

SUMMARY

A study is made of the mechanism of polyuria, a true diabetes insipidus, which accompanies the processes of urinary stasis (stenosis, prostatic infections, etc.) on the occasion of a case of infantile urethral stenosis with this type of diabetes insipidus. It is shown that in such circumstances there exists difficulty in the elimination of sodium, while the capacity to eliminate chlorine remains. This produces dissociation of sodium and chlorine in the urine and an increase of sodium and decrease of chlorine in the sera. This sodium increase produces hyperconcentration in the cells, leading to polydipsia and secondly polyuria. Only when overcharged and in an abrupt manner can the kidney discharge the retained sodium from the body. Observations are made as to the possible significance of these findings.

ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte den Mechanismus der Polyurie, einem richtigen Diabetes insipidus, die bei den Prozessen mit Harnverhaltung (Stenose, Prostataaffektionen, usw.) vorkommt. Dieses Studium wurde gelegentlich eines Falles von infantiler Urethrastranose angestellt, wo diese Art von Diabetes insipidus bestand. Man sah, dass unter solchen Umständen eine erschwerte Natriumausscheidung vorlag, wogegen die Fähigkeit der Chlorausscheidung konserviert war. So kam es zu einer Chlor-Natrium Dissoziation im Urin. Im Serum nahm das Natrium zu, wogegen das Chlor abnahm. Diese Natriumzunahme führt zu einer Überkonzentration in den Zellen, welche sich in einer Polydipsie mit sekundärer Polyurie äussert. Nur bei Belastungen und ganz plötzlich kann die Niere den Organismus vom retenierten Natrium befreien.

Man stellt Betrachtungen über die etwaige Bedeutung dieser Befunde an.

RÉSUMÉ

On fait une étude du mécanisme de la polyurie, véritable diabète insipide, qui accompagne les processus d'extase urinaire (stenose, affections prostatiques etc...) à l'occasion d'un cas de sténose urétrale enfantine avec ce type de diabète insipide. On démontre que dans de telles circonstances il existe une élimination difficile de sodium, mais la puissance d'élimination du chlore est conservée, ce qui provoque une dissociation chlore/sodium dans les urines, et dans le sérum une augmentation du sodium avec descente du chlore. Cette augmentation du sodium produit une hyperconcentration dans les cellules qui se traduit par de la polydipsie, et, dans un rang secondaire, de la polyurie. Uniquement en surcharges et d'une façon brusque, le rein peut décharger l'organisme du sodium retenu.

On fait des considérations sur le possible signifié de ces découvertes.

LA DIABETES ALOXANICA EN EL PERRO

(Comunicación XI.)

Nuevas observaciones sobre la resistencia para la Aloxana, producida en los animales por la primera inyección de dicha sustancia.

J. C. DE OYA y F. GRANDE COVIÁN

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

En la cuarta comunicación de esta serie (OYA y GRANDE, 1945), describimos el fenómeno de la resistencia frente a nuevas dosis de Aloxana que se desarrolla en los animales tratados con una primera dosis diabetógena de dicha sustancia. Esta resistencia o insensibilidad para las nuevas dosis de Aloxana no sólo se presenta en los animales aloxánicos con diabetes activa, sino también en aquellos cuyos síntomas diabéticos han desaparecido por completo, y pueden ser considerados en este aspecto como animales curados.

Estas observaciones nos condujeron a admitir que el fenómeno de la resistencia no puede ser atribuido a la existencia de una lesión pancreática, como han supuesto algunos autores para explicar la ausencia de fase hipoglicémica cuando la Aloxana se inyecta por segunda vez, puesto que esta explicación no puede ser válida para los animales cuya diabetes ha curado espontáneamente. Por otra parte, lo característico del animal "resistente" es la falta absoluta de toda respuesta glicémica inicial a la nueva inyección de Aloxana, y la atenuación o anulación completa del efecto diabetógeno, y no sólo la falta de fase hipoglicémica, que es lo único señalado hasta ahora en la literatura a nuestro alcance (GOLDNER y GOMORI, 1944; RIDOUT, HAM y WREENSHALL, 1944).

