de Aloxana por kilogramo de peso con Ringer mezclado a partes iguales con un *puffer* de fosfato de 7,4 pH. 170 c. c. de esta mezcla se incubaron con la Aloxana disuelta en 30 c. c. de solución salina, durante una hora a 38 grados. La inyección de la

mezcla después de la incubación origina una respuesta glicémica normal (experimento 319, figura 2); pero el animal no muestra hiperglicemia ni glicosuria en los días siguientes a la inyección, y la curva de tolerancia obtenida cuatro días más tarde (experimento 325) muestra sólo una discreta elevación (figura 5). Parece por tanto que la simple incubación con Ringer a un pH de 7,4 basta para anular casi por completo el efecto diabetógeno de la Aloxana.

h) EFECTO DE UNA SEGUNDA INYECCIÓN DE ALOXANA, EN LOS ANIMALES PREVIAMENTE TRATADOS CON ALOXANA INCUBADA EN DISTINTAS CONDICIONES. — Dados los resultados obtenidos en las anteriores experiencias, juzgamos interesante averiguar cuál era el comportamiento de los perros que habían recibido Aloxana incubada en distintas condiciones, ante una nueva inyección de esta substancia practicada en la forma habitual (inyección intravenosa de una solución al 3 ó 4 por ciento). Con este objeto realizamos un grupo de seis experimentos, cuyos resultados se recogen en la Tabla III.

Tres de estos experimentos (números 265, 266 y 267) fueron practicados sobre los perros que se habían empleado previamente en las experiencias 245, 246 y 282, respectivamente. El primero de estos animales había recibido 100 mg. de Aloxana por kilogramo incubados en sangre de perro resistente, y el segundo la misma cantidad incubada en sangre de perro normal, mientras que el tercero había recibido 60 mg. por kilogramo en plasma de perro normal. Como se dijo anteriormente, ninguno de estos tres animales desarrolló un cuadro diabético propiamente dicho después de la primera inyección. La segunda inyección se practicó en todos los casos unas cuatro semanas después de la primera. Los dos primeros animales recibieron en esta segunda inyección 80 mg. por kilogramo, y el tercero 60 mg. por kilogramo.

Los resultados demuestran que la segunda inyección de Aloxana produce un efecto normal, aunque en el experimento 265 el aspecto es un poco diferente del habitual y la fase hiperglicémica resulta más intensa y duradera. Los tres animales contrajeron hiperglicemia y glicosuria, y las pruebas de sobrecarga practicadas 3 días después de la inyección en los dos primeros animales y 5 días más tarde en el tercero, demostraron una marcada disminución de la tolerancia. La comparación de los efectos de la Aloxana la primera y la segunda vez en el tercer animal, se presenta en la figura 8, y los valores medios de las curvas de sobrecarga de glicosa son reproducidos en la figura 10.

El primero de los tres animales murió en coma a los 12 días de la segunda inyección, habiendo mostrado en este tiempo una agravación progresiva de la sintomatología diabética. El segundo animal continúa con la misma hiperglicemia y glicosuria después de haber transcurrido más de dos meses de la segunda inyección, mientras que el tercer animal se recuperó rápidamente, desapareciendo la

glicosuria al cabo de 10 días y regresando la cifra de glicemia a su valor normal.

El resultado de estas experiencias enseña que los animales que permanecieron indemnes ante la pri-

mera inyección de Aloxana incubada, no han resultado protegidos frente a la segunda inyección, que produce en todos ellos un cuadro diabético como acabamos de señalar.

Los otros tres experimentos, por el contrario, se realizaron en animales que habían mostrado sinto-

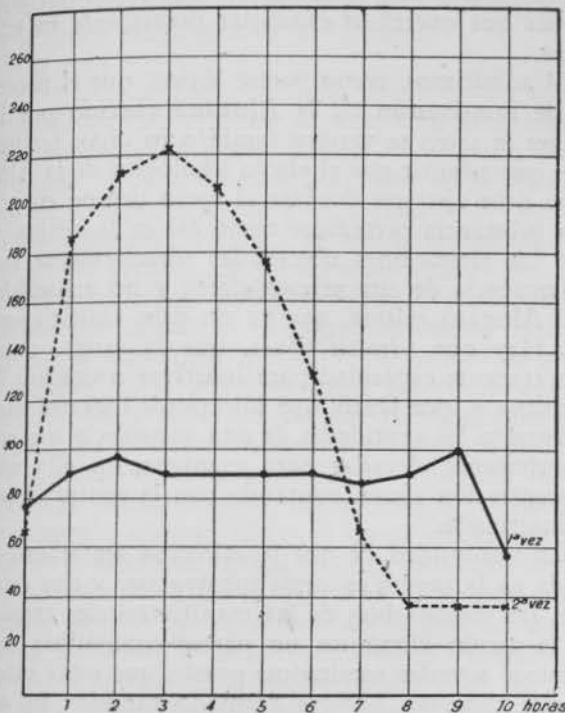


Fig. 8. — Efecto de la inyección de Aloxana (100 mg. por Kg.) incubada en plasma normal durante 1 hora. (1.ª vez, línea continua). Efecto de la administración de 60 mg. de Aloxana en solución al 3 % cuatro semanas más tarde. (2.ª vez, línea de trazos).

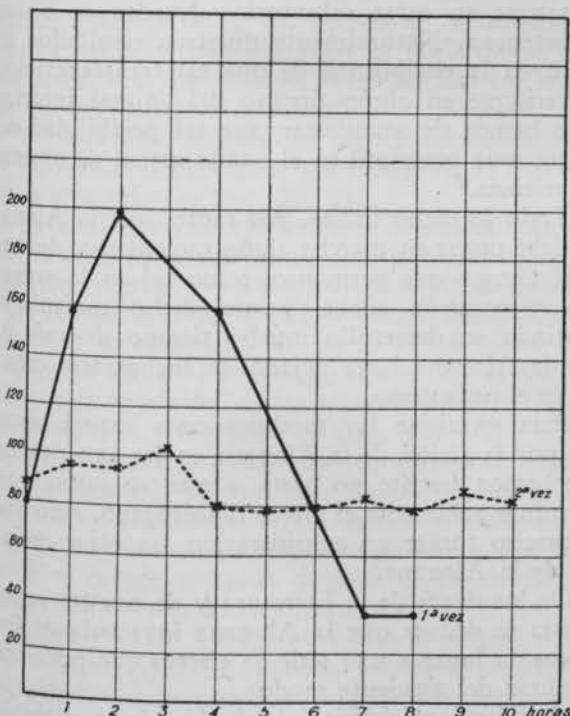


Fig. 9. — Efecto de la inyección de Aloxana (100 mg. por Kg.) practicada por primera vez. Valores medios de dos experiencias, después de 10 minutos de incubación y de previa transfusión de sangre normal (línea continua). Efecto de la administración de 70 mg. de Aloxana por Kg., en solución al 3 %, 30 días después en los mismos animales (línea de trazos).

