

11. OGILVIE.—Edimb. med. J., 51, 460, 1944.
12. ROCKEY.—Ann. Surg., 118, 603, 1943.
13. BRUNSWIG.—The surgery of pancreatic tumors. San Luis, ed. Mosby, 1942.
14. GOLDNER y CLARK.—J. Clin. Endocrinol., 4, 194, 1944.
15. GOMORI.—Am. J. Path., a) 15, 497, 1939; y b) idem, 17, 1941.
16. FERNER.—Virchow's Arch., 309, 1, 1942.
17. HAIST.—Physiol. Rev., 24, 409, 1944.
18. LUKENS, DOHAN y WOLLCOTT.—Endocrinol., 32, 475, 1943.
19. RODRIGUEZ MIÑÓN.—Com. a la Academ. Méd.-Quirurg. Madrid, 1946.
20. LERMAN.—Am. J. Med. Sci., 207, 3-4, 1944.
21. MIUSKY.—Am. J. Dig. Dis., 13, 130, 1946.
22. ROP y RODRIGUEZ MIÑÓN.—REV. CLÍN. ESP., 6, 233, 1942.

## SUMMARY

A careful histological study of the pancreas from a diabetic patient died as a consequence of an intercurrent illness is reported. The pancreas was absolutely normal. Some considerations are made against the pancreatic theory of human diabetes.

## ZUSAMMENFASSUNG

Mitgeteilt wird ein Diabetesfall, der an einer interkurrenten Erkrankung starb. Das frühzeitig extrairete Pankreas wurde eingehend histologisch untersucht, wobei eine totale Normalität des Organes nachgewiesen wurde. Auf dieser Basis werden Betrachtungen angestellt, die gegen die Pankreastheorie des menschlichen Diabetes sprechen.

## RÉSUMÉ

On communique un cas de diabète qui mourut à cause d'une affection intercurrente avec le résultat de l'étude histologique détaillée du pancréas extirpé précocément, où il se démontre une normalité absolue de l'organe. A cette occasion on fait des considérations contre la théorie pancréatique de la diabète humaine.

incubación de los distintos tejidos con las soluciones de Aloxana, de la misma manera que se hizo con la sangre; pero este método ofrece otros inconvenientes, que aconsejaron por el momento la elección de otro camino. El método elegido consistió en la inyección de la Aloxana en distintos lugares del torrente circulatorio, a fin de poner de relieve la influencia ejercida por el paso de dicha sustancia a través de determinadas zonas del organismo, antes de penetrar en la circulación general. Este método constituye, por otra parte, en cierto modo, la continuación lógica de las experiencias de inyección directa en las arterias pancreáticas que han sido descritas en nuestra anterior comunicación (GRANDE, OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN, 1946).

Teniendo en cuenta la importancia de la musculatura, tanto por su significación cuantitativa, como por su participación en el metabolismo hidrocarbonado, nuestra atención se dirigió en primer lugar a establecer si el paso de la solución de Aloxana a través de un territorio muscular, antes de entrar en la circulación general, produce alguna alteración en la acción de dicha sustancia. Con este fin hemos comparado en una serie de perros normales el efecto de la administración de diferentes dosis de Aloxana inyectadas en la vena femoral y en la arteria femoral. En estas condiciones, la única diferencia es que la Aloxana pasa en un caso directamente a la circulación general, mientras que en el otro ha de circular previamente a través de la musculatura de la pata. Los resultados demostraron que la musculatura ejerce una evidente acción destructora de la Aloxana, y que para una dosis dada el efecto es mucho menor cuando se inyecta en la arteria femoral que cuando es inyectada en la vena.

Por otra parte, es posible que la llegada directa de la Aloxana a determinados órganos permita el desarrollo de su acción diabetógena en mejores condiciones, y a este respecto merecen recordarse aquí las investigaciones de HOUSSAY y colaboradores inyectando directamente en la porta, de las que los autores argentinos deducen la especial importancia del hígado para la acción de la Aloxana. Por esta razón hemos ensayado también el efecto de la inyección de Aloxana en otros segmentos del árbol circulatorio, tratando de establecer el papel de distintos órganos en la acción de dicha sustancia.

En la presente comunicación recogemos los resultados de estas experiencias, junto a algunas consideraciones acerca de los mismos.

## LA DIABETES ALOXANICA EN EL PERRO

(IX Comunicación.)

*Influencia de la vía de administración en la acción de la Aloxana.*

J. C. DE OYA y F. GRANDE COVIÁN

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

La rápida inactivación que experimenta la Aloxana al contacto con la sangre, que hemos estudiado anteriormente (GRANDE y OYA, 1945), debe verificarse también al contacto con otros tejidos orgánicos; pero siendo posible que la capacidad inactivadora de los distintos tejidos no sea igual, parece interesante realizar un estudio experimental del problema. La manera más inmediata de llevarlo a cabo sería, sin duda, la

## METÓDICA.

Se han empleado los mismos métodos descritos en comunicaciones anteriores, inyectando en todos los casos solución de Aloxana al 3 por 100, recién preparada, en suero fisiológico.

