

## ZUSAMMENFASSUNG

Man zeigt, dass wenn man normalen Hunden keine Diabetes erzeugenden Aloxanmengen (30 mg pro kg Körpergewicht) injiziert, so doch ein einwandfreier Diabetes auftritt, wenn diese Hunde vorher mit Uran behandelt worden waren und so eine progressive Niereninsuffizienz entstanden war ohne gleichzeitige Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels.

Die Experimente bestätigen andere, bereits veröffentlichte und zeigen, wie wichtig die Nierenschädigung ist, wenn man einen Aloxandibetes erzeugen will, wenn auch ganz klar ist, dass das Aloxan noch andere Wirkungen auf den Stoffwechsel hat, die noch weiter untersucht werden müssen.

## RÉSUMÉ

Les auteurs démontrent que des doses non diabétogènes chez des chiens normaux d'aloxane (30 mgrs. p. Kg. de poids) produisent une franche diabète lorsqu'elles sont injectées chez des chiens qui avaient été traités au préalable avec de l'uranium, contractant une insuffisance rénale progressive, sans altération du métabolisme hydrocarbonné.

Ces expériences confirment d'autres publiées auparavant et qui contribuent à démontrer l'importance de la lésion rénale dans la production de la diabète par aloxane, bien qu'il soit évident que l'aloxane en outre de la lésion rénale a d'autres actions dans le métabolisme qui doivent continuer à être étudiées.

## LA FUNCION RENAL Y LA REGULACION DE LA GLUCEMIA

### II

C. JIMÉNEZ DÍAZ y J. SOUTO CANDEIRA

Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Madrid. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ. Sección de Fisiología.

Anteriormente<sup>1</sup> hemos publicado nuestros primeros resultados investigando la cuestión enunciada, en los que demostrábamos en perros, en circunstancias basales, una mayor glucemia en la vena que en la arteria renal, y en ratas cómo la nefrectomía hace a estos animales más sensibles para dosis de insulina, bien toleradas por los testigos; de todo ello concluimos sobre la intervención del riñón en el mantenimiento de la glucemia y seguramente en otros aspectos del metabolismo hidrocarbonado.

Durante este año hemos continuado nuestras investigaciones, realizándose todas en perros para así poder estudiar mejor el segundo fenómeno siguiendo las evoluciones de la glucemia; el presente artículo tiene por objeto exponer los resultados que hemos alcanzado en una serie de experiencias realizadas.

### I.—RESISTENCIA A LAS VARIACIONES GLUCÉMICAS Y CAMBIOS DE REACCIÓN A LA INSULINA EN LOS PERROS NEFRECTOMIZADOS.

Este grupo de estudios se ha realizado sobre siete perros adultos, a los cuales se les ha hecho previamente la inyección intravenosa de una unidad intravenosa de insulina por kilogramo de peso estudiando el curso de la glucemia; en el momento del acmé de la hipoglucemia se les pone una inyección intravenosa de 2 gr. de glucosa por kilogramo de peso, y se sigue también la evolución de la curva glucémica. Se anotan, naturalmente, los fenómenos ostensibles que el animal presente. A este mismo animal, a continuación, se le hace la nefrectomía bilateral con anestesia local, y a las veinticuatro horas se repite la experiencia anterior insulina-glucosa para estudiar las variaciones que se presentarán.

En el cuadro I se ven reunidos, y en síntesis, los datos que en estas experiencias se obtuvieron.

En resumen, ninguno de los animales presentó fenómenos de hipoglucemia con la dosis empleada, en el período previo, pero la misma dosis al siguiente día, después de la nefrectomía, produjo la muerte en hipoglucemia en 5, y los otros 2 presentaron un cuadro equivalente, que es vencido con la inyección intravenosa de glucosa. Constantemente, por tanto, los animales, a las veinticuatro horas de la nefrectomía, tienen una susceptibilidad frente a la insulina, que no tenían previamente. No se puede decir que las hipoglucemias registradas sean más intensas después de la nefrectomía, pero sí, en cambio, que el animal no tiene cuando le faltan los riñones la misma tolerancia frente a ellas que antes mostraba.

