

ORIGINALS

INVESTIGACIONES SOBRE EL MECANISMO DEL EFECTO SOBRE LA DIABETES ALOXANICA DEL PINZAMIENTO DEL PEDICULO RENAL

J. C. DE OYA, F. GRANDE y C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Instituto de Investigaciones Médicas. Facultad de Madrid.

En un reciente trabajo¹ hemos acumulado argumentos que demuestran la razón de nuestras ideas acerca del mecanismo por el cual el pinzamiento del pedículo renal impide la producción de la diabetes en los perros inyectados con una dosis diabética (100 mg. por kg.) de aloxana. Nosotros hemos expresado en sucesivos trabajos nuestra convicción de que la exclusión circulatoria de los riñones mientras la aloxana está circulando, al impedir el contacto del tóxico con el parénquima renal impide la diabetes, en cuya génesis por tanto, al lado de la lesión producida en el páncreas y otros órganos, hay que tener muy en cuenta el papel de la lesión renal. Por varios investigadores (ver trabajos citados en¹) se ha confirmado nuestro hallazgo, pero se ha interpretado como una acción refleja del pinzamiento sobre la circulación pancreática; una vasoconstricción en este territorio impediría el contacto suficiente de la aloxana con el páncreas, y así se explicaría que la diabetes no llegara a producirse. Ya hemos dado¹ argumentos que invalidan esta interpretación; no obstante, en esta comunicación podemos añadir aún algunos que refuerzan nuestra posición.

Partiendo de la posibilidad del bloqueo con dosis adecuadas de dibenamina, hemos repetido nuestras experiencias en perros dibenaminizados, en los que obviamente tal posible reflejo vasomotor debe quedar eliminado. Por otra parte, habiendo visto KASS y WEISSBREN² que la inyección de adrenalina practicada antes de la de aloxana impide el efecto de ésta, CARRASCO FORMIGUERA y ESCOBAR³ han propuesto que el pinzamiento liberara adrenalina, que fuera el motivo de inhibirse la diabetes. También hemos realizado algunas experiencias para analizar esta posibilidad. Ambos grupos de experiencias se comunican a continuación.

Experiencias A) (con dibenamina).

Técnica: Se inyectaron por vía intravenosa los perros con la solución alcohólico-ácida recomendada por NICKERSON y GOODMAN⁴, a razón de 20 mg. por kg. de animal. En experimentos previos nos convencimos de que con esta técnica se producían bloqueos completos

adrenérgicos, que duraban aún a las veinticuatro horas. La aloxana se puso entre las tres y las quince horas, después de la dibenamina. Las glucemias y uremias se expresan en mg. por 100 c. c.

1) Efecto de la dibenamina sobre la diabetes aloxánica.

Era naturalmente necesario conocer primero si la dibenamina tenía por sí alguna acción sobre la producción de diabetes por la aloxana. En tres perros (487, 495 y 530), se inyectó la aloxana sobre el perro dibenaminizado y con bloqueo comprobado de la acción adrenérgica; los resultados de estas experiencias aparecen a continuación en la Tabla 1.

TABLA I.—Efecto diabético de la aloxana en perros dibenaminizados.

Tiempo después de 100 mg. aloxana por kg.	Perro 487		Perro 495		Perro 530	
	Gluc.	Urem.	Gluc.	Urem.	Gluc.	Urem.
Basal	93	—	86	—	—	—
1 hora post.	136	—	200	—	—	—
2 horas "	213	—	256	—	—	—
3 " "	206	—	310	—	—	—
4 " "	190	—	303	—	—	—
5 " "	203	—	310	—	—	—
6 " "	156	—	386	—	—	—
7 " "	83	—	456	—	—	—
8 " "	40	—	363	—	—	—
24 " "	103	217	333	272	203	460
3 días "	210	456	—	—	433	553
4 días "	220	558	—	—	—	—

Como se ve, la dibenamina no tiene ningún efecto de inhibición ni acentuación sobre la diabetes aloxánica.