Las inyecciones se practicaron con la misma velocidad, en la vena femoral y en la arteria del mismo nombre, y en la dirección de la corriente sanguínea. Las inyecciones en la porta se realizaron previa laparo-

tomia bajo anestesia local, insertando la aguja lo más cerca posible del hígado.

Las inyecciones en la carótida se hicieron también tras anestesia local de la piel del cuello, empleando como en las demás inyecciones arteriales una aguja de muy fino calibre. La inyección en la aorta se realizó introduciendo en la carótida derecha, previo pinzamiento de la porción proximal de la misma, una cánula de material plástico de calibre y longitud adecuadas, atando sin comprimir demasiado y deslizando la cánula hasta el nivel deseado, lo que se consigue fácilmente sin pérdida alguna de sangre, después de retirar la pinza.

En ningún caso se empleó anestesia general, y la local se produjo con solución de novocaína sin adrena-

## RESULTADOS.

### a) Inyección de Aloxana en la arteria y vena femorales.

Se han realizado ocho experiencias en otros tantos perros normales, cuatro de los cuales recibieron 30 mg. de Aloxana por kilogramo de peso, dos recibieron la dosis de 50 mg. y otros dos la de 100 mg. Cada una de estas dosis fué inyectada en arteria y vena en la mitad de los animales empleados, respectivamente. Los re-

TABLA I.—Efecto de la inyección de Aloxana en arteria y vena.

| Exp. número | Perro número | Aloxana mg. kg. | A. o V. | Antes Aloxana | Después Aloxana: horas |     |     |     |     |     |    |    |    |     |      |  |
|-------------|--------------|-----------------|---------|---------------|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|-----|------|--|
|             |              |                 |         |               | 1                      | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7  | 8  | 9  | 24  | 48   |  |
| 387         | 220          | 30              | A.      | 83            | 83                     | 93  | 83  | 83  | 93  | 83  | 93 | 80 | 80 | 83  | 83   |  |
| 394         | 225          | 30              | A.      | 77            | 77                     | 93  | 73  | 63  | 73  | 77  | 77 | 60 | 60 | 77  | 80   |  |
| 388         | 223          | 30              | V.      | 80            | 190                    | 147 | 123 | 93  | 83  | 77  | 53 | 47 | 37 | 87  | 73   |  |
| 393         | 224          | 30              | V.      | 77            | 117                    | 100 | 93  | 103 | 97  | 117 | 97 | 90 | 90 | 90  | 103  |  |
| 399         | 226          | 50              | A.      | 73            | 123                    | 120 | 107 | 97  | 93  | 83  | 83 | 80 | 73 | 90  | 90   |  |
| 400         | 227          | 50              | V.      | 93            | 180                    | 150 | 110 | 93  | 83  | 63  | 40 | 33 | 43 | 117 | 125  |  |
| 407         | 228          | 100             | V.      | 83            | 207                    | 230 | 193 | 147 | 163 | 107 | 87 | 60 | 53 | 160 | 1000 |  |
| 408         | 229          | 100             | A.      | 103           | 197                    | 227 | 230 | 190 | 127 | 53  | 30 | 30 | 17 | 107 | 257  |  |

A. significa inyección en arteria; V., inyección en vena.

lina. Las heridas operatorias se cierran después de espolvoreadas con polvo de sulfatiazol y practicando toda la intervención con las precauciones asépticas habituales.

En el día de la inyección se estudió el efecto sobre la glicemia tomando muestras de sangre venosa, igual que en otras experiencias. En los días sucesivos los animales fueron vigilados, estudiando su glicemia en ayunas y la presencia de azúcar en la orina, practicando la prueba de tolerancia a la glicosa en la forma ya descrita.

sultados de estas experiencias se recogen en la tabla I.

Las medias de los valores en las experiencias de 30 mg. por kilogramo y los valores de las otras dosis se reproducen gráficamente en la figura 1.

El estudio de la tabla y la figura enseña que el paso de la Aloxana por la musculatura, an-