El desarrollo de esta insensibilidad para la Aloxana en los animales tratados una sola vez es, a nuestro juicio, uno de los fenómenos más característicos de la acción de dicha sustancia, que no ha recibido la atención que merece por parte de los autores que se ocupan del problema de la diabetes aloxánica, a muchos de los cuales parece haber pasado desapercibido. Por esta razón hemos dedicado una atención especial en el curso de nuestras investigaciones al estudio de este fenómeno, y si bien no hemos progresado lo bastante para tener una idea del mecanismo de producción del mismo, hemos podido recoger algunos nuevos datos de interés, que deseamos dar a conocer en la presente comunicación.

DESCRIPCIÓN DE LOS EXPERIMENTOS.

Las experiencias que vamos a comunicar se refieren principalmente a la duración de la resistencia en dos de los animales en los que el

fenómeno se describió por primera vez hace más de un año, y a la falta de resistencia que se manifiesta en los animales en los que la Aloxana se inyectó durante la ligadura de los pedículos renales. Los pormenores técnicos pueden encontrarse en las comunicaciones correspondientes, habiendo procedido en todo según las técnicas habituales.

a) *Resistencia en animales que llevan veintiún meses de observación.*

Con el fin de estudiar si la capacidad de soportar nuevas dosis de Aloxana sin experimentar alteración manifiesta, desaparece con el tiempo, hemos repetido una nueva inyección de esta sustancia en dos perros que se conservan en este Laboratorio desde hace unos veintiún meses. Estos animales son los perros 129 y 132, que fueron inyectados por primera vez en octubre de 1944 con la dosis de 50 mg. de Aloxana por kilogramo de peso. Ambos han sido diabéticos con hiperglicemia, glicosuria y pruebas de sobrecarga elevadas, y los dos han curado espontáneamente: el primero en el curso de tres meses y el segundo en el de unas tres semanas. La segunda Aloxana, a la misma dosis, fué administrada estando ambos animales en situación completamente normal en apariencia en el mes de enero de 1945 (tres meses después de la primera) y cuando el primero lleva bastantes días sin glicosuria ni hiperglicemia, de manera continuada (ver OYA y GRANDE, comunicación II, 1946). Esta segunda inyección consistió en otros 50 mg. de Aloxana, y sus efectos fueron descritos oportunamente (OYA y GRANDE, 1945, comunicación IV), observándose la falta de efecto de esta nueva dosis de los referidos animales. Desde este momento los animales han sido mantenidos en el Laboratorio, siendo vigilados periódicamente en cuanto a su glicemia de ayuno, glicosuria y pruebas de tolerancia, hallándose sometidos a una dieta casi exclusivamente proteica. En todo el tiempo transcurrido desde comienzos de 1946 a julio de 1946 los animales no han mostrado anormalidad alguna; han mantenido su peso, y no se observó hiperglicemia ni glicosuria, siendo las curvas de tolerancia últimamente practicadas completamente normales, sobre todo en el perro 129, y un poco más elevadas en el 132.

En julio de 1946 se practicó la tercera inyección de Aloxana cuando habían transcurrido veintiún meses desde la primera inyección. La dosis empleada en esta ocasión fué la de 100 miligramos por kilogramo, dosis que, como es sabido, produce en todos los animales normales inyectados hasta el presente la muerte en un plazo de una semana, con hiperglicemia, que puede llegar y aún pasar de los 1.000 mg. por 100 c. c., y cifras de urea en sangre sumamente elevadas. Dicha inyección no produjo alteración alguna en los animales de referencia. Las cifras

TABLA I.—Efecto de la inyección de una tercera dosis de Aloxana (100 mg. por kilogramo) sobre la glicemia en los perros 129 y 132.