2) Efecto del pinzamiento de los pedículos renales en perros dibenaminizados e intoxicados por la aloxana.

Este grupo de estudios se ha realizado sobre cuatro perros (496, 497, 498 y 500), haciéndose la intoxicación en la forma habitual en nuestras experiencias de pinzamiento de pedículo (inyección intravenosa de 100 mg. por kg., estando pinzados ambos pedículos renales).

En la Tabla II, a continuación, se exponen los resultados.

TABLA II.—Acción de la dibenamina sobre el efecto del pinzamiento de los pedículos renales.

Tiempo después de la inyección de aloxana	Perro 496		Perro 497		Perro 498		Perro 500	
	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.
18 h. ...	106	52	40	86				
2 días..					76	65	173	113
3 "	80	52	106	78	96	68	170	105
6 "	53	94	93	65	70	120	103	100
7 "	86	73	93	94	80	200	93	93
8 "	73	105	76	130	70	143	80	90
9 "	70	113	76	81	126	190	120	90
13 "	63	130	86	146	86	136	64	136
15 "	50	105	63	170	100	113	106	90
22 "	53	98	73	121	83	121	73	98
23 "	50	98	73	181				
24 "	66	128	93	113				
29 "	86	60	46	90				

El pinzamiento de los riñones produjo en estos cuatro perros, como habitualmente hemos señalado, la evitación de la diabetes aloxánica, y este efecto se dió a pesar de estar el animal dibenaminizado y con bloqueo adrenérgico, suprimidos por consiguiente los reflejos vasculares que hubieran podido producirse desde el pedículo renal a la circulación pancreática.

3) Acción de la dibenamina sobre el efecto del pinzamiento del pedículo esplénico.

El resultado de estas experiencias similares a las anteriores sino que haciéndose el pinzamiento en el pedículo esplénico que, como han señalado HOUSSAY y MARTÍNEZ⁵ y hemos confirmado nosotros¹ inhibe, aunque no tan constantemente como lo hace el del pedículo renal, la diabetes aloxánica, se ve en la Tabla III.

TABLA III.—Pinzamiento del pedículo esplénico y aloxana en perros dibenaminizados.

Tiempo post-aloxana	Perro 503		Perro 504		Perro 505	
	Gluc.	Urem.	Gluc.	Urem.	Gluc.	Urem.
1 día	66	189	80	219	50	257
2 "	60	404	70	371	120	409
3 "	86	431	126	613	143	477
4 "	96	681			153	
7 "	130	651			130	
8 "	120	820			108	
9 "					130	

La dibenaminización tampoco impide el efecto del pinzamiento del pedículo del bazo, lo cual demostraría que tampoco es debido éste a un efecto reflejo. Nosotros no nos explicamos aún el mecanismo por el cual el pinzamiento del bazo interviene; acaso sea porque modifique la circulación en el sistema porta, y en su virtud evite alguna acción de la aloxana sobre el hí-

gado. Pero lo que nos parece es que tampoco se trata de un efecto reflejo.

Experiencias B:

Como antes decimos, CARRASCO y ESCOBAR³ atribuyeron nuestro efecto del pinzamiento del pedículo renal a una liberación refleja de adrenalina, puesto que anteriormente se había demostrado una acción inhibitoria de la adrenalina sobre la diabetes aloxánica². Esta inhibición se explicaría porque la adrenalina habría de producir una disminución de la irrigación pancreática, disminuyendo así el contacto de la aloxana con el páncreas. Esta explicación no puede, sin embargo, aceptarse sin más, puesto que ya en 1921, RICKER y REGENDANZ señalaron un aumento del flujo sanguíneo en el páncreas después de la inyección de adrenalina, y MEIER y BUCHER⁶ han observado un aumento de flujo en la mesentérica superior (medido por *Stromuhr*).

No obstante, nos ha parecido interesante averiguar el efecto de la adrenalina sobre la producción de diabetes por la aloxana para confirmar lo señalado por KASS y WEISBREN², y una vez confirmado, ver si esta acción es inhibida o no por la previa dibenaminización del animal.