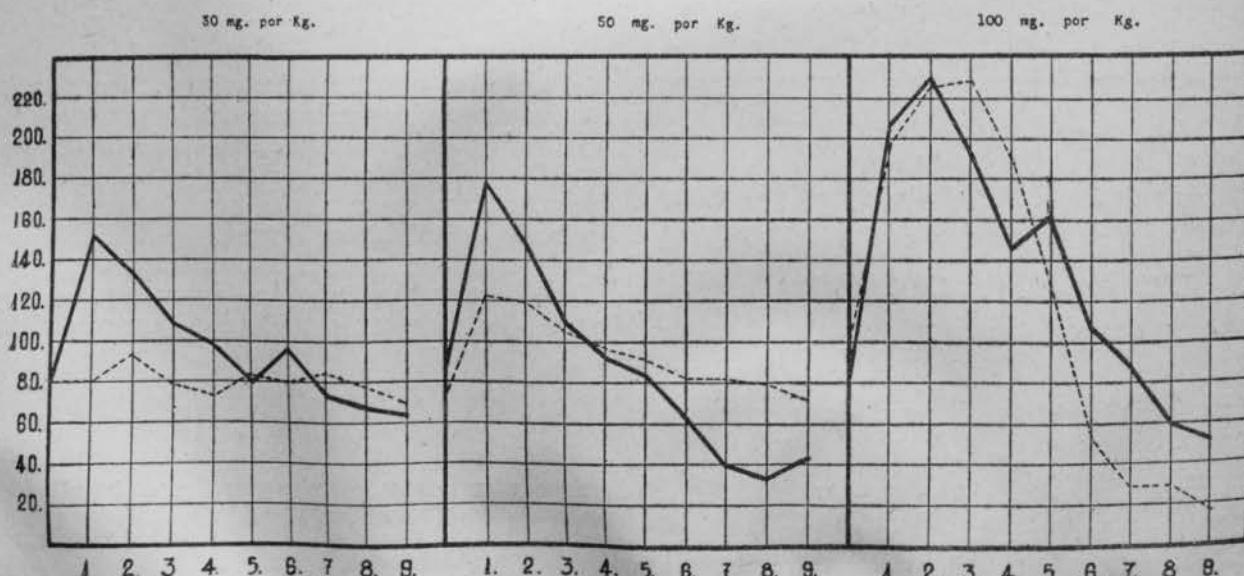


Fig. 1.—Efecto sobre la glicemia de la inyección de Aloxana, en arteria y vena. Línea continua: inyección en vena. Línea de trazos: inyección en arteria. Abscisa: tiempo en horas después de la inyección. Ordenada: Glicemia en miligramos por 100 c. c.

tes de su entrada en la circulación general, produce una atenuación evidente de su acción sobre la glicemia, especialmente para las dosis bajas. Para las dosis de 100 mg. por kilogramo la diferencia en la acción glicémica inicial es menos marcada; pero la atenuación del efecto dia-betógeno es evidente si se compara el comportamiento de la glicemia a las cuarenta y ocho horas. Esta diferencia se hace aún más notable si se considera que el animal que recibió la inyección por vía venosa muere al cabo de cinco días con el habitual cuadro diabético-rémico, siendo su glicemia el día antes de morir de 1.120 miligramos por 100 c. c., mientras que en el inyectado por vía arterial la glicemia es normal a los ocho días de la inyección, después de haber alcanzado un nivel máximo de 257 mg. por 100 c. c. al tercer día de la misma. Es evidente, pues, que en este animal la dosis de 100 mg. de Aloxana por kilogramo ha tenido un efecto poco mayor que el que ejerce habitualmente una dosis de 50 a 60 miligramos por kilogramo.

El comportamiento ulterior de los animales, en lo que respecta a su tolerancia a la glicosa, se representa en la figura 2. Los animales tratados con 30 mg. de Aloxana por kilogramo y vía venosa, muestran una ligera disminución de la tolerancia a la glicosa, mientras que los que recibieron la misma dosis en la arteria tienen una tolerancia completamente normal, e incluso un poco mejor que la media de este grupo de animales antes de la inyección. El animal tratado con 50 mg. por kilogramo muestra ligera hiperglicemia, con una evidente disminución de la tolerancia. El inyectado en arteria mostraba una glicemia normal en los días siguientes a la inyección, pero no pudo realizarse la prueba de sobrecarga por haber huído del laboratorio en el momento de ir a practicársela.

La tolerancia del animal tratado con 100 mg. por vía venosa no fué determinada en vista de su mal estado y de su enorme hiperglicemia ya referida. El inyectado en arteria con esta dosis padeció un absceso en el muslo, producido probablemente por acción necrosante de la Aloxana, y por ello la prueba de tolerancia se practicó más tarde de lo acostumbrado, esperando a la curación de dicho absceso. En este momento (veintiún días después de la inyección) el animal no muestra hiperglicemia ni glicosuria, que ya habían desaparecido a los ocho días de la inyección, según queda señalado. En este animal existe, como puede verse, una evidente dismi-

nución de la tolerancia, que no es, sin embargo, mayor que la observada en el tratado por vía venosa con 50 mg. por kilogramo (fig. 2).

La comparación del efecto de las mismas dosis de Aloxana inyectadas por arteria y vena demuestra, por tanto, que la musculatura posee un marcado efecto inactivador de esta sustancia. Basta el paso a través de un territorio muscular para que el efecto disminuya considerablemente, de tal manera, que las dosis bajas se anulan prácticamente por completo y las dosis elevadas muestran una acción mucho menos marcada.