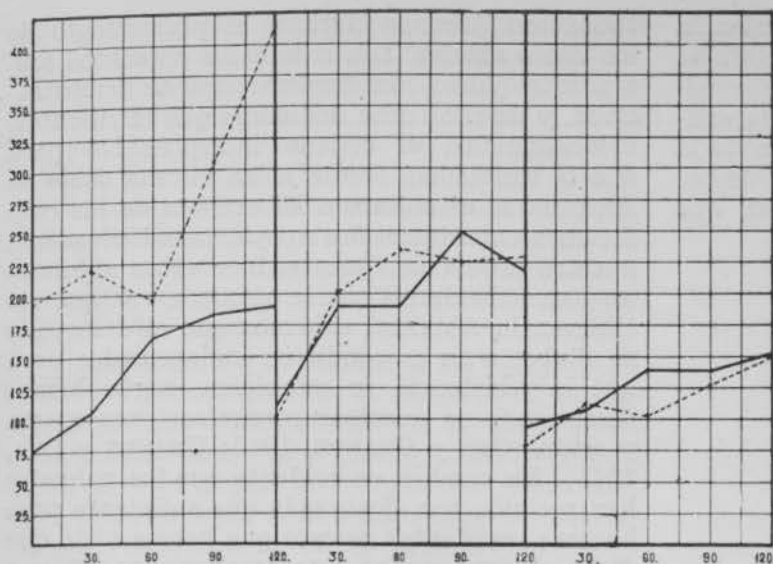
GLICEMIAS: MILIGRAMOS POR 100 C. C.											
Perr. núm.	Ant. iny.	Después de la inyección: horas									
		1	2	3	4	5	6	7	24	48	
129	90	100	90	77	97	90	97	97	90	90	
132	113	83	103	97	90	83	90	97	80	80	

de glicemia en las horas siguientes a la inyección no variaron sensiblemente, como puede verse en la tabla I, y ninguno de los animales presentó hiperglicemia, glicosuria o elevación de la cifra de urea en la sangre en los días siguientes a la inyección. La prueba de sobrecarga de glicosa no experimentó modificación apreciable en relación con la última prueba practicada antes de esta tercera inyección, como puede verse en las figuras 1 y 2, que reproducen las curvas de sobrecarga practicadas en ambos animales antes y después de cada una de las tres inyecciones de Aloxana que han recibido.

A los quince días de la inyección las cifras de glicemia y urea en sangre son de 80 y 48 miligramos por 100 c. c., respectivamente, para el perro 129, y de 93 y 40 mg. por 100 c. c. para el 132. Los animales pueden considerarse, por consiguiente, como absolutamente normales después de la dosis de 100 mg., lo que prueba no sólo que continúa la resistencia de los mismos a la Aloxana, sino que esta resistencia les confiere la propiedad de permanecer insensibles ante dosis mucho más elevadas que la que ocasionó su desarrollo.

b) *Efecto de una segunda dosis de Aloxana en animales inyectados por primera vez durante el pinzamiento de los pedículos renales.*

Se han empleado para esta experiencia dos animales (números 250 y 251), que fueron inyectados por primera vez con 100 mg. de Aloxana por kilogramo de peso durante el pinzamiento de ambos pedículos renales. Estos animales, según se describió oportunamente (JIMÉNEZ DÍAZ, OYA y GRANDE, 1946), no se hicieron diabéticos, mostrando únicamente una disminución de la tolerancia a la sobrecarga de glicosa, que tiende a normalizarse rápidamente. Dos meses y medio después de la primera inyección se practica una nueva administración de Aloxana en la forma habitual y a la dosis de 100 mg. por kilogramo. La respuesta glicémica obtenida es comparable a la observada la primera vez (aunque nuestra observación no se extendió durante todo el período de tiempo), según se ve en la figura 3; pero en contraste con lo ocurrido dicha primera vez, los animales se ha-



por kilogramo, que, según nuestra experiencia y la de otros autores, es letal en la totalidad de los casos. El mecanismo protector que adquieren los animales no se limita sólo a la anulación del efecto glicémico y diabetógeno de la Aloxana, sino que también parece capaz de poner al animal al abrigo del efecto renal, que