1) Inhibición de la diabetes aloxánica por la adrenalina.

Técnica: Se inyectó la adrenalina por vía intravenosa, a la dosis de 50 gammas por kg. de peso. Al minuto de acabar la inyección de adrenalina se puso también intravenosa la inyección de la aloxana (100 mg. por kilogramo de peso).

La experiencia fué realizada en cuatro perros, y los resultados obtenidos los recogemos a continuación en la Tabla IV.

TABLA IV.—Efecto de la adrenalina sobre la diabetes aloxánica

Tiempo post-aloxana	Perro 295		Perro 510		Perro 515		Perro 521	
	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.
Previo...	90	67	83	98	50	90	23	60
1 h. p.			260	98	106			
18 hs. "	23	63	63	174				
24 " "	60	61	140	128	93	174	83	242
2 días..	133	35	220	106	103	265	183	181
3 " "	127	35	233	98			116	128
4 " "			223	98	86	356		
5 " "					110	242	86	128
7 " "					80	227	110	143
8 " "							86	113
10 " "	103	41			103	387	103	143

Como se ve, de los cuatro perros, tres fueron evidentemente protegidos de un modo total de la acción de la aloxana, no siéndolo, si bien parece algo atenuada su diabetes, solamente uno.

2) Influencia de la dibenamina sobre el efecto de la adrenalina.

Dibenaminizando los perros en la misma forma que en las experiencias anteriores, se repitieron experiencias de adrenalina y aloxana con el resultado que se expone en la Tabla V.

TABLA V.—Adrenalina y aloxana en perros dibenaminizados.

Tiempo post-aloxana	Perro 511		Perro 512		Perro 531		Perro 532	
	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.	Gluc.	Ure.
Previo...	116	83	103	121				
18 hs. p.	146	121	200	234	43	333	136	173
24 " "	126	106	140	173	60	373	130	146
2 días..	143	106	136	204	76	576	126	186
3 " "	106	113	83	204	93	641	120	133
21 " "	56	98	80	128				
23 " "	76	68	76	98				

Se advierte claramente que la adrenalina sigue protegiendo de la diabetes aloxánica aunque el animal esté dibenaminizado, y por consiguiente, con inversión del efecto vasomotor de la adrenalina, por lo cual es forzoso concluir que el efecto protector de la adrenalina no se debe a la vasoconstricción pancreática, sino a otro mecanismo posiblemente ligado a la acción metabólica de la adrenalina, que no es afectada por la previa intoxicación con dibenamina.

COMENTARIOS.

La serie de experiencias que comunicamos en este trabajo ofrecen margen para varios comentarios:

a) Si anteriormente ya habíamos demostrado que el pinzamiento de los pedículos renales impide la acción diabetógena de la inyección de aloxana, no por un mecanismo reflejo sobre la circulación pancreática, sino por evitar el contacto de la aloxana con el riñón, que sería uno de los factores esenciales en la producción de la diabetes, estas experiencias (Tabla II) demuestran una vez más que, efectivamente, no se trata de un reflejo vasomotor, puesto que no se inhibe en el perro intoxicado por la dibenamina, en el cual están bloqueadas las acciones adrenérgicas.

b) Tampoco la acción del pinzamiento del pedículo del bazo se explica por un reflejo, puesto que tampoco se abole por la dibenaminización previa. El efecto de pinzar el pedículo del bazo no le tenemos aclarado; pero nos parece posible que se haga a través de una modificación de la circulación porta, y por tanto, del paso de la aloxana a la circulación hepática.

c) En ningún caso podría explicarse tampoco la acción del pinzamiento renal por una liberación refleja de adrenalina que a su vez produjera la vasoconstricción pancreática; en primer término, porque no parece que la adrenalina

disminuya la circulación pancreática, y en segundo lugar, porque la adrenalina sigue inhibiendo la diabetes aloxánica, aunque los perros estén bajo el influjo de la dibenamina y por consiguiente bloqueada una posible acción vasoconstrictora sobre órganos; y

d) La inhibición de la diabetes aloxánica por la adrenalina no se debe a efecto vasoconstrictor, sino que deriva de su efecto metabólico, que no está afectado en esas condiciones experimentales por la dibenamina. Esta conclusión plantea la pregunta de ¿cómo actúa la adrenalina para impedir el efecto de la aloxana?; pareciendo una acción antagónica, creemos que el estudio de esta cuestión puede abrir horizontes para una mejor comprensión de cómo la aloxana actúa para producir diabetes.