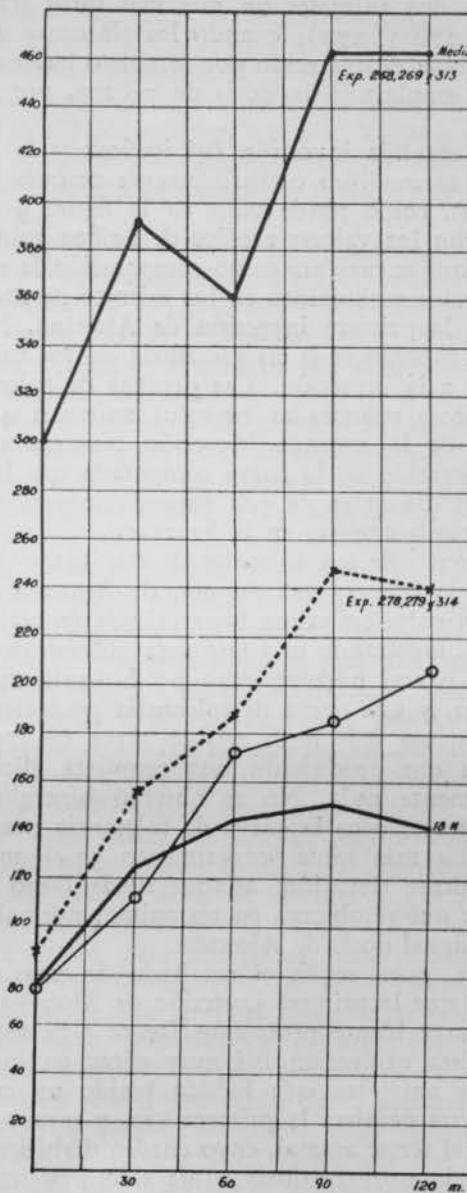


Fig. 10. — Curvas de sobrecarga de glicosa a los pocos días de haber practicado una segunda inyección de Aloxana, en varios animales en distintas condiciones, comparadas con la curva media obtenida en 18 animales normales. Línea de trazos: Valores medios en los perros 179, 180 y 182, después de la segunda inyección de Aloxana. La línea continua con círculos, representa los valores obtenidos en dos de estos animales (179 y 180) antes de la segunda inyección de Aloxana. Línea continua (parte superior de la gráfica): Valores medios de las curvas obtenidas en los perros 173, 174 y 190. La gráfica muestra el desarrollo de un marcado efecto diabético en el último grupo de animales, frente al escaso efecto conseguido en el otro grupo.

matología diabética, aunque pasajera, después de la primera inyección de Aloxana. Estas experiencias recayeron sobre los perros que fueron utilizados en las experiencias 254, 255 y 284 antes descritas. Los dos primeros animales habían recibido dosis de 100 mg. de Aloxana por kilogramo des-

pués de 10 minutos de incubación con sangre normal y después de transfusión de sangre normal, respectivamente, y ambos habían tenido después de esta primera inyección un cuadro diabético pasajero con hiperglicemia, glicosuria y disminución de la tolerancia. La segunda inyección se practicó en estos dos animales un mes más tarde (experimentos 276 y 277), cuando los síntomas diabéticos habían desaparecido por completo hacia algún tiempo, empleando la dosis de 70 mg. por kilogramo.

Esta segunda inyección fué ineficaz y la glicemia no se modificó ostensiblemente después de la inyección, como puede verse en la figura 9 construida con los valores medios de ambos animales, y en la que se presenta como comparación la media de los valores obtenidos en los mismos perros después de la primera inyección de Aloxana. No se observó hiperglicemia ni glicosuria en los días siguientes a la inyección. Las pruebas de tolerancia a la glicosa practicadas en estos animales 4 días después de la segunda inyección mostraron una ligera elevación de la curva comparada con la obtenida el día antes de esta segunda inyección, según se puede apreciar en la figura 10.

El tercero de los animales de este grupo había recibido la primera vez 60 mg. de Aloxana incubados en solución salina heparinizada (experimento 284), mostrando una respuesta glicémica inicial normal, o casi normal, pero no hiperglicemia ni glicosuria, y una curva de tolerancia poco elevada. Tres semanas más tarde recibió otros 60 mg. de Aloxana que produjeron una respuesta glicémica prácticamente nula. No se observó hiperglicemia ni glicosuria; pero la curva de tolerancia practicada 5 días más tarde (experimento 314) mostró una evidente elevación, aunque desde luego inferior a la que se observa en un animal normal después de igual dosis de Aloxana.

Parece, pues, según el resultado de estas experiencias, que la primera inyección de Aloxana produjo una evidente protección frente a la segunda dosis. Esta protección fué muy eficaz en los dos primeros animales, que habían tenido un cuadro de diabetes pasajera la primera vez, y menos marcada en el tercer animal, cuyo cuadro diabético después de la primera dosis había sido prácticamente nulo.

Estos resultados parecen indicar, por tanto, que la incubación de la Aloxana en las condiciones examinadas no altera la producción del fenómeno de resistencia a la inyección de nuevas dosis de esta substancia; y que la producción de este fenómeno depende de que la primera dosis haya ejercido o no su efecto glicémico inicial.

