

defecto aislado en el desarrollo del tronco arterioso, o bien a un retardo en el cierre funcional del conducto arterioso. Es una afección no del todo rara que puede ser la causa de fenómenos circulatorios aparentemente funcionales o de hipertrofias cardíacas que parecen primitivas, de hipertensión infantil y de insuficiencia coronaria sin etiología visible.

RESUMEN

Los autores discuten la posición que debe guardarse frente al diagnóstico de "neurosis cardíacas" y clasifican las causas de tales cuadros. Entre éstas señalan la existencia de procesos orgánicos difícilmente objetivables que pasan frecuentemente desapercibidos; comunican casos de estenosis débil de la pulmonar con estigmas degenerativos neurológicos, y de hipoplasia aórtica comentando el cuadro clínico y los factores en los que debe basarse el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 SCHNEIDER, K.—Conferencias psiquiátricas para médicos. Madrid, 1944.
- 2 VON BERGMANN.—En el Hdb. d. inn. Med. de Bergmann-Stahelin, tomo III, p. I, págs. 575-596. Ed. Labor, 1943.
- 3 JIMÉNEZ DÍAZ.—Dispepsias y enteritis. Conf. en las Jornadas Médicas de Sevilla, 1945.
- 4 JIMÉNEZ DÍAZ, MORÁN, LORENTE, SCIMONE.—Rev. Clin. Esp., 3, 417, 1941.
- 5 JIMÉNEZ DÍAZ y LORENTE.—Rev. Clin. Esp., 7, 248, 1942, y 14, 298, 1944.
- 6 BÉNARD.—Bull. et Mm. Soc. Méd. Hop., 52, 643, 1936.
- 7 BROWN.—Congenital Heart Diseases. Londres, 1939.
- 8 BARCROFT, KENNEDY y MASÓN.—J. Physiol., 92, 1, 1938.
- 9 BISHOP.—J. Am. Med. Ass., 80, 546, 1923.
- 9 ABBOTT.—Atlas of congenital Heart Diseases. Nueva York, 1936.

SUMMARY

The authors discuss the position to be taken up with regard to the diagnosis of "cardiac neuroses" and they classify the causes of such conditions. Among these they point out the existence of organic processes difficult of recognition, which frequently pass unnoticed. They adduce cases of slight pulmonar stenosis with degenerative neurological stigma and of aortical hypoplasia, commenting on the clinical picture and the factors upon which diagnosis should be based.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren besprechen die Stellung, die man der Diagnose der "Herzneurosen" gegenüber einnehmen soll und geben eine Klassifizierung solcher Bilder. Unter diesen wird auf das Vorhandensein von objektiv schwer feststellbaren organischen Leiden hingewiesen, die oft nicht beachtet werden. Man beschreibt Fälle mit leichter Pulmonalstenose und neurologischen degenerativen Stigmen sowie andere mit Aortenhypoplasie, deren klinische Bilder besprochen werden. Ebenso werden die Faktoren, auf welche sich die Diagnose zu gründen hat, erwähnt.

RÉSUMÉ

Les auteurs discutent la position que l'on doit maintenir en face du diagnostic des "névroses car-

diaques"; ils classent les causes de tels cadres. Parmi celles-ci, ils signalent l'existence de processus organiques difficilement objetivables qui fréquemment passent innaperçus; ils communiquent des cas de sténose faible de la pulmonaire avec des stigmates dégénératifs neurologiques et d'hypoplasie aortique, commentant le cadre clinique et les facteurs sur lesquels doit se fonder le diagnostic.

CLÍNICA DE LA DIABETES POR ALOXANA

(I Comunicación)

J. L. R.-CANDELA

(Catedrático de Patología General)

Instituto de Medicina Experimental de Madrid.