A continuación hemos querido averiguar si a las cuarenta y ocho horas de la nefrectomía los fenómenos eran los mismos o existía un diferente comportamiento, y a este respecto hemos instituido las mismas experiencia en otros tres perros, pero haciendo la segunda parte a los dos días de la extirpación renal. Los datos se reúnen en el cuadro II.

El fenómeno se confirma totalmente, como vemos, en los animales a las cuarenta y ocho horas; se ve en un caso este fenómeno, que se presentó ya en dos perros de la serie anterior: que el animal restaurado por la inyección de glucosa puede caer ulteriormente en nueva hipoglucemia que aparece espontáneamente; algo similar a lo que es bien conocido que ocurre en el perro totalmente hepatectomizado.

## CUADRO I

## VARIACIONES DE GLUCEMIA (Mg. 100 c. c.) EN PERROS ANTES Y DESPUES DE LA NEFRECTOMIA

	Intacto	Nefrectomizado	Observaciones
Perro núm. 17			
Basal .....	96	98	(1) Tolera muy bien la insulina en el periodo previo. El animal muere a los 70 minutos en la exp. post. nefrectomía.
Inyec. insulina a los 30 min.	29	26	
A los 60 minutos .....	20	23	
Perro núm. 18			
Basal .....	73	104	(2) Tolera sin síntomas la prueba previa, pero muere a las dos horas con cuadro convulsivo el segundo día.
Inyec. insulina a los 30 min.	30	38	
A los 60 minutos .....	32	28	
A los 90 minutos .....		25	
Perro núm. 19			
Basal .....	103	80	(3) Tolerancia normal el día previo. El día de la segunda parte, nefrectomizado, a los 30 minutos, convulsiones y coma. Inyección intravenosa de glucosa; el animal se rehace, pero espontáneamente, a las tres horas, vuelve al coma y muere.
Inyec. insulina a los 30 min.	23	30	
A los 60 minutos .....	23		
A los 90 minutos .....	34		
Gluc. en vena a los 5 min.		204	
A los 30 minutos .....		57	
A los 60 minutos .....		36	
Perro núm. 20			
Basal .....	91	118	(4) Normal tolerancia previa; se acorta el tiempo de inyección de glucosa para ver si se evita el coma; no obstante, a las cuatro horas, muere.
Inyec. insulina a los 30 min.	44	65	
Inyec. glucosa a los 30 min.	210	213	
Perro núm. 22			
Basal .....	107	87	(5) El primer día, previo, tolera normalmente la insulina; el día postnefrectomía, a los sesenta minutos, intenso cuadro hipoglucémico, que de momento se conjura con glucosa, sin ascender la glucemia, muriendo a los setenta minutos.
Inyec. insulina a los 30 min.	55	28	
A los 60 minutos .....	64	37	
Inyec. glucosa a los 5 min.	105	21	
A los 30 minutos .....	65	28	
Perro núm. 26			
Basal .....	89	120	(6) Después de haber tolerado muy bien la experiencia previa, a las veinticuatro horas de la nefrectomía presenta el cuadro convulsivo; a los sesenta minutos se rehace con la glucosa, pero muere a las setenta y dos horas, posiblemente de uremia.
Inyec. insulina a los 30 min.	57	60	
A los 60 minutos .....	35	37	
Inyec. glucosa a los 5 min.	316	279	
A los 30 minutos .....	130	208	
A los 60 minutos .....	103	147	
Perro núm. 27			
Basal .....	70	85	(7) El animal presentó el segundo día cuadro hipoglucémico a los sesenta minutos, que se conjura con la glucosa, y muere a los tres días, de uremia.
Inyec. insulina a los 30 min.	51	20	
A las 60 minutos .....	36	16	
Inyec. glucosa a los 5 min.	289	303	
A los 30 minutos .....	176	127	
A los 60 minutos .....	84	56	