DISCUSIÓN

El hecho más importante que se desprende de las observaciones recogidas en las experiencias que acabamos de describir, es la demostración de la capacidad que poseen el suero, el plasma y los glóbulos sanguíneos para inactivar la Aloxana ha-

ciéndola perder su efecto diabetógeno cuando el contacto se establece en determinadas condiciones. Este hecho plantea una serie de interesantes problemas en relación con el mecanismo de acción de la Aloxana y con el desarrollo de la diabetes aloxánica que queremos examinar brevemente en este lugar.

Si admitimos, como parece lógico, que el proceso de inactivación de la Aloxana ejercido por la sangre *in vitro* se verifica también *in vivo*, tendremos que admitir que el efecto fisiológico de la Aloxana debe ejercerse durante el corto tiempo en que esta substancia permanece como tal en la sangre, y que las alteraciones observadas ulteriormente son consecuencia de este primer efecto y no achacables a la Aloxana misma, que ya no debe existir como tal. Hay que admitir, pues, que la sangre posee una evidente capacidad para inactivar o destruir la Aloxana y, por tanto, que sólo puede lograrse efecto cuando las cantidades de esta substancia son suficientemente elevadas para mantener en ella una concentración eficaz, contando con la cantidad que es inactivada.

La posibilidad de que la Aloxana sea transformada en la sangre en otras substancias, y que éstas sean las responsables de las manifestaciones tardías de la acción aloxánica no parece compatible con nuestros actuales resultados, puesto que estas substancias deberían haberse formado también *in vitro* y, por tanto, habrían sido inyectadas en nuestras experiencias, obteniéndose por tanto efectos normales. La ausencia de efecto en nuestras experiencias debe interpretarse, por tanto, como una prueba de que la Aloxana no es transformada en la sangre en otras substancias dotadas de acción diabetógena. Naturalmente nuestros resultados no excluyen la posibilidad de que tal transformación se verifique en algún órgano del animal intacto; pero hemos de manifestar que tal posibilidad no parece muy verosímil en el estado actual de nuestra experiencia.

Todo lo dicho indica, por tanto, que la Aloxana debe poner en marcha algún mecanismo, durante el tiempo que permanece como tal en la sangre a concentración eficaz, y que dicho mecanismo continúa su desarrollo mucho tiempo después de que la Aloxana haya dejado de encontrarse como tal en el organismo.

Para enjuiciar las modificaciones experimentadas por la acción de la Aloxana en las experiencias que hemos descrito no basta, a nuestro juicio, con examinar solamente el efecto diabetógeno, sino que es preciso tomar en consideración las otras acciones de la Aloxana.

De los datos de la literatura y de nuestra experiencia se deduce que la Aloxana inyectada en los perros da lugar a una serie de efectos que podemos clasificar del siguiente modo:

a) Efecto glicémico inicial; b) efecto diabetógeno; c) efecto protector frente a nuevas dosis de Aloxana.

En beneficio del orden de nuestra exposición discutiremos en primer lugar el comportamiento de cada uno de estos efectos en las condiciones expe-

rimentales adoptadas, para ocuparnos luego del importante problema de la relación que estos efectos tienen entre sí, en cuanto a su mecanismo de producción; problema que, a nuestro juicio, roza uno de los aspectos más importantes en el conocimiento de la acción fisiológica de la Aloxana.

a) COMPORTAMIENTO DEL EFECTO GLICÉMICO INICIAL. — La inyección de una dosis diabetógena de Aloxana a un perro normal va seguida, como es sabido, de una marcada elevación de la glicemia que dura algunas horas y deja paso a un período de hipoglicemia, el cual a su vez se transforma en un nuevo período de hiperglicemia definitiva. En trabajos anteriores hemos señalado la participación del sistema vegetativo en la producción de estas alteraciones glicémicas, poniendo de relieve la posible acción de la Aloxana sobre los segmentos de dicho sistema relacionados con la regulación glicémica. La observación de las variaciones glicémicas consecutivas a la inyección de Aloxana en las primeras horas después de la misma, constituye por tanto, a nuestro juicio, el mejor modo de apreciar en el momento actual lo que podríamos llamar acción vegetativa de la Aloxana. Por esta razón hemos seguido las variaciones de la glicemia en las horas siguientes a la inyección de la Aloxana en la casi totalidad de nuestras experiencias. Los resultados obtenidos, descritos anteriormente, enseñan que la acción de las dosis diabetógenas de Aloxana sobre la glicemia en las horas siguientes a la inyección, es anulada prácticamente por completo después de la incubación durante una hora con sangre, plasma sanguíneo, glóbulos y suero inactivado, procedentes de perros normales. Solamente en una experiencia (número 280) la dosis de 80 mg. por kilogramo incubada en suero normal fué seguida de una respuesta glicémica prácticamente igual a la observada después de una dosis equivalente de Aloxana, si bien menos marcada en lo que respecta a la primera fase (fig. 3).

La anulación del efecto de la Aloxana sobre la glicemia no parece atribuible a la dilución ni a destrucción térmica, por cuanto la incubación en idénticas condiciones en solución salina fisiológica no modificó sensiblemente el efecto de las dosis diabetógenas elevadas en comparación con el obtenido por la inyección de las mismas dosis en forma de solución al 3 ó 4 por 100 (figs. 1 y 3).

Si la incubación tiene menor duración, la respuesta glicémica se pone de manifiesto como puede verse muy claramente en la figura 1. Esta figura enseña también que la respuesta glicémica a la Aloxana es menos marcada después de la incubación de 20 minutos de duración que después de una incubación de sólo 10 minutos para la misma dosis. Es evidente que no pueden sacarse conclusiones cuantitativas de nuestras experiencias; pero creamos interesante reseñar este hecho dada la elocuencia de los resultados obtenidos, que indican cómo un mayor contacto entre la Aloxana y la sangre conduce a una inactividad más eficaz en lo que respecta a la producción del efecto glicémico inicial.

La previa transfusión de sangre normal al ani-

mal, y la incubación con solución de urea o con Ringer a pH 7.4 no anulan la respuesta glicémica a la inyección de Aloxana, aunque este efecto parece menos marcado que el producido por igual dosis de Aloxana incubada en solución salina, especialmente en lo que respecta a la incubación con solución de urea (fig. 2).