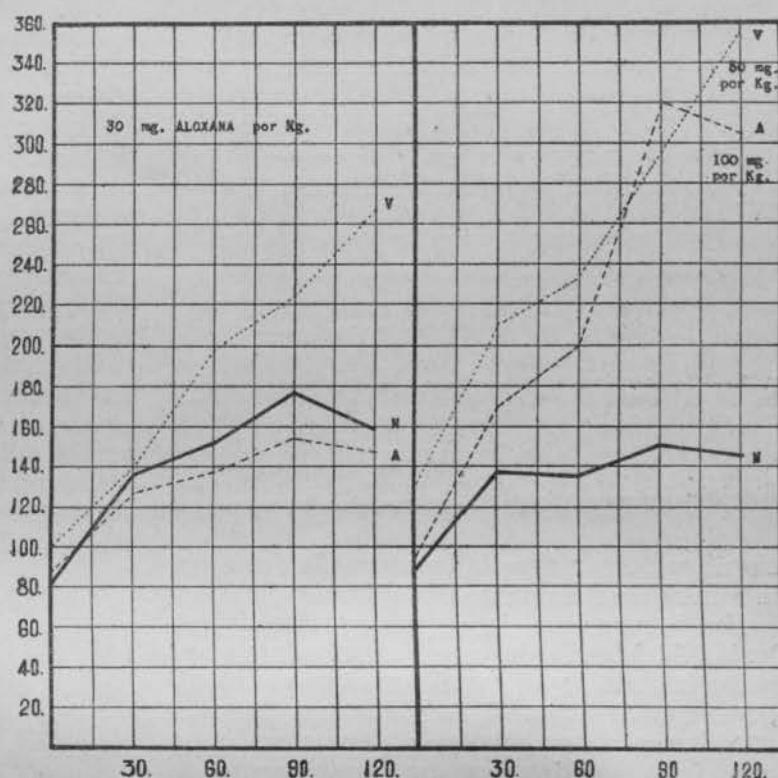


Fig. 2.—Pruebas de sobrecarga de glicosa, después de la inyección de Aloxana en arteria y vena. A la izquierda: línea continua, valores medios de las pruebas de sobrecarga en cuatro perros, antes de la inyección de Aloxana. Línea de puntos (V), media de dos de dichos perros, después de inyectados con 30 mg. de Aloxana por kilogramo en vena. Línea de trazos (A), media de los otros dos perros, después de inyectados con 30 mg. de Aloxana por kilogramo en arteria. A la derecha: línea continua, media de las pruebas de sobrecarga en dos perros, antes de la inyección de Aloxana. Línea de puntos (V), prueba de sobrecarga en uno de los perros, después de la inyección de 50 mg. de Aloxana por kilogramo en vena. Línea de trazos (A), prueba de sobrecarga en el otro perro, después de la inyección de 100 mg. por kilogramo en arteria. Ordenadas: glicemia en miligramos por 100 c. c. Abscisas: tiempo en minutos después de la primera sobrecarga.

#### b) Inyección de Aloxana en la vena porta.

Se ensayó en dos animales que recibieron 30 y 60 mg. de Aloxana por kilogramo de peso, respectivamente. El efecto sobre la glicemia de estas dosis se registra en la figura 3, en la que puede verse que ninguna de las dos produce variaciones glicémicas muy marcadas. De hecho, las respuestas parecen ser inferiores a las obtenidas por la inyección de dosis análogas en la circulación general. Ninguno de estos animales se hizo diabético, y el inyectado con 30 miligramos por kilogramo fué observado durante varias semanas sin que mostrase la me-

nor anormalidad. Sus pruebas de tolerancia, practicadas a los cinco y doce días de la inyección, se presentan en la figura 4, y demuestran que sólo existe una ligerísima elevación de la curva en la primera prueba, siendo completamente normal la segunda. En este animal no se observó nunca hiperglicemia ni glicosuria.

El animal inyectado con 60 mg. por kilogramo tampoco parece haberse hecho diabético.

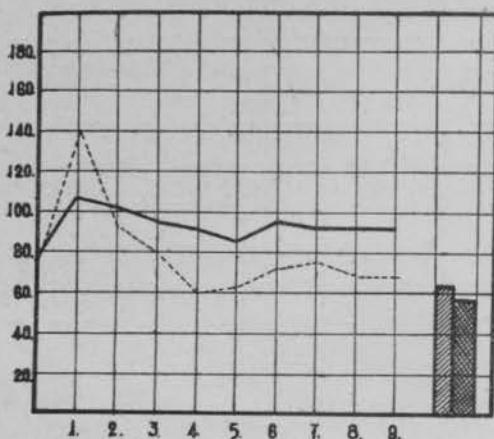


Fig. 3.—Efecto sobre la glicemia de la inyección de Aloxana en la porta. Línea continua, 30 mg. por kilogramo. Línea de trazos, 60 mg. por kilogramo. Las columnas representan las glicemias de ayuno a las cuarenta y ocho horas en cada uno de los animales. (Izquierda, dosis de 30 mg. Derecha, dosis de 60 mg.) Ordenadas: glicemias miligramos por 100 c. c. Abscisas: tiempo en horas después de la inyección.

pero no pudo ser estudiado adecuadamente, ya que murió en el segundo día después de la inyección, a consecuencia de una peritonitis purulenta. El hígado de este animal ofrecía un aspecto anormal, y el estudio anatomo-patológico, que agradecemos al Dr. MORALES PLEGUEZUELO, demostró una avanzada degeneración del parenquima hepático, con un cierto grado de desorganización y alteraciones hemorrágicas. No se observó acúmulo de grasa en las zonas alteradas; pero sí en la parte periférica de las trabéculas bien conservadas.