## CUADRO II

## EFECTOS A LAS CUARENTA Y OCHO HORAS DE LA NEFRECTOMIA

	Intacto	Nefrectomizado	Observaciones
Perro núm. 29			
Basal .....	74	113	Habiendo tolerado bien la prueba el primer día, en la segunda parte muere con cuadro hipoglucémico a los noventa minutos.
Inyec. insulina a los 30 min.	49	36	
A los 60 minutos .....	40	33	
A los 90 minutos .....	—	10	
Perro núm. 30			
Basal .....	80	115	En el día de la prueba, postnefrectomía grave; estado hipoglucémico a los sesenta minutos. Se rehace con la inyección de glucosa, pero unas horas después muere en hipoglucemia, en la que cae espontáneamente de nuevo.
Inyec. insulina a los 30 min.	40	43	
A los 60 minutos .....	20	35	
A los 90 minutos .....	43	—	
Inyec. glucosa a los 5 min.	—	288	
A los 30 minutos .....	117	178	
A los 60 minutos .....	112	58	
Perro núm. 31			
Basal .....	106	105	Muere en la segunda prueba a los cuarenta minutos de la inyección de insulina.
Inyec. insulina a los 30 min.	34	55	

En resumen, en 10 perros (7 a las veinticuatro horas y 3 a las cuarenta y ocho horas) la nefrectomía hace que dosis bien toleradas de insulina originen la muerte con el cuadro hipoglucémico, no siendo más intensa en general la hipoglucemia resultante de los análisis, pero así como antes de la intervención cifras similares de insulina eran bien toleradas, después de ella producen el típico cuadro hipoglucémico y la muerte, menos en dos, que salieron de la hipoglucemia sin recidivar y muriendo ulteriormente de uremia.

## II.—EFECTOS COMPARATIVOS DE LA NEFRECTOMÍA Y DE LA LIGADURA DE LOS URÉTERES.

Con el objeto de discernir hasta qué punto esta situación en que se halla el animal al cual se le han extirpado los riñones frente a la inyección de insulina, era debida a la uremia concomitante o directamente a la falta del riñón, hemos instituido experiencias comparativas con las anteriores, en las cuales el animal, en lugar de ser nefrectomizado, era operado, haciéndosele la ligadura bilateral de los uréteres, que luego ha sido en todos los casos confirmada en la autopsia. Los resultados obtenidos en esta serie se recogen en el cuadro III.

En resumen, en estos perros con los uréteres ligados y con uremia (el perro 33 tenía 260 de urea, y el perro 34, 345), no se presenta ese fenómeno de la hipersusceptibilidad a la insulina, comportándose después de intervenidos igual que antes; existe una cierta inestabilidad glucémica, pues la hipoglucemia insulínica parece algo mayor, y en el segundo perro la inyección de glucosa produce una hiperglucemia algo más alta después de la ligadura; pero lo esencial, que es la hipersensibilidad para la insulina, no se presenta. Se confirma así que se trata de un efecto de la falta del órgano renal, y no de la eliminación.

## III.—EFECTO PROTECTOR DE UN EXTRACTO RENAL.

Habiéndose visto en nuestro Instituto que la hiperlipemia que presentan los perros nefrectomizados puede ser evitada si el animal es tratado con un extracto renal, hemos querido ver si el efecto de la nefrectomía sobre la regulación hidrocarbonada podía también ser evitado suministrando un extracto renal.

A este objeto se realizaron las experiencias que se resumen en el cuadro IV.

En resumen, de 4 perros en los que después de la nefrectomía se ha inyectado un extracto renal, se obtiene protección para el efecto insulínico en 2. Si se tiene en cuenta lo constante de la hipersensibilidad en los 10 perros de la primera serie de experiencias, se dará valor a esta acción no regular sin duda, quizá porque los extractos renales son todavía muy groseros, hasta que averigüemos en qué fracción se halla el principio activo.