La adición de heparina a la solución salina parece atenuar ligeramente la respuesta a las dosis bajas (60 mg. por kilogramo), al menos en cuanto respecta a la fase hiperglicémica. Véase a este respecto la figura 4, construida con los valores medios de dos experiencias semejantes (núms. 284 y 299).

b) COMPORTAMIENTO DEL EFECTO DIABETÓGENO. — Si juzgamos de la eficacia diabetógena de la inyección de Aloxana solamente por la producción de un cuadro con hiperglicemia y glicosuria duradera, hemos de concluir que el poder diabetógeno de dicha substancia se pierde en la mayor parte de las condiciones de nuestras experiencias. En efecto, sólo después de la inyección de las dosis más elevadas incubadas en solución salina, se obtuvieron cuadros semejantes a los producidos por iguales dosis de Aloxana inyectadas directamente en la forma habitual; lo que prueba que no es la dilución ni el efecto térmico la causa que anula la acción diabetógena de estas dosis. La incubación con solución de urea practicada en una sola experiencia no parece tampoco capaz de anular el efecto diabetógeno de la dosis de 100 mg. por kilogramo, puesto que el animal mostró en los días siguientes a la inyección, hiperglicemia y glicosuria acentuadas. La incubación de dosis pequeñas con solución salina parece bastar, en cambio, para anular el efecto diabetógeno, según muestra la experiencia 292, verificada con la dosis de 60 mg. por kilogramo.

Es posible, pues, que la simple dilución e incubación basten para rebajar el efecto diabetógeno; pero que esta disminución de dicho efecto sólo se haga patente para aquellas dosis bajas cercanas al mínimo eficaz, mientras que las dosis más elevadas ampliamente diabetógenas no muestran en estas circunstancias una disminución de su efecto susceptible de evaluación cuantitativa, dada la naturaleza de los datos. Recordemos todavía que con la dosis de 100 mg. por kilogramo la gravedad del cuadro diabético no sólo fué comparable a la obtenida después de la inyección directa de dicha dosis, sino que también lo fué el período de supervivencia del animal, después de la inyección.

De los resultados de las experiencias con breves períodos de incubación en sangre, parece deducirse una relación inversa entre la duración del cuadro diabético y la de la incubación. Así en la experiencia 251 con incubación de 20 minutos sólo se observó una discreta y pasajera hiperglicemia, sin glicosuria, después de la inyección; mientras que en la experiencia 254, con la misma dosis incubada solamente 10 minutos, se obtuvo un cuadro con hiperglicemia y glicosuria, mantenidas durante doce días después de la inyección. Es, pues, evidente la mayor intensidad del cuadro diabético producido después de la inyección de la dosis incubada

un menor período de tiempo, hecho que sin duda está relacionado con una menor inactivación de la dosis de Aloxana. Estos hechos a su vez vienen a poner de manifiesto la indudable existencia de una relación entre la intensidad del cuadro diabético y la cantidad de Aloxana inyectada, entre la dosis mínima eficaz y las mortales.

El efecto diabetógeno, sin embargo, no puede enjuiciarse tan sólo por la existencia de hiperglicemia y glicosuria; pues si bien entendemos que no puede hablarse de diabetes si estos síntomas no se presentan, no deja de ser evidente que pueden existir alteraciones en el mecanismo de la regulación glicémica que coloquen al animal en una situación de anormalidad metabólica, aun cuando los referidos síntomas no estén presentes. Cuadros semejantes han sido descritos por otra parte en la literatura clínica, con distintos nombres.

Por lo dicho parece importante establecer si los animales que no muestran hiperglicemia ni glicosuria poseen, sin embargo, alguna alteración en su capacidad para regular la glicemia, que les distinga de los animales normales. A falta de otros métodos más eficaces para esta finalidad, hemos recurrido al estudio sistemático de la curva de tolerancia a la glicosa de nuestros animales siguiendo la misma técnica empleada en anteriores comunicaciones, para obtener así resultados comparables con los que ya poseemos.

Así como la hiperglicemia y la glicosuria faltan después de la mayoría de las experiencias recogidas en esta publicación, la alteración en la curva de tolerancia fué un hallazgo casi constante en nuestros animales después de la inyección de Aloxana en las distintas condiciones. Prescindiendo de aquellos en los que la existencia de hiperglicemia y glicosuria demostraba el desarrollo de un auténtico cuadro de diabetes, y en los cuales la curva de tolerancia fué siempre muy elevada, sólo un número reducido de perros mostraron curvas completamente normales. Dentro de estos últimos es preciso destacar los dos que recibieron la Aloxana incubada con sangre de perro resistente y en los cuales la curva de tolerancia (experimentos 247 y 248) (figura 5) demuestra una capacidad reguladora de la glicemia incluso superior a la media de 18 animales normales. Parece, pues, evidente que la destrucción o inactivación de la Aloxana por la sangre de perro resistente ha sido tan eficaz que los animales inyectados con ella en estas condiciones no han sufrido el menor menoscabo en su tolerancia a la glicosa. La incubación con sangre normal de las dosis de 100 mg. de Aloxana por kilogramo, que anula por completo el efecto inicial sobre la glicemia y la hiperglicemia y glicosuria en los días siguientes, no impide sin embargo que después de la inyección se manifieste una ligera disminución de la tolerancia a la glicosa (fig. 5). Una disminución de la tolerancia a la glicosa se produce en los animales que han recibido la misma dosis de Aloxana después de incubación de 20 y 10 minutos, respectivamente. La tolerancia es menor en el animal que recibe la Aloxana después de la incubación más breve. Como se ve, pues, en este aspecto las prue-

bas de tolerancia dan resultados análogos a los observados por la producción y duración de la hiperglicemia y glicosuria en estos dos animales.

La dosis de 80 mg. de Aloxana incubada con suero sanguíneo produce una ligera elevación de la curva de sobrecarga, que contrasta con el efecto producido por igual dosis inyectada después de incubación en solución salina.

