

ACCION DEL ALOXANO EN EL SAPO *BUFO ARENARUM HENSEL*

B. A. HOUSSAY, A. B. HOUSSAY y J. G. SARA

(Instituto de Biología y Medicina Experimental. Costa Rica 4185,
Buenos Aires)

La acción del aloxano sobre la glucemia ha sido muy estudiada en los mamíferos, que muestran una curva trifásica: hiperglucemia inicial de pocas horas, hipoglucemia más prolongada, hiperglucemia secundaria que a menudo es permanente. Esta substancia provoca la necrosis de las células β de los islotes de Langerhans y por eso el animal queda diabético.

METODOS Y RESULTADOS

Plan y técnica. — Se estudió la influencia del aloxano sobre la glucemia del sapo *Bufo arenarum* Hensel, mantenido en una habitación con temperatura de 23°. La substancia se inyectó en la vena mediana abdominal, en solución al 1 %. La glucemia se determinó en sangre obtenida por corte de una pata, valorándose por el método de Hagedorn y Jensen, defecando según Somogyi. En cada caso se emplearon lotes de varios sapos, en general 6 a 10 por lote.

Toxicidad. — Con dosis de 500 a 400 mg. por Kg. se observaron síntomas marcados: alguna agitación después de la inyección, al cabo de 3 a 7 horas hubo rigidez, convulsiones y más tarde parálisis, palidez cutánea, muerte en pocas horas. En muchos animales paralizados y que parecen muertos, el corazón late aún. Con 300, 250 y 200 mg. por Kg. hubo síntomas parecidos, pero más tardíos en su evolución. Con 150 mg. hubo convulsio-

nes en la tercera parte de los sapos y más tarde una parálisis en otra tercera parte; sobrevivió sin síntomas el último tercio. Con 100 mg. por Kg. no hubo tampoco síntomas visibles.

Glucemia. — La curva glucémica muestra un aumento inicial y una hipoglucemia secundaria, con vuelta a la normalización (gráfico 1). Con 200 mg. por Kg. por vía endovenosa, el aumento glucémico es rápido y bien apreciable a las 2 y 4 horas, a veces hasta la octava. La hipoglucemia secundaria se observa en algunos casos ya a las 8 horas y más a menudo a las 24 horas

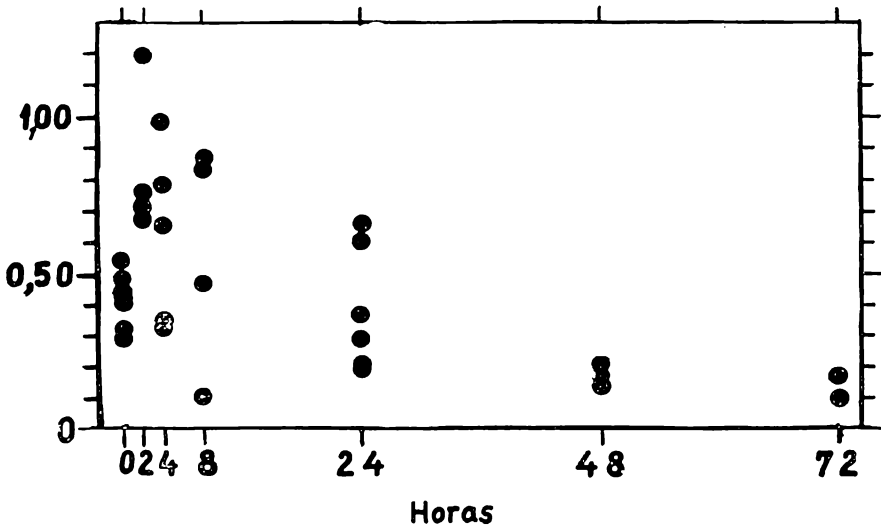


FIGURA 1

Acción del aloxano sobre la glucemia del sapo *Bufo arenarum* Hensel. Inyección por la vena mediana abdominal, de 200 mg. por Kg. de peso abdominal

y generalmente a los 3 ó 4 días, pero ya ha desaparecido a los 7-10 días. Es decir que dura más que en los mamíferos. Con 100 y 150 mg./Kg. hubo un pequeño aumento a las 24 horas y una glucemia subnormal entre los 2 y 5 días después de la inyección.

En ningún caso hubo hiperglucemias diabéticas secundarias. Tampoco se obtuvo por acumulación, inyectando 100 mg. ó 200 mg. por Kg. y día por vía peritoneal durante 10 días, pues la glucemia no varió a los 10 y 20 días de iniciar ese tratamiento.