Sección de Metabolismo

Hace algún tiempo, y desde luego mucho antes que fuera conocida la propiedad diabetógena de la aloxana, fueron señaladas dos cualidades de interés con respecto a este cuerpo. Así, LABES y FREISBURGER¹, demostraron la gran afinidad de la aloxana por los grupos sulfidrílicos, y que ésta actúa como un gran *tóxico capilar*; algo más tarde, en el año 1939, LEHMAN² descubre que la aloxana inhibe la conversión del éster de Cori al éster de Robison, y en altas concentraciones inhibe también la formación del propio éster de Cori, en razón a su fuerte actividad biológica como aceptor de hidrógeno.

En el año 1943, DUNN, SEEHAN y MAC LETCHIE³ descubrieron, un poco casualmente, que la aloxana es capaz de producir necrosis selectivas de los islotes de Langerhans y en consecuencia diabetes; mas es posible que no dieran en un principio toda la importancia que tal descubrimiento, al menos para nosotros, merece. Algo así ha sucedido con gran número de los trabajos y comunicaciones que han seguido a la de DUNN y sus colaboradores.

Al hacer una revisión de los trabajos publicados hasta el presente, no extraordinariamente abundantes, se observa que la mayoría, por no decir la totalidad, sigue una de estas dos directrices: estudio microscópico de la lesión a nivel de los islotes (naturaleza, caracteres y elementos o elementos celulares sobre los que asienta la lesión), o bien experiencias encaminadas a poner en claro el mecanismo de la acción aloxánica y sus efectos más inmediatos.

No cabe ninguna duda que tales directrices en la marcha de la investigación sobre diabetes aloxánica son de un extraordinario interés, y de ello son prueba los trabajos de GOLDNER y GOMORI⁴, BAILEY y BAILEY⁵, BAILEY, BAILEY y LEECH⁶, HARD y CARR⁷, BANERJEE⁸, HUGHES y HUGHES⁹, los interesantes de BRUNSWIG y GARROT¹⁰ que utiliza la aloxana en un caso de cáncer pan-

creático humano, y las varias comunicaciones que GRANDE y OYA¹¹ han publicado, con resultados muy interesantes, y a las que haremos referencia en cada lugar. Pero este interés no excluye que (como señalamos hace más de año y medio¹²) el descubrimiento de DUNN-SHAW nos proporciona un excelente objeto de estudio e investigación, que lo constituye el hecho de tener a nuestro alcance diabetes que tienen gran similitud con la humana (mayor que la pancreopriva y la Houssay-Young), y además nos ofrece la posibilidad de un estudio comparativo entre la diabetes aloxánica y la pancreopriva. Ambos, fueron lo que nos impulsaron a comenzar estos trabajos en febrero del 1944 (*) y de cuyos resultados, parte fueron objeto de comunicaciones en Nueva York.

En último extremo merece señalar el intento de utilizar la aloxana como quimioterapia en dos casos de cáncer de páncreas con hiperinsulinismo (BRUSCHWIG, ALLEN, OWNES y THORNTON¹⁴), sin resultados concluyentes.

El empleo de la aloxana en este sentido, es lógico calificarle de prematuro, mas permite pensar al menos, que al existir un agente químico que con tanta selectividad necrosa determinados elementos celulares (células beta de los islotes) sea éste un camino más, empírico si se quiere, que pueda conducir hacia el descubrimiento de otros cuerpos cuya electividad sea el de las células neoplásicas.

MATERIAL Y MÉTODOS. — El animal elegido para casi la totalidad de nuestros experimentos ha sido el perro, de peso medio y ambos sexos. En alguna ocasión hemos empleado también ratas adultas y conejos.

La dosis media empleada fué de 60 a 75 mg. por kilogramo de peso corporal, vía intravenosa.

Todos los animales sometidos a experiencia, más principalmente el perro, fueron puestos previamente a una dieta mantenida después durante toda la experiencia. Esta dieta estaba calculada¹³ a razón de 80 calorías por kilogramo de peso corporal. Los ingredientes fueron distintos en la dieta que utilizamos en los Estados Unidos (*Arcady Dog Ration Meal*), pero el porcentaje de hidratos de carbono se mantuvo igual en todas. La cantidad total administrada fué distribuida en tres comidas en las cuales la cantidad de hidratos de carbono representaba 1/5 del total en la primera, 2/5 en la segunda y 2/5 en la tercera.