Muy elocuentes son los resultados obtenidos con las dosis de 60 mg. por kilogramo, según pueden verse en la figura 7. La inyección de esta dosis, después de una hora de incubación en solución salina, a pesar de no haber producido signos diabéticos, da lugar al desarrollo de curvas de tolerancia evidentemente elevadas; mientras que la inyección de la misma dosis después de la incubación en plasma o glóbulos de perro normal, produce sólo una ligera elevación de la curva de tolerancia. (Experimentos 289 y 290.) Es de señalar que la adición de heparina a la solución salina basta para que el efecto de esta dosis se anule casi por completo, siendo las curvas de tolerancia después de esta inyección casi semejantes a las observadas después de la inyección de las dosis incubadas con plasma o glóbulos (experimentos 291 y 297), según puede verse en la referida figura.

Parece, pues, que la heparina ejerce un cierto efecto inactivador de la Aloxana, en lo que a su efecto diabetógeno se refiere.

La incubación con urea no evitó que la curva de tolerancia fuese enormemente elevada, mientras que la incubación con Ringer pH 7,4 tiene un efecto comparable al obtenido después de la incubación con sangre normal, en cuanto a la curva de tolerancia se refiere, como puede verse en la figura 5.

En resumen, pues, si medimos el efecto diabetógeno por el grado de tolerancia a la glicosa hemos de admitir que sólo la incubación con sangre resistente es capaz de anular por completo las dosis de 100 mg. La incubación con sangre normal de esta dosis, aunque basta para suprimir la respuesta glicémica inicial y la hiperglicemia y glicosuria, no evita la aparición de una leve, pero evidente, disminución de la tolerancia a la glicosa.

Las dosis de 60 mg. por kilogramo incubadas con plasma o glóbulos son inactivadas casi por completo y las curvas de sobrecarga son muy próximas a la media normal, y mejores que las obtenidas en los animales tratados con la dosis de 100 mg. por kilogramo después de una hora de incubación en sangre normal.

El efecto del tiempo de incubación para una dosis dada parece evidente, según hemos visto.

c) COMPORTAMIENTO DEL EFECTO PROTECTOR FRENTE A NUEVAS DOSIS DE ALOXANA. — Según describimos en la cuarta comunicación de esta serie, la inyección de una dosis diabetógena de Aloxana deja al animal en un estado de resistencia frente a la inyección de nuevas dosis de esta substancia. Esta resistencia a la Aloxana se manifiesta, según señalamos entonces, tanto por la ausencia del efecto glicémico inmediato, como por la escasa mo-

dificación de la curva de tolerancia, y la ausencia de hiperglicemia y glicosuria, que sólo se observaron en algunos animales esporádicamente y con escasa intensidad. El desarrollo de esta resistencia debe considerarse por tanto, a nuestro juicio, como uno de los efectos característicos de esta substancia y por ello hemos creído necesario discutir aquí el comportamiento de dicho fenómeno, en los animales injectados según las distintas circunstancias que han sido descritas.

Como queda dicho, hemos examinado el comportamiento de 6 de nuestros animales practicando en ellos una segunda inyección de Aloxana en la forma habitual, es decir, como solución al 3 ó 4 por ciento.

En su conjunto las experiencias parecen señalar que la resistencia a la Aloxana sólo se produce cuando la primera inyección ha ejercido un efecto de cierta intensidad. No es preciso que el animal haya sido diabético, según habíamos visto y señalado anteriormente, pero sí parece necesario que la Aloxana haya producido una respuesta eficaz. En las figuras 8 y 9 se ve claramente cómo los animales que tuvieron variaciones glicémicas y un cierto grado de diabetes pasajera después de la primera inyección, no respondieron a la segunda; mientras que los que la primera vez no mostraron efecto inmediato (en los que la curva de tolerancia sólo experimentó muy ligera modificación) después de la primera inyección, presentan una respuesta normal después de la segunda.

Todo ello parece indicar también que la inyección de Aloxana incubada en sangre no modifica el fenómeno de la resistencia, y que la producción o ausencia del mismo va ligada a que la primera inyección haya ejercido un efecto mínimo sin el cual parece ser que no se establece la resistencia ante las nuevas dosis. La incubación en sí no parece afectar, por tanto, al desarrollo del fenómeno.

De acuerdo con lo observado anteriormente, podemos afirmar que de momento parece que la resistencia a la Aloxana se produce siempre que la primera inyección haya ido seguida de la respuesta hiperglicémica inicial. No es posible decidir todavía si ésta es la única manifestación necesaria, o existen otras, que aun no conocemos, a las que va ligada la producción del fenómeno de resistencia, como tampoco podemos hacer deducciones acerca del mínimo de respuesta necesario para que dicho estado se establezca. Solamente señalaremos a este respecto que en una de las experiencias (número 308) en la cual la respuesta del animal a la primera dosis de Aloxana parece haber sido más débil, también parece observarse un efecto protector ante la segunda inyección ligeramente más débil que la habitual.

Por lo que respecta a las variaciones de la tolerancia después de la segunda inyección, hemos observado, en completo acuerdo con lo publicado anteriormente, que la falta de respuesta a dicha inyección (ausencia de efecto glicémico inicial y de producción de hiperglicemia y glicosuria) no excluye una ligera disminución de la tolerancia, con relación a la observada inmediatamente antes de dicha segunda inyección.

d) RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS MANIFESTACIONES PRODUCIDAS POR LA INYECCIÓN DE ALOXANA. — De los datos existentes en la literatura, coincidentes en parte con nuestra experiencia hasta el presente momento, parece poder deducirse que las distintas manifestaciones o efectos producidos por la inyección de Aloxana están estrechamente relacionados entre sí. Esta relación se encuentra establecida, según los autores, especialmente entre la fase hipoglicémica y el desarrollo del cuadro diabético. En este mismo sentido hablan nuestras observaciones, singularmente las referentes a la anulación del efecto diabetógeno de la dosis de 50 mg. de Aloxana por kilogramo por la previa administración de una dosis dada de atropina. Teniendo en cuenta la limitación de dichos resultados que se refieren exclusivamente a la referida dosis, y evitando generalizar indebidamente, creemos que este resultado apoya la posibilidad de que la Aloxana ejerza un efecto estimulante sobre la increción insular, como pretendieron SHAW-DUNN y sus colaboradores. Por otra parte, nuestros resultados parecen abonar en favor de la participación del vago en dicho proceso.