Parece que en este caso la dosis más elevada de Aloxana ha producido una alteración de evidente gravedad en el parenquima del hígado.

#### c) Inyección de Aloxana en la arteria carótida.

Esta experiencia tenía por objeto averiguar si la acción directa de la Aloxana sobre los centros nerviosos producía un efecto distinto del observado habitualmente, cuestión de evidente interés si se piensa en la posible participación de factores nerviosos en la acción de dicha sustancia. Se practicó una prueba en un perro al que se administraron 30 mg. por kilogramo en la carótida derecha y en dirección cefálica. La respuesta glicémica fué muy poco marcada, y sólo difiere de la obtenida por inyección intravenosa de la misma dosis en que la fase hiperglicémica (muy poco elevada) parece prolongarse un poco más. El animal no mostró hiperglicemia ni glicosuria, y ha vivido muchos meses en el laboratorio sin mostrar anormalidad alguna.

#### d) Inyección de Aloxana en la aorta.

Fué practicada en cuatro animales, uno de los cuales recibió 70 mg. por kilogramo de peso y los otros tres 90 mg. por kilogramo. La inyección se practicó en tres de los casos en la aorta descendente, un poco por encima de la salida del tronco celiaco. En un solo caso la inyección se practicó en la misma raíz de la aorta.

Los resultados de estas experiencias se recogen en la tabla II, en la que puede verse que todos los animales, menos uno, se hicieron diabéticos en la forma habitual para las dosis empleadas. El animal que no se hizo diabético había recibido 90 mg. por kilogramo en la raíz de la aorta.

Las variaciones glicémicas iniciales, como se desprende de las cifras de la tabla anterior, son analógas a las observadas con las mismas dosis inyectadas por vía venosa.

El curso ulterior fué bastante paralelo en los tres animales que se hicieron diabéticos, y en todos se manifestó, además de la hiperglicemia, glicosuria y una considerable elevación de la cifra de urea en la sangre. Los animales murieron a los siete, tres y cinco días de la inyección, siendo la muerte atribuible a la uremia.

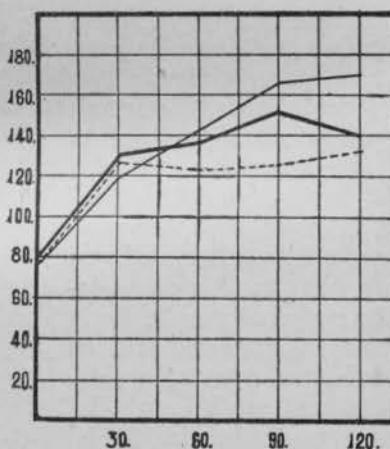


Fig. 4.—Pruebas de sobrecarga de glicosa en un animal inyectado con 30 mg. de Aloxana por kilogramo en la vena porta. Línea continua (fina), prueba cinco días después de la Aloxana. Línea de trazos, idem a los doce días. Línea gruesa, media de 41 perros normales. Ordenadas: glicemia en miligramos por 100 c. c. Abscisas: minutos después de la primera sobrecarga.

Los valores de glicemia y uremia de estos animales se reproducen en la tabla III.

La prueba de tolerancia sólo se verificó en uno de los animales diabéticos (el tratado con 70 miligramos por kilogramo), y en el que no se hizo diabético. En la figura 5 pueden verse los resultados, que demuestran que el animal que no se hizo diabético padece, sin embargo, una evidente disminución de la tolerancia.

Las experiencias arriba reseñadas indican,

TABLA II.—Efecto de la inyección de Aloxana en la aorta.

| Exp. número | Perro número | Aloxana mg. kg. | Antes Aloxana | GLICEMIAS: MILIGRAMOS POR 100 C. C. |     |     |     |     |     |     |    |    |     |     |  |
|-------------|--------------|-----------------|---------------|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--|
|             |              |                 |               | Después Aloxana: horas              |     |     |     |     |     |     |    |    |     |     |  |
|             |              |                 |               | 1                                   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8  | 9  | 24  | 48  |  |
| 436         | 243          | 70              | 77            | 107                                 | 197 | 153 | 127 | 110 | 103 | 103 | 90 | 70 | 200 | 347 |  |
| 437         | 244          | 90              | 57            | 150                                 | 167 | 167 | 123 | 107 | 77  | 30  | 30 | 33 | 103 | 117 |  |
| 440         | 245          | 90              | 77            | 130                                 | 167 | 150 | 100 | 60  | 50  | 47  | 50 | 47 | 63  | 267 |  |
| 441         | 246          | 90              | 87            | 157                                 | 147 | 133 | 130 | 120 | 100 | 83  | 60 | 57 | 43  | 730 |  |