Como exploraciones de rutina realizamos diariamente, glucemia dos horas después de la primera y segunda comidas y, glucosa total eliminada en las 24 horas.

Otras determinaciones son propias de cada trabajo y serán especificadas en la comunicación correspondiente.

(*) Queremos testimoniar una vez más nuestro agradecimiento al profesor L. BAUMAN, por las atenciones y facilidades que nos ofreció en su departamento de Metabolismo (*Columbia University-College of Physicians and Surgeons*), así como a los profesores W. PALMER y A. WHIPPLE, jefes de los Departamentos Médico y Quirúrgico de aquella Universidad.

TOLERANCIA A LA ALOXANA. — No se necesita ser un observador sagaz para que el problema de la tolerancia surja como el primero, cuando se investiga con la aloxana. Ha sido observación de todos los autores, las diferentes dosis a emplear en ratas, conejos y perros para la producción de diabetes con supervivencia, pero a la gran mayoría les ha pasado desapercibido o no han concedido interés (no así GRANDE y OYA sobre lo que han insistido también, y profundizado) al hecho de que empleando una dosis suficiente (*), en un tanto por ciento relativamente elevado produce casi siempre

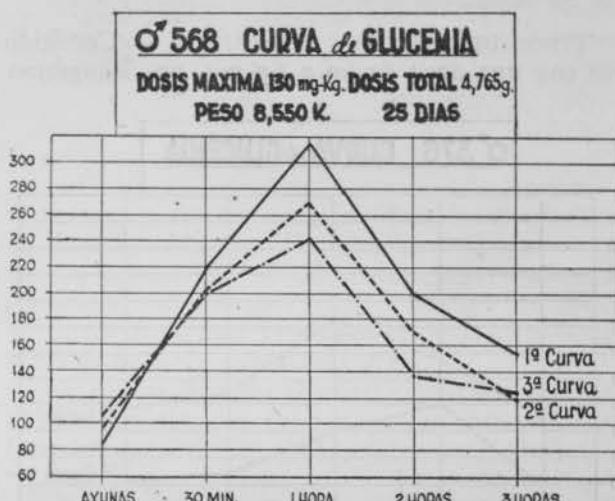


Fig. 1. — En el espacio de 25 días se obtienen tres curvas que están representadas en la gráfica, y señaladas en el orden que fueron realizadas. Ninguna de las dos primeras, pese a que la glicemia alcanza en la primera hora cifras relativamente altas, muestran una perturbación diabética. Trátase de un indudable caso de resistencia.

diabetes, y con mucha frecuencia también la muerte en pocos días por lesiones hepáticas y renales, mientras en que un tanto por ciento bajo (6-8 por ciento) el perro se muestra como resistente total (ausencia de hiperglicemia, glucosuria nula o transitoria, etc.) o se obtiene una diabetes leve, o una reacción ante la sobrecarga de glucosa que ni aun diabetoide pudiera calificarse.

Un ejemplo en este sentido son nuestras observaciones números 568 y 450 (véase fig. 1).

El número 568 es un animal al que se inyectó hasta 130 mg. por kilogramo de peso. Esta dosis representa justamente el doble de la usual para producir una diabetes y está también muy por encima de la conocida para la producción de lesiones renales irreversibles. El total de aloxana inyectada fué de 4.765 gramos.

En el gráfico núm. 1 se representan tres curvas de glucemia obtenidas en el corto espacio de 25 días. En la primera, inmediata a la última dosis de aloxana, se observa una muy elevada glicemia a la hora (318 mg. por 100), y a las tres horas solamente una cifra de 152 mg. por 100. La segunda curva es análoga a la primera de glicemias mucho más bajas, y la tercera curva es francamente

(*) Llamamos en este caso dosis suficiente a 75 mg. por kilogramo de peso; dosis que más que suficiente, puede clasificarse de muy elevada.

normal. Este caso es uno de los más típicos de resistencia a la aloxana.