## DISCUSIÓN.

Como hemos visto, este conjunto de experiencias demuestra sucesivamente que los animales nefrectomizados quedan indefensos frente a la inyección de insulina, en cuya virtud las mismas dosis que antes de la nefrectomía eran perfectamente toleradas, dejan de serlo cuando se han quitado los riñones, produciéndose entonces trastornos hipoglucémicos, que sólo en 2 entre 10 animales fueron reversibles por la inyección de glucosa; en los restantes produjeron la muerte, habiendo 3 en los cuales de primera intención pareció que se habían salvado por la inyección de glucosa, pero espontáneamente volvieron a caer horas más tarde en hipoglucemia. Estos efectos son evidentemente debidos, no al estado de intoxicación urémica, sino directamente a la falta de riñón, toda vez que en ningún caso la ligadura bilateral de los uréteres, a

CUADRO III  
EFECTO DE LA LIGADURA BILATERAL DE LOS URETERES

	Intacto	Ligado	Observaciones
Perro núm. 33			
Basal .....	73	93	El animal toleró la prueba tanto el día previo como en la experiencia post-ligadura perfectamente.
Inyec. insulina a los 30 min. ....	40	46	
A los 60 minutos .....	33	40	
A los 90 minutos .....	50	33	
Inyec. glucosa a los 5 min. ....	385	385	
A los 30 minutos .....	210	169	
A los 60 minutos .....	155	125	
Perro núm. 34			
Basal .....	80	94	Tampoco tuvo ninguna manifestación ninguno de los dos días.
Inyec. insulina a los 30 min. ....	23	18	
A los 60 minutos .....	40	20	
A los 90 minutos .....	40	16	
Inyec. glucosa a los 5 min. ....	659	680	
A los 30 minutos .....	305	520	
A los 60 minutos .....	160	375	



CUADRO IV  
EFECTO PROTECTOR DE UN EXTRACTO RENAL

	Intacto	Nefrectomizado más extra. renal	Observaciones
Perro núm. 35			
Basal .....	106	100	Ha sido tolerada los dos días la prueba sin la menor manifestación visible.
Inyec. insulina a los 30 min. ....	48	36	
A los 60 minutos .....	46	26	
A los 90 minutos .....	48	26	
Inyec. glucosa a los 5 min. ....	700	460	
A los 30 minutos .....	175	260	
A los 60 minutos .....	115	165	
Perro núm. 36			
Basal .....	63	83	En la segunda parte de la prueba muere el animal con cuadro hipoglucémico a los ochenta minutos.
Inyec. insulina a los 30 min. ....	23	36	
A los 60 minutos .....	50	20	
Perro núm. 37			
Basal .....	100	110	Tolerancia perfecta en los dos días de las pruebas.
Inyec. insulina a los 30 min. ....	46	23	
A los 60 minutos .....	33	26	
A los 90 minutos .....	46	26	
Inyec. glucosa a los 5 min. ....	670	760	
A los 30 minutos .....	280	455	
A los 60 minutos .....	228	335	
Perro núm. 38			
Basal .....	93	80	En el segundo día de prueba el animal muere a continuación de la segunda toma, después de la insulina.
Inyec. insulina a los 30 min. ....	56	26	
A los 60 minutos .....	43	29	

pesar de que los animales estaban en uremia, produjo el menor efecto comparable con la nefrectomía a este respecto. Es también de valor confirmatorio el hecho de que el suministro de un extracto renal a los animales nefrectomizados evitó la situación en que frente a la insulina la nefrectomía los coloca siempre, en dos entre cuatro casos en los que se hizo la prueba; teniendo presente que en los que no recibían ese extracto la hipersensibilidad se dió en todos, creemos evidente la acción protectora.

De todo ello tenemos que sacar la conclusión de que el riñón tiene una intervención importante en el metabolismo hidrocarbonado, contribuyendo a la regulación de la glucemia, y a la defensa frente a su descenso. El animal nefrectomizado no puede, sin duda, no solamente reponer con igual facilidad la glucosa, sino tampoco utilizar algún metabolito que pueda actuar en defensa del choque hipoglucémico. No podemos menos de ligar esta acción con el efecto que ya hemos comunicado en anterior trabajo<sup>2</sup> de la elevación de las fracciones lipídicas del plasma por la nefrectomía. Y recordamos que, paralelamente a lo que ocurre con este fenómeno de hipersensibilidad insulínica, un extracto renal impide la hiperlipemia también.