CONCLUSIONES.

1) La dibenaminización del animal no impide el efecto de inhibición que sobre la diabetes aloxánica tiene el pinzamiento del pedículo renal, lo cual es un argumento más demostrativo de que éste no es un efecto reflejo sobre la circulación pancreática.

2) Tampoco se debe a una acción de adrenalina reflejamente liberada que produjera vasoconstricción pancreática (puesto que la adrenalina no produce vasoconstricción pancreática), y puesto que el efecto persiste aún en el perro dibenaminizado, en el que no es aceptable esa liberación de adrenalina.

3) El hecho de que la adrenalina impida la acción diabetógena de la aloxana, aun en el perro dibenaminizado, plantea nuevos problemas acerca de su mecanismo de acción.

Deseamos hacer constar y agradecer la colaboración técnica prestada en estos trabajos por el Dr. A. MEDEIRO y las Srtas. A. UTRERA y P. PICATOSTE.

BIBLIOGRAFIA

1. OYA, JIMÉNEZ DÍAZ y GRANDE.—Rev. Clin. Esp., 39, 318, 1950.
2. KASS y WEISBREN.—Proc. soc. exp. Biol. a. Med., 60, 303, 1945.
3. CARRASCO FORMIGUERA a. ESCOBAR.—Am. J. Physiol., 152, 609, 1948.
4. NICKERSON a. GOODMAN.—J. Pharmacol., 89, 167, 1947.
5. HOUSSAY a. MARTÍNEZ.—Nature, 162, 571, 1948.
6. MEIER u. BUCHER.—Helvet. Physiol. Acta, 4, 69, 1946, y BUCHER.—Idem, 4, 265, 1946.

SUMMARY

1. Clamping of the renal pedicle has an inhibitory effect on alloxan diabetes which is not prevented by the dibenaminisation of the animal. Such is a further proof that this is not due to a reflex effect on pancreatic circulation.

2. Such action is not due to the constrictor effect of adrenalin (freed through a reflex) on pancreas, since adrenalin does not give rise to constriction of pancreatic vessels and the effect continues in the dibenaminised dog, in which adrenalin is not freed.

3. The fact that adrenalin prevents the dia-

betes-inducing effects of alloxan, even in the dibenaminised dog, presents new problems concerning its mechanism of action.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Dibenaminisierung des Tieres verhindert beim Aloxandibetes nicht die hemmende Wirkung der Abklemmung des Nierenwurzel, was ein weiteres Argument dafür ist, dass es sich nicht um eine Reflexwirkung auf die Pankreaszirkulation handelt.

2. Es handelt sich auch nicht um eine, durch Reflex hervorgerufene Adrenalinwirkung, bei der es zu einer Pankreasgefäßkonstriktion käme (denn Adrenalin erzeugt keine Pankreaskonstriktion). Ausserdem bleibt die Wirkung beim dibenaminisierten Tiere noch lange bestehen, wenn man keine Adrenalinausschüttung erwarten kann.

3. Die Tatsache, dass Adrenalin die diabetogene Wirkung des Aloxans auch beim dibenaminisierten Tiere hemmt, führt zu neuen Problemen ueber den Wirkungsmechanismus desselben.

RÉSUMÉ

1. La dibénaminisation de l'animal n'empêche pas l'effet inhibiteur que le pincement du pédicule rénal exerce sur le diabète alloxanique, se qui est argument de plus, démonstratif de que celui-ci n'est pas un effet réflexe sur la circulation pancréatique.