El problema de la tolerancia y resistencia a la aloxana es de indudable interés, y está ciertamente ligado al estudio del mecanismo de acción de la aloxana. El resultado final, es decir la diabetes y la gravedad de ésta, está lógicamente relacionada con la sensibilidad del animal para con el tóxico en cuestión. Así sucede, en efecto, según veremos después.

GRANDE y OYA han encontrado también esta indudable resistencia y la estudian con detenimiento. GOMORI¹⁴ la niega.

TIPOS DE DIABETES ALOXÁNICA. — Conocido que con una dosis de 60 a 65 mg. por kilogramo

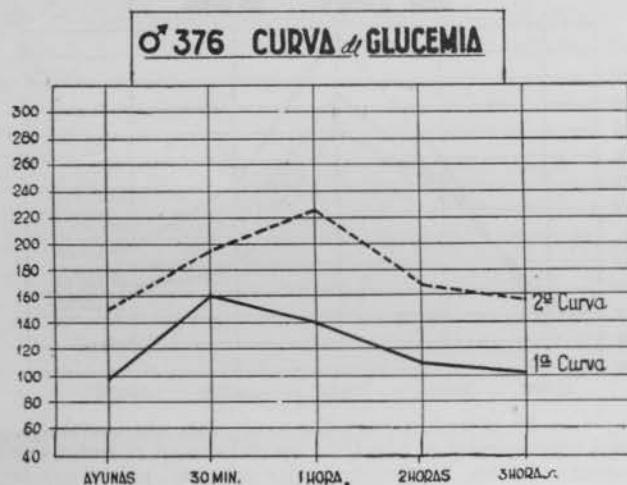


Fig. 2

de peso se obtienen con constancia diabetes, y aun con dosis inferiores, nosotros hemos elegido siempre una dosis superior: 70 a 85 mg. por kilogramo de peso.

Con la dosis de 75 mg. hemos obtenido diabetes que no siempre reviste las mismas características. La mayoría de las veces la diabetes producida es una diabetes grave, de glucemias muy altas. En gran número de casos los animales no sobreviven por las lesiones renales concomitantes y el *exitus* sobreviene entre el 6.^º y el 12.^º días. En otros casos el animal sobrevive pese a su diabetes grave (controlada ésta naturalmente), o en lugar de producirse una diabetes de aquel tipo, se produce una diabetes leve. Las observaciones 645 (diabetes grave) y 376 (diabetes leve) son ejemplos de tales afirmaciones.

El hecho que citamos, de producción de diabetes leves con dosis de aloxana (que de ordinario producen diabetes grave e incluso la muerte del animal) tiene cierto interés y está indudablemente ligado al fenómeno de resistencia. No cabe duda que la producción de una diabetes leve o grave es una muestra de distinta sensibilidad, que culmina en la resistencia del animal a hacerse diabético, aun con dosis más superiores.

EVOLUCIÓN DE LA DIABETES. — Puede decirse que, como regla general, la diabetes queda bien

establecida pasados unos días después de la inyección. En la mayoría de los casos la diabetes obtenida se mantiene con sus características de gravedad o no, durante el tiempo que permanece con vida el animal.

En un caso hemos visto producirse una agravación considerable del trastorno del metabolismo