Parece, pues, evidente que la acción del riñón en el metabolismo resulta muy verosímil, y que en los extractos renales haya algo—¿fermento?, ¿hormona?—, que es quizá la sustancia activa, puesto que neutraliza, en parte, las consecuencias de la nefrectomía.

#### RESUMEN.

La nefrectomía bilateral provoca una hipersensibilidad a la insulina, de modo que dosis previamente toleradas causan la muerte hipoglucémica al perro después de la operación; la ligadura de los uréteres, aun provocando intensa uremia, no tiene ese efecto. En dos casos entre cuatro probados, un extracto de riñón ha anulado la acción de la nefrectomía.

#### BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y SOUTO CANDEIRA, J.—Rev. Clin. Esp., 27, 335, 1947.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y CASTRO MENDOZA, C.—Bull. Inst. Med. Res. Univ. Madrid, 1, 1, 1948.

#### SUMMARY

Bilateral nephrectomy brings about an increased sensitivity to insulin, to such an extent that doses which were previously well tolerated, produce death through hypoglycaemia in the dog after the operation.

In spite of the fact that ligature of the ureters produces marked uraemia, it does not give rise to this effect. A kidney extract has checked this action of nephrectomy in two out of four confirmed cases.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Beiderseitige Nephrectomie ruft eine Überempfindlichkeit gegen Insulin hervor, sodass

vorher gut vertragene Mengen nach der Operation beim Hunde zum hypoglykaemischen Tode führen. Uretherenligatur hat, wenn sie auch zur starken Urämie führt, nicht dieselbe Wirkung. Bei 2 von 4 untersuchten Fällen wurde die Wirkung der Nephrektomie durch einen Nierenextrakt annulliert.

### RÉSUMÉ

La néphrectomie bilatérale provoque une hypersensibilité à l'insuline de manière que des doses préalablement tolérées provoquent la mort hypoglucémique du chien après l'opération; la ligature des urètres, même en provoquant une urémie intense, n'a pas cet effet. Chez 2 cas, parmi 4 essayés, un extrait de rein a annulé l'action de la néphrectomie.

## RETICULOSIS HISTIO - MONOCITICA

(Comentarios sobre un caso.)

J. M. MARTÍNEZ PEÑUELA

Jefe del Laboratorio del Hospital Provincial. Pamplona.

El campo de las afecciones del sistema reticuloendotelial es de una profundidad tal, que todos los esfuerzos, pequeños o grandes, que tiendan a conocerlo son dignos de tenerse en cuenta.

El hecho de haber observado en estos últimos años tres casos de reticulosis histio-monocítica, me impulsa a comunicar, como nota previa, el que considero de más interés clínico y anatómico-patológico.

Después de la magnífica monografía del Doctor CAZAL, ha quedado bien perfilado el cuadro de la reticulosis histio-monocítica, con las reservas que, naturalmente, impone el saber las enormes posibilidades de variación en los síntomas y en los hallazgos histológicos.

El perfil y el por qué de la denominación está en la existencia, como núcleo de afección, de unas células en un todo semejantes a los monocitos, pero con unas desviaciones de lo normal, que describiremos con motivo del caso.

No puede por menos de enorgullecer a los hombres de laboratorio el haber conseguido diagnosticar, y sobre todo agrupar, cuadros clínicos tan diversos por una sola célula. Esto dice mucho en favor de esa proyección del microscopio hacia la clínica, que se hace más patente en el campo de la Hematología.

El presente caso fué recogido en el Hospital de Basurto, en la clínica del Dr. DÍAZ EMPARANZA, al que nunca agradeceré bastante las facilidades que me dió para el estudio de las enfermedades de la sangre.