En 10 sapos, con inyección subcutánea de 50 mg. (500 mg. por Kg.) hubo descenso glucémico a las 24 horas.

Hepatectomia. — En el sapo sin hígado el aloxano no produjo el ascenso glucémico inicial. La glucosa sanguínea descendió con gran rapidez e intensidad (tabla 1), como sucede también en los sapos hepatoprivos no inyectados (Foglia, 1942).

Hipofisectomia. — En sapos privados de su lóbulo glandular (pars distalis) desde el día antes, se observó el ascenso glucémico inicial, que duró más que en los testigos y fué seguido de un descenso secundario habitual tardío (tabla 1).

T A B L A 1

Acción del aloxano sobre la glucemia de sapos BUFO ARENARUM Hensel (cada cifra es el promedio de 6 a 10 sapos)

	Aloxano mg./Kg.	GLUCEMIA, MG. POR 100 CC.			
		antes	2 h.	4 h.	8 h.
Normales	200	45	71	55	30
„	—	42	43	40	43
Sin lóbulos gland. de hipófisis	200	42	78	83	38
„	—	40	38	42	40
Suprarrenoprivos	200	26	48	69	82
„	—	31	26	29	32
Sin hígado	200	36	28	25	21
	—	40	35	33	28

Insuficiencia suprarrenal. — A seis sapos se les destruyeron las suprarrenales por termocauterización. A seis de ellos se les inyectó aloxano (200 mg./Kg.) por vía endovenosa. Lo más llamativo fué la precocidad e intensidad de las convulsiones y rigidez, ya a las 2 y 4 horas, con muerte de 4 de los animales a las 8 horas. Durante esos períodos hubo una hiperglucemia franca, en especial a las 4 y 8 horas (tabla 1). En los suprarrenoprivos no inyectados hubo escasas variaciones y ningún síntoma.

Pancreatoprivos. — El aloxano impidió el ascenso glucémico consecutivo a la pancreatectomía (tabla 2), inyectándolo en seguida después de la operación y determinando la glucemia a las 24 horas. En cambio, la hiperglucemia fué franca en los pancreatoprivos que no recibieron aloxano.

T A B L A 2

Acción del aloxano sobre la glucemia de sapos BUFO ARENARUM Hensel en diversas condiciones (mg. por 100 cc.)

	A - Sin aloxano		B - Con aloxano		Diferencia significativa entre A y B
	Glucemia mg. ‰	σ	Glucemia mg. ‰	σ	
Testigos	36	6.1	28	20.0	0.4
Pancreatoprivos (24 horas)	97	4.5	39	20.3	4.6
Pancreatoprivos, hipopofisoprivos	43	21.5	55	36	1.04
Pancreatoprivos, hipopofisoprivos inyec. lób. gland. hipof.	111	20.1	51	22.9	2.46

Diferencia entre los términos medios de testigo y sin páncreas, sin aloxano: 2.68.

Diferencia de los términos medios entre sin páncreas y sin páncreas hipopofisoprivo sin aloxano: 4.3.

$$\text{Diferencia} = \frac{tm_1 - tm_2}{\sqrt{(\epsilon_1^2 + \epsilon_2^2)}} \text{ siendo } t \text{ m; término medio}$$

ϵ es la desviación standard de la media

$$\epsilon = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

El aloxano hizo descender la glucemia de los sapos pancreatoprivos 24 horas antes y ya diabéticos, valorada un día más tarde (tabla 3).

En los pancreatoprivos cuya glucemia no subió por haberseles extraído el lóbulo principal (pars distalis) de la hipófisis, el aloxano no prolujo acción significativa (tabla 2).

T A B L A 3

*Acción del aloxano sobre la glucemia de sapos ya diabéticos
(mg. por 100 cc.)*

	Antes de operar	Pancreatoprivos de		Pancreatoprivos y a las 24 horas iny. aloxano 200 mg./Kg. glucemia a las 48 horas del comienzo
		24 h.	48 h.	
Glucemia mg. %	38	97	93	45
Desviación cuadrática	6.5	11	28	17

T A B L A 4

Acción diabética comparada de las hipófisis de sapos BUFO ARENARUM Hensel, tratados con aloxano (200 mg./Kg. endovenoso) y de testigos, inyectadas (1 por sapo) a hipofisoprivos-pancreatoprivos.