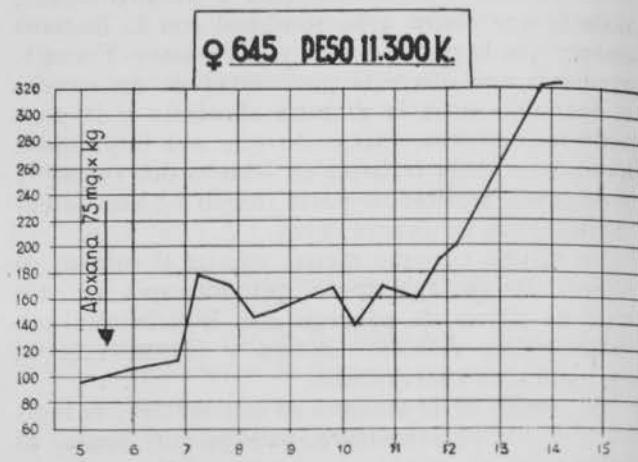


Fig. 3. — Diabetes grave de aparición tardía

de los hidratos de carbono, en el espacio de cuatro meses. Trátase de la observación B. M. (Black Male). Este perro recibió varias inyecciones de 100 mg. por kilogramo hasta un total de 4.220

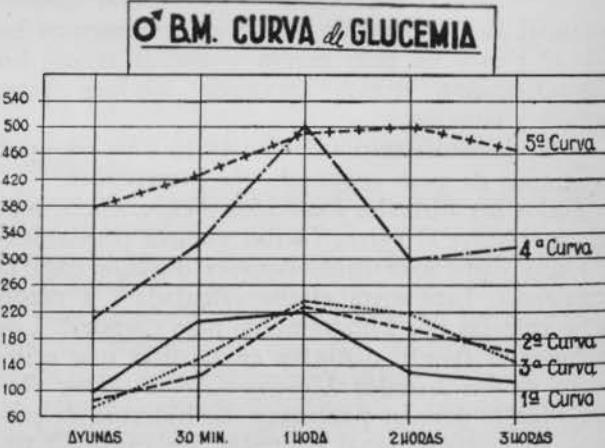


Fig. 4

gramos y en el espacio de dos meses. Quince días después de la última inyección (fig. 4) se obtiene la tercera curva de glucemia que aparece como muy elevada, sin que pueda hablarse con propiedad de un verdadero estado diabético. Sin más tratamiento ulterior, con igual dieta y en el espacio de dos meses, se obtienen las curvas 4 y 5 que muestran, sobre todo la última, la existencia de una diabetes grave.

Este hecho, creemos merece ser consignado al menos con vista al mecanismo de producción de la diabetes aloxánica.

Un hecho que se repite con relativa frecuencia, y que también ha sido visto por GRANDE y OYA, es la tendencia manifiesta a retrogradar de muchas diabetes de tipo medio. De los varios casos que

hemos podido observar, el 611 ha sido el que en menos tiempo se observa una tendencia a la curación. Importa consignar que esta tendencia a la restauración del equilibrio hidrocarbonado se realizó con la misma dieta, es decir, sin variar el porcentaje de hidrocarbonados en la misma, y sin tampoco oscilación manifiesta en el peso.

El hecho en sí tiene indudable interés. Naturalmente que por sí solo no vamos a admitir que esta aparente curación de la diabetes sea debida a una regeneración de los islotes de Langerhans. Sería preciso demostrar en primer lugar que la destrucción producida por la aloxana es, o fué en estos casos, definitiva, y que no produjo solamente una mera inhibición funcional, por proceso anatómico, que

BIBLIOGRAFÍA

- 1 LABES, R. y FREISBURGER, H. — Arch. f. Exper. Path. u. Pharmacol., 156, 226, 1930.
- 2 LEHMANN, H. — Bioch. J., 33, 241, 1939.
- 3 DUNN, J. S.; SEEHAN, H. L. y MAC LETCHIE. — Lancet, 1, 484, 1943.
- 4 GOLDNER, M. G. y GOMORI, G. — Endocrinology, 33, 297, 1943.
- 5 BAILEY y BAILEY. — Journ. Am. Med. Ass., 122, 1943.
- 6 BAILEY, C.; BAILEY, O. T. y LEECH, R. L. — New England J. of Med., 230, 18, 1944.
- 7 HARD, W. y CARR, C. J. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 55, 214, 1944.
- 8 BANERJEE, S. — Lancet, 654, 1944.
- 9 HUGHES, H. — Brit. J. of Exper. Path., 25, 126, 1944.
- 10 BRUNSWIG, A. y CARROT, J. — Cancer Research., 4, 55, 1944.
- 11 GRANDE, F. y OYA, J. C. — Rev. Clin. Esp., 15, 262, 1944.
- 12 CANDELA, J. L. R. — Comunicaciones en el Mount Sinai Hospital y Columbia University-College of Physicians and Surgeons. Abril y septiembre de 1944.
- 13 CLIVE, M. y MAC KAY. — Nutrition of the Dog. Comstock Publishing Company. New York, 1943.
- 14 GOMORI. — Comunicación personal.