El estudio de la acción sobre la glicemia de las distintas dosis de Aloxana nos movió a suponer que las dosis bajas sólo ejercen sobre el páncreas un efecto estimulante, mientras que las dosis elevadas provocan la destrucción de las células insulares. El carácter de la fase hipoglicémica y del cuadro diabético desarrollado posteriormente dependerá, por tanto, de la intensidad de la dosis empleada; una dosis baja provocará hipoglicemia muy marcada y diabetes poco intensa y reversible, mientras que las grandes dosis darán lugar a hipoglicemias menos acusadas y a cuadros de diabetes muy graves e irreversibles.

Los resultados de las experiencias de incubación nos han permitido ampliar en parte los puntos de vista que poseemos acerca de la relación entre la acción glicémica inicial y el efecto diabetógeno de la Aloxana. Parece evidente, según dichos resultados, que no se produce efecto diabetógeno en los animales que no han mostrado respuesta glicémica previa en las horas siguientes a la inyección. Por el contrario, la existencia de una respuesta glicémica, aparentemente normal, con sus correspondientes fases hiper e hipoglicémica, no presupone necesariamente el ulterior desarrollo de un cuadro diabético. En efecto, las experiencias 280, 284, 294 y 319 muestran variaciones glicémicas de aspecto normal en las horas siguientes a la inyección de la Aloxana; pero los animales no han mostrado posteriormente hiperglicemia ni glicosuria, y las pruebas de tolerancia a la glicosa, practicadas varios días más tarde, sólo han mostrado una leve disminución. Es, pues, evidente, como ya hemos dicho, que el desarrollo de una respuesta glicémica inicial normal puede no ir seguida del desarrollo de un cuadro diabético. No creemos, sin embargo, que este resultado deba interpretarse como una prueba definitiva de que ambos efectos de la Aloxana sean independientes; parece más razonable admitir que el primer efecto glicémico se produce con más fa-

cilidad que el efecto diabetógeno y, por tanto, que aquél puede producirse cuando las cantidades de Aloxana activa en nuestras experiencias no son suficientes para provocar la acción diabetógena. Además, es lo más probable que el efecto diabetógeno se produzca siempre que la respuesta glicémica inicial sea de una determinada intensidad; pero nada podemos deducir a este respecto de nuestras experiencias.

Sea cual sea la explicación exacta de los fenómenos observados, parece evidente en todo caso que la explicación de la fase hipoglicémica sostenida por BAILEY y BAILEY no está de acuerdo con nuestros resultados. En efecto, los autores americanos suponen que la fase hipoglicémica es la consecuencia de la liberación de la insulina preformada en las células insulares al necrosarse éstas por la acción de la Aloxana. Es evidente que la necrosis de las células insulares debe producir un cuadro de diabetes manifiesto y duradero; por consiguiente, el desarrollo de fase hipoglicémica, no seguida de diabetes en algunos de nuestros animales, constituye un indicio de que la liberación de insulina, causa de dicha hipoglicemia, ha debido tener lugar sin que las células insulares se hayan necrosado. La decisión final en cuanto a este aspecto del problema depende naturalmente del estudio histológico de los páncreas de nuestros animales, que realiza en la actualidad nuestro colega el doctor RODRÍGUEZ MINÓN; pero de cualquier modo creemos que los resultados que poseemos apoyan la posibilidad de que las dosis bajas, o parcialmente inactivadas de Aloxana puedan producir un efecto glicémico normal con su fase hipoglicémica evidente, sin dar lugar por ello al desarrollo de lesiones irreversibles en las ínsulas pancreáticas. Las dosis de Aloxana incubadas que han dado lugar a los resultados que comentamos se han comportado evidentemente como dosis atenuadas, incapaces de provocar el efecto diabetógeno; pero suficientes para provocar la reacción glicémica inicial. Nuestra explicación del efecto estimulante de la incisión pancreática de las dosis bajas de Aloxana sigue, por tanto, teniendo aplicación en este caso.

La relación entre los efectos glicémico inicial y diabetógeno, y el efecto protector frente a nuevas dosis de Aloxana, parece claramente establecida en cuanto el primero de ellos, según hicimos notar. Nuestras experiencias indican que los animales que han recibido dosis elevadas de Aloxana, inactivadas por incubación en sangre total y en los que no se obtuvo respuesta alguna, no se desarrolla el efecto protector, y el animal reacciona normalmente ante una segunda dosis de Aloxana. Por el contrario, los animales que la primera vez han mostrado una respuesta glicémica normal, no responden a la segunda inyección de Aloxana, aun cuando su diabetes haya sido pasajera o no se haya manifestado prácticamente.

No poseemos en el momento actual ninguna explicación del mecanismo del fenómeno de la resistencia a la Aloxana, que constituye, a nuestro juicio, uno de los más interesantes problemas planteados por el estudio de la acción de esta substancia;

pero queremos señalar en este lugar el hecho de que la incubación de Aloxana con sangre resistente parece haber ido seguida de una inactivación más eficaz que cuando la incubación se hace con sangre normal, al menos en lo que respecta al resultado de las pruebas de sobrecarga. Parece, pues, que esta sangre de perro resistente posee una mayor capacidad de inactivación, y esperamos que un estudio más detenido del proceso de inactivación que hoy esbozamos nos pueda conducir a un mejor conocimiento del mecanismo de la resistencia a la Aloxana. No parece inverosímil ciertamente que la resistencia de estos animales se deba a una mayor capacidad de destrucción de la Aloxana.

e) REACCIONES DE LA ALOXANA CON LOS COMPONENTES DE LA SANGRE. — La explicación del fenómeno de inactivación de la Aloxana debe buscarse lógicamente en el estudio de las reacciones que dicha substancia experimenta en contacto con la sangre. Nuestros conocimientos a este respecto han sido ampliados considerablemente por las importantes publicaciones de LEECH y BAILEY y ARCHIBALD, antes mencionadas. En la primera de dichas publicaciones se demuestra que la inyección de Aloxana da lugar a una disminución del glutation reducido, que seguramente está condicionada por la reacción entre aquella substancia y los grupos tiol del glutation. Ésta no debe ser, sin embargo, la reacción responsable de la inactivación, por cuánto de las experiencias de LEECH y BAILEY y de las nuestras se deduce que el suero y el plasma ejercen prácticamente el mismo efecto que los glóbulos. Como el glutation se encuentra localizado en estos últimos de manera exclusiva, es evidente que no puede atribuirse a él el efecto inactivador del plasma y del suero.