Todos los animales recibieron la Aloxana en la aorta descendente, por encima de la salida del tronco celíaco, excepto el 244 (Exp. 437), que fué inyectado en la raíz de la aorta.

por tanto, que la inyección en la aorta es eficaz para producir el efecto característico de la Aloxana, ya que el fracaso en uno de los animales es seguramente atribuible a la resistencia natural que algunos animales muestran frente a la Aloxana, que nosotros hemos visto en algunas ocasiones, y de la que hacen mención distintos autores.

La diferencia fundamental entre la inyección en la aorta y la inyección en una vena consiste en que en el primer caso la Aloxana no pasa por el pulmón. Las experiencias muestran, por consiguiente, que el contacto de la Aloxana con el pulmón no debe ser necesario para que se produzca el efecto de dicha sustancia.

#### DISCUSIÓN.

Las experiencias que acabamos de referir ponen de relieve algunos hechos, cuyo interés para comprender el mecanismo de acción de la Aloxana queremos discutir brevemente.

En primer lugar, debe destacarse la evidente capacidad de la musculatura para reducir el efecto de la Aloxana. Las experiencias de inyección en arteria y vena muestran, en efecto, con gran claridad que basta la circulación a través de un territorio muscular, antes de la penetración de la droga en la circulación general, para que su efecto resulte considerablemente aminorado, tanto en lo que respecta a la ac-

ción inicial sobre la glicemia, como en su acción diabetógena. Para las dosis bajas (30 mg por kilogramo), la circulación a través del territorio muscular produce una anulación casi completa, y la dosis de 50 mg. por kilogramo ejerce un efecto que parece todavía inferior al que ejerce la de 30 mg. por kilogramo inyectada en vena. La dosis de 100 mg. por kilogramo, que en nuestra experiencia produce siempre un grave cuadro diabéticourémico mortal cuando se inyecta en la vena, resulta tan aminorada en su acción diabetógena, que el animal sobrevive indefinidamente, a pesar de haber mostrado una respuesta glicémica muy semejante a la que se produce por la inyección de la misma dosis en la vena. Esta observación concuerda con las ya señaladas en nuestra comunicación sexta (GRANDE y OYA, 1945), indicando que la respuesta glicémica inicial no presupone necesariamente el desarrollo de un cuadro diabético propiamente dicho, si bien no puede negarse la existencia de una marcada disminución de la tolerancia a la glicosa. Este último hecho es tanto más de tener en cuenta si se recuerda que la prueba de tolerancia fué practicada a los veintiún días de la inyección. En este animal parece, pues, que ha existido un período de diabetes propiamente dicha que curó espontáneamente con gran rapidez, lo que significa que en estas condiciones la dosis de 100 mg. por kilogramo ha ejercido un efecto comparable al de una dosis de unos 50 mg. más o menos.

TABLA III.—Glicemia y urea en sangre en los animales inyectados en aorta que fueron diabéticos.

| Perro número | Aloxana mg. kg. | G. o U. | Días después de la Aloxana |     |   |     |     |     |     | Observaciones                             |
|--------------|-----------------|---------|----------------------------|-----|---|-----|-----|-----|-----|---|
|              |                 |         | 1                          | 2   | 3 | 4   | 5   | 6   | 7   |   |
| 243          | 70              | G.      | 200                        | 347 | — | 600 | 650 | 910 | 900 | Muere a los 7 días<br>Nefrosis necrótica. |
| 245          | 90              | U.      | 92                         | 168 | — | 368 | 448 | 600 | 736 | Muere a los 3 días<br>Nefrosis necrótica. |
| 246          | 90              | G.      | 63                         | 267 | — | —   | —   | —   | —   | Muere a los 5 días<br>Nefrosis necrótica. |
|              |                 | U.      | 172                        | 344 | — | —   | —   | —   | —   |   |
|              |                 | G.      | 43                         | 730 | — | —   | —   | —   | —   |   |
|              |                 | U.      | 108                        | 640 | — | —   | —   | —   | —   |   |

G., glicemia; U., urea en sangre. Ambas cifras en miligramos por 100 c. c. de sangre.