SUMMARY

Some aspects are studied of diabetes produced in dogs by Aloxan. The resistance in some cases to the production of the disease, aggravation of the condition, and spontaneous relapses are noted. With the same dose of poison diabetes of different types is noticed; slight and grave.

We believe that for the first time there has been observed in the dog the presence of cataracts with like characteristics to those of human diabetes.

ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte einige Eigenarten des beim Hund durch Alloxan hervorgerufenen Diabetes.

Folgende Beobachtungen werden besonders erwähnt: Die bei einigen Fällen gesehene Resistenz gegen die Erzeugung des künstlichen Diabetes, die Verschlechterung aber auch spontane Remission. Bei derselben Giftmenge konnten leichte und schwere Diabetesfälle beobachtet werden.

Wir glauben, dass zum ersten Male beim Hund Katarakte auftraten, die denjenigen beim menschlichen Diabetes sehr ähnlich waren.

RÉSUMÉ

On étudie quelques aspects de la diabète par l'aloxane chez le chien.

On signale la résistance observée chez quelques cas pour la production de diabète, l'aggravation de la même et les régressions de même spontanées. On observe (avec la même dose de toxique) des diabètes de différent type: lèves et graves.

Nous croyons que pour la première fois, chez le chien, on observe la présence de cataractes avec des caractéristiques semblables à la diabète humaine.

RESUMEN

terminó con la *restitutio ad integrum* de las células beta. Pudo en efecto parecer una curación por regeneración, siendo, en cambio, la cesación de un trastorno funcional. El hecho, de todos modos, tiene interés y creemos merece ser aclarado.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES: Catarata.— Por primera vez (en el perro) y a los 14 meses de diabetes aloxánica, incompletamente controlada, se observa esta complicación (*). Queda consignando, aunque serán objeto, ésta y otras complicaciones, de comunicaciones sucesivas.

RESUMEN

Se estudian algunos aspectos de la diabetes por aloxana en el perro.

Se señalan la resistencia observada en algunos casos para la producción de diabetes, la agravación de la misma y las regresiones también espontáneas. Se observan (con la misma dosis de tóxico) diabetes de distinto tipo: leves y graves.

Creemos que por primera vez, en el perro, se observa la presencia de cataratas con características parecidas a la diabética humana.

(*) Doctor R. CASTROVIEJO con gran amabilidad, estudió cuanto a su especialidad se refiere.

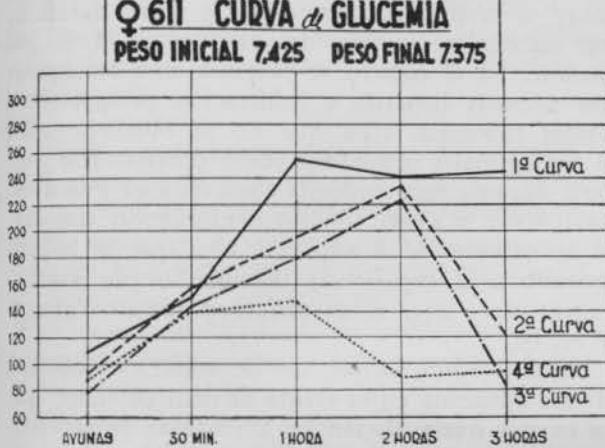


Fig. 5