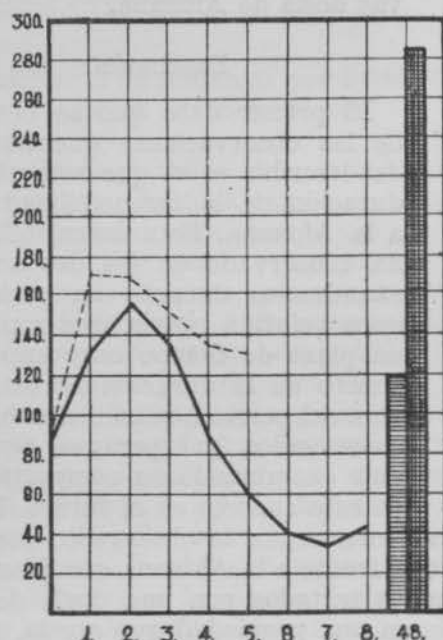


Fig. 3.—Respuesta a la inyección de Aloxana (100 mg. por kilogramo) en perros inyectados por primera vez con la misma dosis durante el pinzamiento de los vasos renales. Valores medios de dos animales (perros 250 y 251). Línea continua, primera inyección; línea de trazos, segunda inyección. Las columnas representan las glicemias de ayuno a las cuarenta y ocho horas de la primera y segunda inyección, respectivamente. Ordenadas: glicemia en miligramos por 100 c. c. Abscisas: tiempo en horas después de la inyección de Aloxana.

parece ser el más importante en el determinismo de la muerte de los inyectados con estas dosis elevadas. En efecto, nuestras numerosas observaciones muestran que la muerte en estos animales debe ocurrir como consecuencia de la uremia, que, a su vez, se debe a la lesión renal gravísima que en ellos se produce. Dado que los animales resistentes que hemos estudiado no han mostrado elevación significativa de la cifra de urea, parece lícito pensar que el efecto tóxico de la Aloxana sobre el riñón ha debido faltar, del mismo modo que ha faltado el efecto glicémico inicial y la acción diabetógena. Nos parece importante esta consideración, por cuanto viene a poner de relieve una vez más la estrecha asociación entre el riñón y el efecto de la Aloxana, que nosotros hemos sido los primeros en señalar (JIMÉNEZ DÍAZ, OYA y GRANDE, 1946), indicando al mismo tiempo la posibilidad de que el riñón juegue también un papel importante en el desarrollo de esta capacidad de soportar, sin alteración aparente, dosis elevadas de Aloxana, después de una primera inyección de la droga.

Estas consideraciones nos han llevado a examinar el comportamiento de los animales tra-

tados con Aloxana durante el pinzamiento de los vasos renales. Los resultados obtenidos son, a nuestro juicio, extraordinariamente demostrativos, y de ellos debe deducirse que el riñón es, evidentemente, el órgano indispensable para que la resistencia frente a las nuevas dosis de Aloxana se establezcan. El examen de las condiciones experimentales apoya, indudablemente, nuestra deducción, pues si bien estos animales no han sido diabéticos la primera vez que recibieron la Aloxana, sabemos que el desarrollo de diabetes no es condición indispensable para que la resistencia se establezca, según hemos demostrado en nuestras comunicaciones cuarta y sexta (OYA y GRANDE, 1945; GRANDE y OYA, 1945). En cambio, es evidente que los animales han recibido una dosis más que suficiente para hacerse resistentes, puesto que hemos visto que dicha resistencia se establece ya con 50 mg. por kilogramo en las condiciones de persistencia que demuestran nuestros resultados con los perros 129 y 132. Creemos, por tanto, que los