El hecho de que una sola circulación a través de un territorio muscular baste para rebajar tan intensamente la acción de la Aloxana, viene a apoyar nuestro punto de vista de la rápida inactivación de esta sustancia en el organismo, indicando, una vez más, que el efecto de la misma debe ser ejercido en los primeros momentos de su introducción en el organismo. Los resultados negativos de la inyección directa

yectado con 60 mg. por kilogramo no es inferior a la obtenida por los investigadores argentinos con 100 mg. por kilogramo. Por otra parte, las respuestas glicémicas que nosotros obtenemos al inyectar en la safena son consistentemente más marcadas que las que ellos obtienen. Esta diferencia pudiera deberse en parte a la menor velocidad de inyección que estos autores emplean y al hecho de estar el animal sometido a anestesia general por cloralosa. Por otra parte, nada sabemos del comportamiento ulterior de sus animales, ya que se trata siempre de experiencias agudas. En el segundo de nuestros perros, la dosis de Aloxana ha producido una grave alteración hepática, y es probable que lo mismo haya ocurrido en los animales de HOUSSAY y colaboradores, dada la dosis empleada.

La mayor actividad de la Aloxana inyectada por vía venosa podría explicarse suponiendo que el paso por el pulmón ejerce alguna modificación sobre esta sustancia; pero esto no parece probable, toda vez que nuestras experiencias de inyección en la aorta demuestran que si esta sustancia penetra en el torrente circulatorio sin pasar por el pulmón previamente, su efecto diabetógeno se ejerce en la forma habitual.

Todas estas observaciones, junto a las recién publicadas referentes al efecto del riñón en la acción de la Aloxana (JIMÉNEZ DÍAZ, OYA y GRANDE, 1946), indican, por tanto, que la acción de dicha sustancia requiere el contacto de la misma con una serie de órganos de los cuales probablemente el páncreas, riñón e hígado son los más importantes. En comunicaciones ulteriores trataremos de estudiar más de cerca el papel de cada uno de estos órganos en la producción del trastorno aloxánico.

La inyección en la carótida parece indicar que el contacto de la Aloxana con los centros nerviosos no modifica sensiblemente el efecto de la misma.

#### CONCLUSIONES.

La Aloxana inyectada en la arteria femoral de manera que circule a través de una pata antes de penetrar en la circulación general, experimenta un descenso muy evidente de su actividad, que se manifiesta en una disminución de su efecto glicémico inicial y de su acción diabetógena.

La inyección de la Aloxana en la porta no produce una elevación de su acción sobre la glicemia, ni de su acción diabetógena.

La inyección de Aloxana en la carótida indica que el contacto directo de esta sustancia con los centros nerviosos no modifica sensiblemente la acción de la misma en nuestras condiciones experimentales.

La Aloxana inyectada en la aorta ejerce su acción habitual, lo que demuestra que su paso a través del pulmón no es necesario para dicha acción.

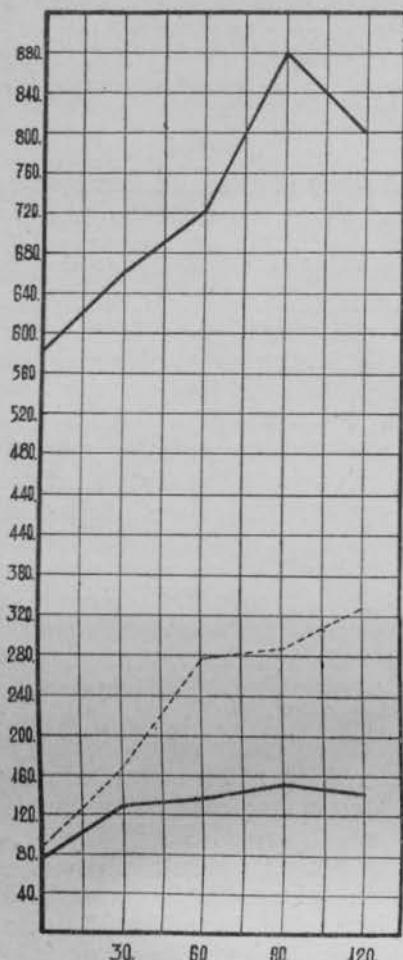


Fig. 5.—Pruebas de tolerancia a la glicosa en animales inyectados con Aloxana en la aorta. Curva inferior: media de 41 perros normales. Curva media: después de inyección de 90 mg. por kilogramo. Curva superior: después de la inyección de 70 mg. por kilogramo. Ordenadas: glicemia en miligramos por 100 c. c. Abscisas: minutos después de la primera sobrecarga.

en las arterias pancreáticas comunicados en la anterior publicación (GRANDE, OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN), cobran, por tanto, un mayor valor en vista de estos resultados.

Por lo que respecta a los resultados de la inyección en la vena porta, a pesar de su escaso número, podemos deducir que el paso de la Aloxana a través del hígado no refuerza la acción de la misma. Por el contrario, si se comparan las figuras 1 y 3, puede verse que el efecto glicémico de las dosis inyectadas en la porta es menor que el que producen dosis semejantes introducidas en la vena safena. Estos resultados no concuerdan con lo obtenido por HOUSSAY, ORIAS y SARA, pero debe tenerse en cuenta que la elevación glicémica obtenida en el animal in-

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

## BIBLIOGRAFIA

- GRANDE COVIÁN, F. y DE OYA, J. C.—Rev. Clín. Esp., 19, 243, 1945.  
GRANDE COVIÁN, F., DE OYA, J. C. y RODRÍGUEZ MIÑÓN, J. L.—Rev. Clín. Esp., 23, 378, 1946.  
HOUSAY, B. A., ORIAS, O. y SARA, J. G.—Rev. Soc. Argent. Biol., 30, 1945.  
JIMÉNEZ DÍAZ, C. DE OYA, J. C. y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clín. Esp., 21, 328, 1946.