El 3 de abril de 1946 fui llamado para ver una enferma. Se sospechaba una angina agranulocítica, y era precisa una exploración hematológica.

El estado de la enferma no permitió, en un principio, hacer nada de historia. Respiraba con una enorme dificultad, estaba en semicoma, con una palidez terrosa intensísima, y la primera impresión era la de que se trataba de un proceso de gran gravedad.

Exploración clínica.—Tipo asténico. Amimia. Palidez terrosa. Clara ictericia conjuntival. Latido supraesternal y carotideo. Abultamientos en ambas fosas parotídeas y submaxilares. Boca séptica, con encías enormemente abultadas y fungosidades sangrantes. Dientes separados y muy móviles, sobre todo los del maxilar inferior. Faringe, úvula y amígdala derecha, cubiertas por una placa blanca, que sangra al desprenderse. Fetidez enorme. A la palpación se notan ganglios del tamaño de nueces, en fosas parotídeas, duros, lisos, rodaderos, no adheridos a la piel. Otros más pequeños, submaxilares y toda la cadena de los esterno-cleido-mastoideos se reconocen con las mismas características.

En la fosa supraclavicular izquierda hay un ganglio del tamaño de una avellana. Respiración costal, con predominio medio y superior. Disminución de excursiones en hemitórax izquierdo. Se oyen algunos roncus y estertores diseminados.

Punta del corazón latiendo en quinto espacio y en la línea media claviclar. Ligero soplo sistólico en punta, que no se propaga y cambia con la postura. Pulso, 120 por minuto, rítmico, hipotenso, no celer.

Higado, aumentado tres traveses de dedo por debajo del reborde costal, de consistencia aumentada, borde obtuso, liso, doloroso a la palpación.

El bazo no se palpa, pero se percute, en una extensión como la palma de la mano.

El resto del abdomen, en conjunto, es globuloso, con meteorismo. La exploración de puntos dolorosos es negativa.

En ambas regiones axilares e inguinales se encuentran ganglios del tamaño de una avellana, con las mismas características, a la palpación, que los encontrados en el cuello.

Tensión sanguínea, 110 y 75.

Una hematimetría da: Hematíes, 1.940.000. Hemoglobina, 40 por 100. Leucocitos, 136.000. La fórmula leucocitaria sorprende enormemente por aparecer casi totalmente constituida a expensas de unos elementos de tipo monocítico, con núcleos redondos u ovales y a veces de formas extrañas y completamente patológicas. Incluso se encuentran algunos que parecen segmentados. Estas células, de aspecto tan semejante al de los monocitos, no dan la reacción de oxidasa. Existe una intensa anisocitosis con predominio macrocítico y se encuentran dos normoblastos.

A la vista de estos primeros datos, se inicia el tratamiento, poniéndole 0,15 gr. de Neo y 5.000 unidades de antitoxina diftérica. El día 4 toma 10 comprimidos de Sulfatiazol, y por la tarde la temperatura, que el día anterior era de 40°, ha bajado a 37°. La enferma se encuentra más despejada y van cediendo los síntomas de faringe y amígdalas, desapareciendo casi completamente la placa blanca a la que hemos hecho referencia. También la fetidez de la boca ha disminuido. Como la enferma ya puede hablar, se procede a la historia, que es la siguiente:

D. F., de treinta años, soltera, natural de Trucios, se dedica a las labores del campo. Ingresó el día 3, porque todo lo que tomaba le salía por la nariz y además tenía mucha fiebre.

Comenzó el proceso hace un mes, con dolor suave, continuo, que no se irradia, localizado en ambas zonas parotídeomaxilares. Se alivia con calor. A los tres días se nota aumento de volumen de las dos regiones submaxilares. Fiebre de 40°, con remisiones (en agujas).

Aparato digestivo.—Cuando come, suda mucho y nota gran calor. Hace un mes tuvo vómitos coincidiendo con medicación sulfamídica. Un día tuvo diarrea, con tres deposiciones blandas, sin mal olor; sin borborigmos ni tenesmo. Últimamente está estreñida.