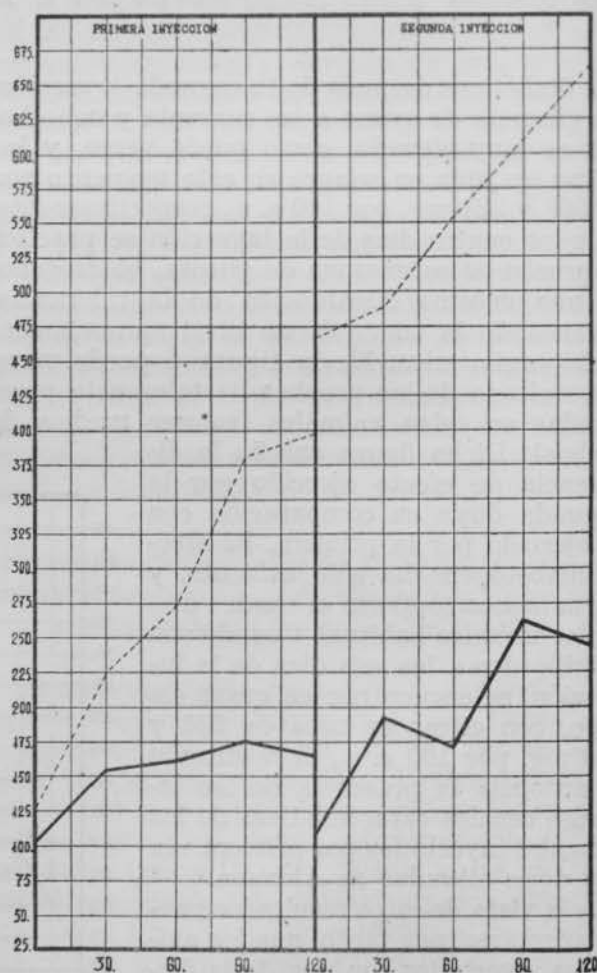


Fig. 4.—Pruebas de sobrecarga de glicosa en dos animales inyectados dos veces con Aloxana (valores medios). Primera inyección, practicada durante el pinzamiento de los vasos renales; la segunda, en el animal intacto. Ambas inyecciones se practican por vía intravenosa y a la dosis de 100 mg. por kilogramo de peso. Las líneas continuas representan los valores de las pruebas de sobrecarga antes de la inyección. En la primera inyección se toman como comparación las cifras medias de 41 perros normales. Las líneas de trazos representan las pruebas de sobrecarga después de cada una de las dos inyecciones de Aloxana. Ordenadas: glicemia en miligramos por 100 c. c. Abscisas: tiempo en minutos después de la primera sobrecarga de glicosa.

animales en cuestión han recibido una dosis de Aloxana superior a la necesaria para encontrarse protegidos; por consiguiente, la falta de protección debe ponerse en relación con el hecho de que la Aloxana no haya circulado por el riñón la primera vez. Parece, pues, que el establecimiento del mecanismo protector requiere la acción de la Aloxana sobre el riñón, y además que se trata de un mecanismo exclusivamente renal, puesto que la acción de la Aloxana sobre el resto del organismo es ineficaz.

El mecanismo que permite a los animales resistir las nuevas dosis de Aloxana tiene su punto de partida evidentemente en el riñón, y éste debe considerarse, por tanto, como el órgano central en la acción de la Aloxana, tanto en lo que respecta a su acción diabetógena, como en lo que respecta a su efecto protector.

Nuestros resultados no nos autorizan a más especulaciones sobre el mecanismo de producción del fenómeno de la resistencia adquirida a la Aloxana, y no podemos decidir si dicha resistencia radica exclusivamente en el riñón o si el riñón es necesario para que los mecanismos protectores de los demás tejidos se desarrollen. Esta distinción, que es poco importante para la simple descripción de los hechos, adquiere gran importancia cuando tratamos de profundizar en el mecanismo de la acción protectora de la Aloxana, y es posible que incluso por este camino se encuentren datos de interés para una mejor comprensión del mecanismo de la acción diabetógena de dicha sustancia.

Si el riñón es el único órgano sensible a la Aloxana, había que pensar que todas las alteraciones consecutivas a la inyección de dicha sustancia no son más que la consecuencia de esta alteración renal, bien porque el riñón deje de elaborar alguna sustancia indispensable para la actividad normal de los órganos que intervienen en la regulación del metabolismo hidrocabónico, o porque se desarrolle en él, a consecuencia de la acción de la Aloxana, alguna anormalidad metabólica que de manera secundaria influya sobre los otros órganos. La resistencia en este caso se produciría al hacerse resistente el riñón, es decir, al desarrollarse en este órgano un mecanismo protector que le ponga a cubierto de la acción de la Aloxana. De este modo las nuevas dosis de esta sustancia, al no afectar a las células renales, dejarían de ejercer su efecto, puesto que las de los demás órganos no serían sensibles de una manera primaria a dicha droga, dentro de las dosis habitualmente empleadas. Si esto fuese así no habría más remedio que negar la supuesta afinidad de la Aloxana por las células beta de los islotes postulada por los autores, puesto que éstas se afectarían por dicha sustancia de una manera secundaria. El hecho de que la inyección de dosis elevadas de Aloxana pueden ser practicadas en animales con riñones excluidos de la circulación sin que se produzca en toda su

intensidad el cuadro diabético, y el que estos animales no hayan desarrollado la característica resistencia frente a las nuevas dosis de aquella sustancia, es un argumento en favor de tal punto de vista. El papel preponderante del páncreas en la génesis de la diabetes aloxánica queda así limitado, de acuerdo con las suposiciones que repetidas veces hemos formulado en relación con nuestros resultados anteriores, al tiempo que se realza la importancia fundamental del riñón en dicho proceso.