## SUMMARY

When alloxan is injected into the femoral artery circulating through the hind limb before reaching the systemic circulation a remarkable decrease in its activity is observed, as shown by the decrease in the glycemic effect and in the diabetogenic action.

The glycemic and diabetogenic action of alloxan are not increased by injecting this substance into the portal vein.

No difference is observed when the alloxan is injected in the carotid artery indicating that a direct contact between alloxan and the nervous centers does not change apparently its action under our experimental conditions.

Injection of alloxan in the aorta is followed by a normal action showing that circulation of alloxan through the lungs is not necessary for the diabetogenic action.

## ZUSAMMENFASSUNG

Wenn man Aloxan so in die Arteria femoralis injiziert, dass es durch eine Pfote zirkuliert, bevor es in den Allgemeinkreislauf gelangt, so verliert es beträchtlich an Wirkung, was sich darin äussert, dass die anfängliche glykämische Wirkung und die diabetogene Wirkung abnehmen.

Wenn Aloxan in die Porta injiziert wird, so erhält man veder einen Einfluss auf den Blutzucker noch eine Erhöhung seiner diabetogenen Wirkung.

Bei Injektion in die Carotis zeigte sich bei unseren Versuchsmethoden, dass der direkte Kontakt dieser Substanz mit den Nervenzentren keine wirksame Veränderung derselben hervorruft.

Aorteninjektion führt zur gewöhnlichen Wirkung, woraus hervorgeht, dass die Lungenpassage nicht notwendig ist zum Eintreten der beschriebenen Wirkung.

## RÉSUMÉ

L'Aloxane injectée dans l'artère fémorale de sorte qu'elle circule à travers une patte avant de pénétrer dans la circulation générale, expérimente une descente très notable de son activité qui se manifeste par une diminution de

son effet glycémique initial et de son action diabétogène.

L'injection d'Aloxane dans la veine porta ne produit pas d'élévation de son action sur la glycémie, ni de son action diabétogène.

L'injection d'Aloxane dans la carotide indique que le contact direct de cette substance avec les centres nerveux ne modifie pas sensiblement l'action de la même, dans nos conditions expérimentales.

L'Aloxane injectée dans l'aorte exerce son action habituelle, ce qui démontre que son passage à travers le poumon n'est pas nécessaire pour cette action.

## UN CASO DE ASMA MORTAL. CONTRIBUCIÓN AL CONOCIMIENTO DEL MECANISMO DE LA CRISIS ASMATICA

C. JIMÉNEZ DÍAZ y E. LÓPEZ GARCÍA

Clinica Médica del Hospital General e Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Existen en la literatura ya numerosos casos de asma bronquial muertos en crisis que han motivado anteriores estudios; en el libro de uno de nosotros (J. D.) se recogió toda la literatura hasta 1930 y se hizo un análisis comparativo de los datos obtenidos<sup>1</sup>. No es nuestro actual objeto comunicar uno más, sino que del estudio de este caso, que se hizo muy cuidadosamente, tanto desde el punto de vista histológico como fisicoquímico, creemos que se obtienen deducciones importantes con respecto al mecanismo del ataque de asma.

## 1.—CLÍNICA DEL CASO.

M. N. B., de veinticuatro años, de la provincia de Ávila; hace doce años, estando acatarrada, despertó una noche con estornudos, hidrorrea nasal, tos y ahogo intenso, que la empezó por un silbido en la garganta y sensación de asfixia, acompañada en seguida de ruidos difusos en ambos campos pulmonares; estuvo con la disnea tan intensa una media hora, y se pasó espontáneamente. Desde entonces, los ataques de asma se vinieron reiterando con intensidad creciente, se acatarraba a veces, y entonces tenía crisis, pero preferentemente la daban por la noche, desapareciéndola de improviso, y esto acaecía con mayor frecuencia en el verano y primavera, pudiéndose pronto dar cuenta de que lo que la perjudicaba más era el polvo de las legumbres, y muy principalmente de las algarrobas. En vista de esto se fué a otro pueblo, donde no tenía ningún contacto similar, y allí pasó tres años sin tener la menor manifestación. Ultimamente, sin embargo, en el mismo lugar recomenzaron las crisis, siendo algunas de ellas muy violentas, y tenía siempre que sentarse en la cama, a veces con estridor laringeo; por lo general, ceden con la adrenalina, aunque se exigen a veces reiteradas inyecciones. Su padre fué asmático; tiene un hermano con crisis de asma tam-