La reacción de la Aloxana con la urea, descrita por MULDER y estudiada por ARCHIBALD, no parece capaz de explicar la inactivación en nuestras circunstancias, como se deduce del resultado obtenido en nuestra experiencia 309. Es posible que la reacción se verifique en períodos de tiempo más largos que el empleado; pero en tal caso tampoco serviría para explicar la rápida inactivación ejercida por la sangre, el plasma y los glóbulos.

El proceso de inactivación de la Aloxana no parece atribuible tampoco a un proceso de naturaleza fermentativa, por cuánto la previa inactivación del suero por calentamiento no ha disminuido apreciablemente la capacidad antialoxánica del mismo en nuestras experiencias.

Conforme a lo expresado por ARCHIBALD, creemos que uno de los más importantes factores en la inactivación de la Aloxana debe ser la alcalinidad, y quizás también las reacciones con los aminoácidos y proteínas, acerca de las cuales aun no hemos obtenido experiencia directa.

Por lo que respecta al efecto de la alcalinidad, es muy evidente el resultado de nuestra experiencia 319, en la cual la inhibición del efecto diabetógeno de la Aloxana obtenida por la simple incubación en medio de pH 7.4 fué comparable a la obtenida por incubación en sangre normal en las

mismas condiciones. No obstante la incubación en Ringer alcalino fué menos eficaz en lo que respecta a la inhibición del efecto glicémico inicial que se conservó, aunque la fase hiperglicémica parece algo menos marcada que en condiciones normales. Puesto que la Aloxana en medio alcalino es transformada en ácido aloxánico, y si suponemos que toda la Aloxana de nuestra experiencia ha sufrido esta transformación, es evidente también que tendríamos que achacar el efecto glicémico inicial al ácido aloxánico. Tendríamos en este caso una substancia no diabetógena capaz de ejercer el efecto glicémico inicial de la Aloxana. Los conocimientos que poseemos acerca del comportamiento de los derivados de la Aloxana, y los datos de la literatura, nos hacen pensar sin embargo en que no debe ser éste el caso. Por ello no podemos aceptar esta explicación mientras no tengamos pruebas en su favor, y entre tanto admitiremos que la Aloxana no ha sido totalmente transformada y que sólo una parte ha sido cambiada en ácido aloxánico, quedando una cantidad de Aloxana suficiente para producir el efecto glicémico inicial; pero insuficiente para inducir el desarrollo del cuadro diabético.

En todo caso es evidente que una parte importante del efecto inactivador de la sangre puede atribuirse a su alcalinidad.

La existencia de otras reacciones que completan la inactivación de la Aloxana por la sangre es, sin embargo, indudable, y lo observado en las experiencias con sangre de animales resistentes es una buena prueba de ello. Una de las cuestiones más importantes a dilucidar en el futuro es sin duda la referente a las reacciones que la Aloxana experimenta en contacto con los distintos componentes de la sangre, y al papel que estas distintas reacciones juegan en la inactivación de dicha substancia. La posibilidad de que en estas reacciones resulten otras substancias distintas de la Aloxana, pero capaces de ejercer alguna de las acciones que hoy atribuimos a ésta, no puede descartarse todavía definitivamente; pero ya hemos señalado que los datos existentes hablan en contra de tal posibilidad.

En resumen, pues, creemos fundado suponer que la acción de la Aloxana debe ser ejercida durante el tiempo que dicha substancia se encuentra en la sangre como tal, a una concentración adecuada. Todas las manifestaciones de la acción de la aloxana deben ser, por tanto, consecuencia de este efecto inicial, ejercido en un corto período de tiempo. La Aloxana, pues, debe ser destruida rápidamente cuando se inyecta en la sangre en la forma habitual, y sólo cuando la dosis es suficientemente elevada para sobrepasar el efecto inactivador y garantizar una cierta concentración durante un tiempo determinado, se obtiene el efecto característico.

Consecuencia de estos hechos es la dificultad para admitir la sumación de las dosis de Aloxana, si la separación entre las mismas es suficiente para que cada nueva dosis llegue cuando la anterior ha sido destruida. En este caso si se trabaja con dosis no diabetógenas será posible llegar a administrar varias veces la cantidad diabetógena de Aloxana sin provocar el trastorno diabético. Este hecho, que

creemos de interés en relación con ciertos resultados de la literatura, será objeto de un próximo estudio.

RESUMEN

La Aloxana se inactiva al contacto con la sangre, suero, plasma y glóbulos de perro normal. Dicha inactivación requiere sólo un contacto de breve duración para manifestarse. La sangre de los perros resistentes a la Aloxana, por tratamiento anterior con esta substancia, parece poseer una mayor capacidad de inactivación, que la sangre de perro normal.

La alcalinidad de la sangre parece ser uno de los factores importantes en la inactivación de la Aloxana.

La importancia del proceso de inactivación de la Aloxana por la sangre, en relación con el mecanismo de acción de dicha substancia, ha sido discutida.

Los autores desean testimoniar su agradoceimiento por la eficaz colaboración prestada por las señoritas, A. y S. GONZÁLEZ AJA, P. MANSO, y C. DÍAZ RUBIO, durante la ejecución de las experiencias descritas en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- ARCHIBALD, R. M. — Jour. Biol. Chem., 158, 347, 1945.
 BAILEY, C. C. y BAILEY, O. T. — Jour. Am. Med. Ass., 122, 1.165, 1943.
 GRANDE COVIÁN, F. y DE OYA, J. C. — Rev. Clín. Esp., 15, 262, 1944 y 17, 9, 1945.
 LEECH, R. S. y BAILEY, C. C. — Jour. Biol. Chem., 157, 525, 1945.
 SHAW-DUNN, J. S.; SHEEHAN, H. L. y MAC LETCHIE, N. G. B. — Lancet, 244, 484, 1943.
 OYA, J. C. DE, y GRANDE COVIÁN, F. — Rev. Clín. Esp., 16, 412, 1945 y 17, 160, 1945.
 HUCHES, H.; WARE, L. L. y YOUNG, F. G. — Lancet, 246, 148, 1944.