CONCLUSIONES.

La inyección de una tercera dosis de Aloxana (100 mg. por kilogramo) en dos perros con resistencia a la Aloxana adquirida por una primera inyección de 50 mg. por kilogramo de esta sustancia, demuestra que dicha resistencia se mantiene veintiún meses después de haberse practicado la primera inyección.

La protección conferida por la primera dosis de Aloxana no sólo se extiende a los efectos glicémico inicial y diabetógeno, sino que permite al animal soportar dosis capaces de producir nefrosis necrótica mortal cuando se inyectan por primera vez en animales normales.

La inyección de una segunda dosis de Aloxana en dos animales inyectados por primera vez con 100 mg. por kilogramo durante la ligadura del pedículo renal, y que no fueron diabéticos, demuestra que estos animales no han adquirido la resistencia a la Aloxana.

El papel del riñón en el desarrollo de la diabetes aloxánica y del fenómeno de la resistencia a la Aloxana ha sido discutido.

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. 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

- OYA, J. C. DE y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clín. Esp., 17, 160, 1945.
GOLDNER, M. G. y GOMORI, G.—Endocrinology, 33, 297, 1943.
RIDOUT, J. H., HAM, A. W. y WRENSHALL, G. A.—Science, 100, 57, 1944.
GRANDE COVIÁN, F. y DE OYA, J. C.—Rev. Clín. Esp., 19, 243, 1945.
OYA, J. C. DE y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clín. Esp., 16, 412, 1945.
JIMÉNEZ DÍAZ, C., DE OYA, J. C. y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clín. Esp., 21, 328, 1946.

SUMMARY

The injection of a third dose of Alloxan (100 mg. per kg.) in two dogs with resistance to Alloxan acquired by a first injection of 50 mg. per kg. shows that this resistance subsists 21 months after the first injection.

The protection conferred by the first dose of Alloxan not only extends to the initial glycaemic and diabetogenic effect, but it allows the animal to tolerate doses capable of producing fatal

necrotic nephrosis when injected for the first time in normal animals.

The injection of a second dose of Alloxan in two animals injected for the first time with 100 mg. per kg. while pedicular renal ligature was practiced, and which were not diabetogenic, shows that these animals had not acquired resistance to Alloxan.

The parts played by the kidney in the development of alloxanic diabetes and of the phenomenon of resistance to Alloxan are discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Injektion einer dritten Aloxandosis (100 mg. pro kg.) bei zwei Hunden, die infolge einer ersten Injektion mit 50 mg. pro kg. Gewicht dem Aloxan gegenüber eine Resistenz erworben hatten, zeigte, dass diese Resistenz 21 Monate nach der ersten Injektion noch anhielt.

Der durch die erste Aloxaninjektion erworbene Schutz bezieht sich nicht nur auf die anfängliche glykämische und diabetogene Wirkung, sondern das Tier kann solche Mengen vertragen, die eigentlich tödliche Nierennekrose hervorrufen; die erste Injektion muss aber normalen Tieren verabreicht werden.

Als man eine zweite Aloxandosis zwei Tieren injizierte, denen man erstmalig 100 mg. Substanz pro kg. injizierte bei gleichzeitiger Unterbindung der Nierengefäße, sodass die Tiere nicht diabetisch wurden, sah man, dass diese Tiere nicht aloxanresistent geworden waren.

Man bespricht die Rolle der Niere bei der Entwicklung des Aloxandiabetes und beim Zustandekommen der Aloxanresistenz.

RÉSUMÉ

L'injection d'une troisième dose d'Aloxane (100 mg. per Kg.) chez deux chiens avec résistance à l'Aloxane acquise par une première injection de 50 mg. par Kg. de cette substance, démontre que cette résistance se maintient pendant 21 mois après la première injection.