2. Cet effet ne se doit pas non plus à une action d'adrénaline libérée qui produirait une vasoconstriction pancréatique (puisque l'adrénaline ne produit pas de vasoconstriction pancréatique) et puisque l'effet se maintient même chez le chien dibénaminisé, chez qui cette libération d'adrénaline n'est pas admise.

3. Le fait que l'adrénaline empêche l'action diabétogène de l'alloxane, même chez le chien dibénaminisé, pose de nouveaux problèmes au sujet de son mécanisme d'action.

MICROPRECIPITINAS Y ANTICUERPOS BLOQUEANTES

E. ARJONA, J. M. SEGOVIA y J. B. MARTÍNEZ.

Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Profesor JIMÉNEZ DÍAZ.

Los anticuerpos bloqueantes fueron descubiertos y estudiados sucesivamente por COOKE y col.¹, STULL y SHERMAN² (1939), SHERMAN y col.³ (1940), LOVELESS^{4,5}, etc. Se había observado que la transferencia pasiva de la sensibilidad de un enfermo polínico a un sujeto normal se consigue a veces de una manera evidente y otras, en cambio, no se lograba. La

explicación de este hecho se obtuvo al observarse que la transferencia pasiva era posible si el enfermo no había sido tratado, y en cambio era negativa si previamente había sido sometido a tratamiento, lo que indicaba que en el suero de estos últimos pacientes aparecían sustancias, provocadas por el tratamiento específico desensibilizante, capaces de bloquear la reacción entre la reagina y el antígeno en la piel del receptor. A tales sustancias, bien conocidas actualmente, se las denominó anticuerpos bloqueantes, que como vemos son más bien de naturaleza inmunitaria que alérgica. LOVELESS⁴, en 1940, demostró que el anticuerpo bloqueante es termoestable, ya que resiste temperaturas de 56° durante cuatro y cinco horas, cosa que no ocurre con la reagina, que, como es sabido, se destruye rápidamente por el calor. También se ha visto que el anticuerpo bloqueante, lo mismo que el polen, se elimina en unas horas del sitio de la inyección, en tanto que la reagina persiste. Otra propiedad del anticuerpo bloqueante que no posee la reagina es la de atravesar la placenta humana, pudiendo demostrarse en la sangre de los recién nacidos (SHERMAN, HAMPTON y COOKE⁶).

Para la mayoría de los autores, el título de anticuerpos bloqueantes que se alcanza en un enfermo sensible al polen después del tratamiento específico es un índice bastante seguro del grado de protección conseguido con la vacuna. Sin embargo, no todos están de acuerdo con esta idea; así SCULL y RACKEMAN⁷ no encuentran relación constante entre el grado de mejoría y el título de anticuerpos bloqueantes alcanzados después del tratamiento.

En anteriores publicaciones^(8 a 16) hemos señalado las características del anticuerpo alérgico estudiado por nosotros, y al que hemos dado el nombre de "microprecipitina", para distinguirlo así de la precipitina anafiláctica o "macroprecipitina". En efecto, en tanto que esta última se manifiesta simplemente al poner en contacto el suero que la contiene con el antígeno correspondiente, en la microprecipitina es preciso intercalar en el sistema de reacción antígeno-anticuerpo partículas de colodion, que al adsorber el antígeno hace que la precipitación sea visible. La técnica de esta reacción ha sido publicada detalladamente por nosotros¹⁶.

Los aspectos más interesantes de la microprecipitina, aparte de su valor en el diagnóstico etiológico de una enfermedad alérgica determinada, son los siguientes: 1.° Es un anticuerpo que se produce en el organismo por estímulos débiles y repetidos de alérgenos con poca actividad antigenica. 2.° Desaparece del organismo al cesar el contacto de este con el antígeno. 3.° Es termoestable, pues resiste sin alterarse temperaturas de 56° durante media hora. 4.° No tiene ninguna relación con la reagina.

Aunque ya en otro trabajo¹¹ adelantábamos nuestra impresión de que las microprecipitinas y los anticuerpos bloqueantes no tenían segu-