Glucemia, mg. por 100 cc.; término medio y desviación cuadrática

	Sin inyectar	Iny. de pars distales de sapo inyectado con aloxano 200 mg./Kg.	Diferencia con testigo sin inyectar	Iny. de pars distalis de sapo testigo	Diferencia del término medio con el de los no inyectados
Exp. 1	45 ± 0.11	70 ± 0.22	2.68	98 ± 0.37	5.3
Exp. 2	56 ± 0.24	99 ± 0.39	2.50	138 ± 0.50	4.6

La diferencia se calculó con la fórmula de la tabla 2.

El aloxano impidió la acción diabética de un lóbulo principal (pars distalis) inyectado al sapo pancreatoprivo hipofisoprivo. En los que no recibieron aloxano hubo la acción diabética (tabla 2).

Histología. — El Dr. Di Pietro estudió histológicamente el páncreas de algunos sapos inyectados con 200 mg./kg. de aloxano endovenoso y no observó lesiones en sus islotes de Langerhans.

Acción sobre la hipófisis. — Se investigó si la inyección de aloxano modificaba la acción diabetógena de la *pars distalis* de la hipófisis. Para ello se inyectó a los sapos 200 mg. /kg., por la vena mediana abdominal y a las 24 horas fueron sacrificados por decapitación. Los lóbulos principales (*pars distalis*) de estos sapos y de sapos testigos que recibieron solo solución salada isotónica, fueron inyectados a sapos sin páncreas y sin hipófisis (ablación de la *pars distalis*), determinándose su glucemia a las 24 horas. Se usaron 18 a 20 sapos en cada lote.

Estos dos experimentos parecen mostrar una disminución de la acción diabetógena de la hipófisis después de la inyección de aloxano.

DISCUSION

El aloxano demostró poseer una acción tóxica sobre el sistema nervioso en el sapo *Bufo arenarum* Hensel, con síntomas de convulsión y rigidez y más tarde de parálisis.

La curva glucémica provocada por el aloxano en el sapo fué bifásica: hiperglucemia inicial, hipoglucemia secundaria, faltando la hiperglucemia diabética final en todos los casos observados. La hipoglucemia tiene una duración larga, mucho más que en los mamíferos.

La hiperglucemia inicial no se produjo en ausencia del hígado, pero fué neta en los sapos sin *pars glandularis* de hipófisis o sin suprarrenales. Los suprarrenoprivos son muy sensibles a su acción tóxica. El hígado interviene en la producción de la hiperglucemia, que no se debe a la hipófisis o las suprarrenales.

A las 24 horas de inyectar aloxano se comprobó que impidió la hiperglucemia provocada por la pancreatectomía en el sapo o que la hizo descender si ya había subido (tabla 3).

A las 24 horas de inyectarlo se comprobó que el aloxano disminuyó la acción diabetógena del lóbulo principal de hipófisis en sapos pancreatoprivos-hipofisoprivos.

CONCLUSIONES

1. El aloxano es un tóxico del sistema nervioso en el sapo.
2. Produjo hiperglucemia inicial e hipoglucemia secundaria, pero no la acción diabetógena (hiperglucemia secundaria).
3. La hiperglucemia inicial no se observa si falta el hígado, pero es marcada en ausencia de la suprarrenal o de la hipófisis.
4. Previene o corrige en grado considerable la hiperglucemia diabética por pancreatometomía (examen 24 horas después de inyectar el aloxano).
5. Disminuye marcadamente la acción diabetógena producida por la pars glandularis inyectándola al sapo pancreatoprivo-hipofisoprivo.
6. Parece disminuir algo la acción diabetógena de la hipófisis del sapo inyectado con aloxano.

SUMMARY

1. Alloxan is a toxic of the nervous system in the toad.
2. It produces primary hyperglycemia and secondary hypoglycemia but never the diabetogenic action (secondary hyperglycemia).
3. The primary hyperglycemia is not observed when the liver is absent, but it is present when the adrenals or the hypophysis are absent.
4. It prevents or corrects in a considerable degree the diabetic hyperglycemia due to pancreatotomy.
5. It decreases markedly the diabetogenic action produced by the pars glandularis injected to pancreatotomized-hypophysectomized toad.
6. The diabetogenic action of the hypophysis of the toad injected with alloxan seems to decrease slightly.

BIBLIOGRAFIA

Foglia V. G.: Rev. Soc. argent. Biol., 1942, 18, 5.