La protection accordée par la première dose d'Aloxane s'étend non seulement aux effets glycémiques initial et diabétogène, sinon qu'elle permet à l'animal de supporter des doses qui peuvent produire des néphroses nécrotiques mortelles lorsqu'elles sont injectées pour la première fois chez des animaux normaux.

L'injection d'une deuxième dose d'Aloxane chez deux animaux injectés pour la première fois avec 100 mg. par Kg. pendant la ligature du pédicule rénale et qui ne furent pas diabétiques, démontre que ces animaux n'ont pas acquis la résistance à l'Aloxane.

On a discuté le rôle du rein dans le développement de la diabète aloxanique et du phénomène de la résistance à l'Aloxane.

SARCOMA DEL CIEGO

(Consideraciones sobre la extirpación de los tumores del colon.)

T. DELGADO PÉREZ

M. CASTRO - RIAL CANOSA

Médico interno del Hospital Clínico de San Carlos.

Médico interno del Hospital Clínico de San Carlos.

Clínica Quirúrgica Universitaria. Director: Profesor LEÓN CARDENAL, Madrid.

Con objeto de contribuir a la casuística de los tumores del intestino, presentada en esta Revista por GARCÍA BARÓN¹ de un caso de sarcoma del yeyunoíleon, y otro de MARTÍNEZ HOYOS² de sarcoma de la porción terminal del intestino delgado, y dada la extraordinaria rareza del sarcoma cecal, sobre todo en la mujer, presentamos el siguiente caso:

En el mes de febrero de 1946 ingresa en el Servicio del Prof. CARDENAL del Hospital Clínico de San Carlos la enferma E. F. L., de cuarenta y un años, natural de Talavera de la Reina (Toledo), de cuyo interrogatorio se deduce lo siguiente:

Que desde hace cuatro meses, coincidiendo con un dolor que se le presentó en la ingle derecha, notó una tumoración, del tamaño de una mandarina. Tuvo que guardar cama por la intensidad del dolor (dolor que le irradiaba por todo el vientre), y se puso calor en la región, con lo que le aumentaron las molestias.

Una vez pasado el dolor, continuó con la tumoración, que fué aumentando de tamaño. De vez en cuando se le presentaban unos dolores, que a veces partían del estómago, y se le fijaban en la fosa ilíaca derecha o se iniciaban en ella, acompañados de pesadez de estómago y de náuseas. Otras veces, cuando el dolor era muy fuerte, experimentaba ganas de hacer de vientre, cosa que hacía de aspecto normal, pero con dolor. No ha observado nunca sangre en las heces.

Tiene poco apetito, pero lo que come le sienta bien; únicamente algunas veces va algo ligera de vientre.

Orina bien, sin molestia ninguna, y las orinas son claras.

Ha perdido en estos cuatro meses 6 kilos de peso, y nota una considerable pérdida de fuerzas, hasta el extremo de que le cuesta trabajo hacer cualquier cosa, por pequeña que sea.

No se ha puesto el termómetro, aunque el médico que la asistía le dijo que tenía fiebre.

Los antecedentes no tienen interés; va bien de reglas, que son poco abundantes, tipo 3-4/30; no abortos. Tiene tres hijos sanos, lo mismo que el marido, que goza de buena salud. El padre murió de mal de Pott, y 3 de sus 7 hermanos son propensos a catarros.

EXPLORACIÓN.—Enferma bien constituida, pero delgada, pálida, de aspecto algo caquéctico.

Pupilas con buena reacción a la luz y a la acomodación.

Mucosas pálidas, boca séptica. Cuello con latido carotídeo muy visible. No hay adenopatías.

En la exploración del tórax no se aprecia nada anormal. Corazón eréctil, con tonos normales.

No hay adenopatías axilares.

En abdomen se observa un abultamiento en la fosa ilíaca derecha y vacío del mismo lado, que no sigue los movimientos respiratorios. Por percusión de esta zona se aprecia una submatidez.

Por palpación se nota una tumoración dura, lisa, no dolorosa, del tamaño de una naranja grande, mal limi-