SUMMARY

Aloxan is inactivated on contact with the blood, serum, plasm and globules of the normal dog. This inactivation only requires contact of short duration to become manifest. The blood of dogs resistant to aloxan by previous treatment with this substance appears to possess a greater power of inactivation than blood of a normal dog.

The alcalinity of the blood appears to be one of the important factors in the inactivation of Aloxan.

The importance of the process of inactivation of Aloxan by the blood in relation to its mode of action is discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Alloxan wird beim Kontakt mit Blut, Serum, Plasma und Blutkörperchen von gesunden Hunden inaktiv. Diese Inaktivierung erfordert nur eine kurzfristige Berührung. Alloxan resistente Blut von Hunden, die vorher mit dieser Substanz behandelt worden sind, scheint eine stärkere Inaktivierungsfähigkeit zu besitzen als das vom normalen Hunde stammende Blut.

Die Blutalkalinität scheint bei der Alloxaninaktivierung eine wichtige Rolle zu spielen.

Man diskutiert die Bedeutung des durch das

Blut hervorgerufenen Inaktivierungsprozesses im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus dieser Substanz.

RÉSUMÉ

L'aloxane est inactivée au contact avec le sang, sérum, plasma et globules de chien normal. Cette inactivation demande uniquement un contact de courte durée pour se manifester. Le sang des chiens qui résistent l'Aloxane, par traitement antérieur avec cette substance, semble posséder une capacité supérieure d'inactivation que celui du chien normal.

L'alcalinité du sang semble être un des facteurs importants dans l'inactivation de l'Aloxane.

On a discuté l'importance du processus d'inactivation de l'Aloxane par le sang, par rapport avec le mécanisme d'action de cette substance.

RESEÑA SINTÉTICA DE LA INTERVENCIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN LA RETENCIÓN HIDROSALINA

B. PÉREZ MORENO

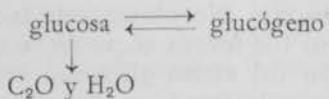
(Valladolid)

Entre los muchos problemas fisiopatológicos cuyo esclarecimiento interesa en Patología infantil, se encuentra el de los mecanismos mediante los cuales los hidratos de carbono intervienen en ese complejo crucial que constituye el metabolismo hidrosalino, de máxima importancia en la fisiopatología de los organismos en crecimiento.

Unánimemente todos los tratadistas, lo mismo de Pediatría que los demás internistas, destacan la gran influencia de los hidrocarbonados en la regulación hidrosalina, "representando la fuerza principal con cuyo concurso se acumulan en los tejidos las substancias que tienen el poder de atraer el agua" (FINKELSTEIN) y estudian las repercusiones de su déficit o carencia, produciendo ya lentas pérdidas de peso, ya rápidos derrumbamientos, según la perfección de los mecanismos individuales de regulación hidrosalina, así como también la retención hídrica que produce la alimentación con exceso de hidrocarbonados, la cual es mayor si, a la vez, la alimentación es pobre en grasa y albúmina (BAISCH).

Pero con la misma unanimidad, ningún autor, que haya leído yo, se detiene a concretar con precisión los mecanismos mediante los cuales ejercen los hidrocarbonados su influencia en la retención hidrosalina, siendo esta omisión la justificación de esta síntesis.

Los hidratos de carbono se transforman en el organismo en:



acumulándose, transformada en grasa, la cantidad sobrante.

El glucógeno retiene 3,8 gramos de agua por cada gramo de su peso (MAC KAY y BERGMANN).

La importancia del glucógeno en la retención hídrica es tal, que la exploración del turgor celular no sólo nos sirve para calcular el grado de hidratación del organismo, sino también de sus reservas de glucógeno, que consideramos paralelas.

Además de intervenir directamente en la retención del agua, puede hacerlo de manera indirecta por su papel de coloide protector y por su influencia en la fisiología del hígado y de los músculos.

El agua resultante de la utilización de los hidrocarbonados es aprovechada por el organismo, que elimina más cantidad de agua de la que ingiere, precisamente a consecuencia del agua metabólica, que en su mayor parte procede de la utilización de los hidrocarbonados. Según CAMERER, el adulto absorbe 35 gramos de agua por kilogramo de peso y día y excreta 40 gramos; el niño absorbe 140 gramos y excreta 148 gramos.

Pero no sólo, ni principalmente, actúan los hidrocarbonados en la retención hidrosalina por mecanismos directos. Probablemente es por mecanismos indirectos por los que ejerce su mayor influencia en el metabolismo hidrosalino, ya evitando la pérdida de agua y sales, ya provocando, su administración en exceso, alteraciones que ocasionen su retención excesiva (por ejemplo, hipovitaminosis B₁, hipoalimentación total y albuminoidea).

En primer lugar, permitiendo la combustión completa de las grasas y evitando así la acidosis que se produciría si la destrucción de las grasas quedara detenida en el eslabón de los cuerpos cetónicos.

La destrucción de los cuerpos cetónicos se verifica principalmente en el hígado y riñón, solamente si se dispone de cierta proporción de hidrocarbonados, siguiendo con todo su valor la frase de ROSENFELD que "las grasas no arden bien sino en el horno de los hidratos de carbono". Según los trabajos de LUSK (citado por JIMÉNEZ DÍAZ, Lec. de Patología médica, t. III, cuyo repaso me ha inspirado estas líneas), la combustión exige por cada molécula de ácido diacético otra de triosa, es decir, que se necesita una molécula de glucosa para cada dos de ácido diacético, aunque se ignoran los mecanismos íntimos de tal reacción. Por otra parte, la destrucción de los cuerpos cetónicos también depende, entre otras circunstancias que aquí no interesan, de la cuantía de las reservas glucogénicas del hígado, tan ligadas a su fisiología.

Sabido es que los ácidos cetónicos (β -oxibutírico y diacético) al penetrar en la sangre provocan una serie de fenómenos compensadores para mantener la constancia del pH, con alteración del equilibrio osmótico y, en definitiva, de la composición química y de la cantidad de agua. En primer lugar, aumenta la eliminación de CO₂ por la respiración y,