

LA ACCIÓN DE LA FLORICINA SOBRE EL CORAZÓN AISLADO DEL PERRO



La acción de la Floricina sobre el corazón aislado del perro .

POR LOS DOCTORES

MARIO CAMIS (DIRECTOR)

Y

G. PACELLA (JEFE DE TRABAJOS)

Argumento de las presentes líneas son algunas experiencias sobre la acción de la Floricina, especialmente respecto al intercambio de los hidratos de carbono, en el corazón aislado; forman parte de una más amplia serie de investigaciones sobre el comportamiento de distintos glucósidos, que uno de nosotros había ya empezado desde ha tiempo y se publican, ahora, con motivo del rango especial que ocupan por su relación con el problema de la diabetes floricinica.

La Floricina, como se sabe, desde las investigaciones de v. Mering (1), determina, cuando es administrada a un animal por vía oral o hipodérmica, una glicosuria abundante, en la cual la glucosa, en la orina, alcanza el 5-15 %. La investigación de este fenómeno ocupó muchos fisiólogos y su interpretación fué objeto de larga discusión; nosotros no recordamos brevemente sino los hechos que más estrechamente se refieren a nuestras experiencias, pudiéndose

(1) J. v. MERING.—Ueber experimentellen diabetes (Verhandl. d. V. Kongr. f. inn Med. 1883; 185) y trabajos sucesivos.

encontrar mayores detalles en muchos trabajos anteriores, y, entre los más recientes, en la monografía de Graham Lusk (1).

Un carácter especial de la glicosuria florícínica es que no se acompaña con hiperglicemia; en efecto, el análisis de la sangre muestra que el contenido en glucosa es más bien disminuido que aumentado.

Tenemos sólidos fundamentos experimentales para pensar que la excreción de la droga es debida a una acción específica sobre los riñones. Recordamos, por ejemplo, la experiencia de Zuntz (2), el cual demostró que si se pone una cánula en cada ureter de un perro, a manera de recoger separadamente la orina de los dos riñones, y se inyecta una pequeña dosis de Floricina, por ejemplo 4 miligramos, en una arteria renal, dentro de cinco minutos la orina del riñón correspondiente contiene glucosa.

El origen de la glucosa, que el organismo necesita en su tentativa para mantener constante la cantidad de azúcar en la sangre, continuamente empobrecida por la abnorme permeabilidad renal, es distinta con arreglo a las condiciones del organismo. Hasta que existan reservas de glucógeno, es éste que se moviliza rápidamente; desde que estas reservas son agotadas, tiene lugar una formación de glucosa, probablemente por síntesis de los oxi-ácidos que derivan de la deaminización de los amino-ácidos. Esta es la causa por qué en los animales en ayuno, envenenados con Floricina, el nitrógeno y el azúcar aumentan en la orina en la misma proporción.

¿Cuál es la influencia de la Floricina sobre el inter-

(1) GRAHAM LUSK.—Phlorhizinglukosurie (Ergebn. d. Physiol herausg von L. Asher und K. Spiro; 1912 XII pág. 315-392).

(2) N. ZUNTZ.—Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes (Arch. f. Physiol. 1895, pág. 570).

cambio de los hidratos de carbono en los músculos? Es decir: ¿La rápida y continua excreción de glucosa se acompaña con modificaciones en el consumo de hidratos de carbono por los músculos?

Naturalmente la pregunta se refiere a los hidratos de carbono que son consumidos en el sistema muscular, como fuente de energía para el metabolismo interno y para el trabajo mecánico, y no al consumo de los hidratos de carbono de reserva que son transformados en glucosa. Sobre este último punto ya existen, como hemos mencionado, numerosas investigaciones y sabemos que el glucógeno puede ser eliminado completamente del organismo bajo la acción de la Floricina, sobre todo en condiciones especiales (frío, trabajo, adrenalina).

Pero no conocemos estudios sobre el punto anterior y nos pareció interesante saber si el organismo, para obviar al estado de miseria de glucosa a que lo lleva la abundante glicosuria, a más de los recursos activos ya mencionados (es decir la superproducción de glucosa), tiene recursos pasivos, como podría ser la inhibición del consumo de glucosa como fuente de energía muscular.

El método de investigación usado, es el del corazón aislado de mamífero, método muy oportuno para esta clase de investigaciones y que fué aprovechado por muchos autores en el estudio del intercambio material y energético del corazón.

En este método, el corazón se considera simplemente como un músculo aislado, que funciona automáticamente y que es alimentado por un líquido que circula a través del sistema vascular, propio del órgano; es decir el sistema coronario. El líquido alimenticio, circulante, tiene una composición variable con arreglo a las miras de la experiencia, y los fenómenos tomados en consideración por el obser-

vador pueden ser: o el funcionamiento mecánico del corazón, o las modificaciones que sufre el líquido circulando en el órgano, o los gases producidos y consumidos, u otros.

El aparato usado es el de Aducco, es decir, el mismo modelo ya utilizado en trabajos anteriores por uno de nosotros.

Consta dicho aparato de un recipiente de agua, n.º 1 (véase fig. 1), mantenida a temperatura constante por medio del termo-regulador n.º 6, en el cual están tres largos serpentines de estaño puro, que desembocan en un robinete especial a cuatro vías. La cuarta vía del robinete, se conecta con la cánula destinada a la alimentación del órgano. Esta cánula se halla en la cámara a doble pared n.º 2, inmediatamente debajo de la precedente, la cual tiene el objeto de conservar, al rededor del órgano, una temperatura constante, que está asegurada por una micro-lámpara y por el termo-regulador n.º 7 y controlada por medio del termómetro n.º 8.

El líquido alimenticio, contenido en los frascos n.º 4, llega a los serpentines después de haber pasado por los tubos n.º 3. Estos tienen un doble objeto, es decir el de conservar un nivel constante, gracias a un tubo de descarga y el de permitir la saturación del líquido, antes de su llegada al serpentín, con oxígeno que proviene del recipiente n.º 5. Excusamos decir que gracias al robinete a cuatro vías, el corazón puede ser alimentado con el líquido de cada uno de los tres frascos n.º 4, siendo el cambio de líquido efectuado simple y rápidamente con la abertura de la vía correspondiente (1).

(1) Para más detalles sobre el método, véase entre otros: G. Brandini—L'azione dell'alcool etilico sul cuore isolato dei mammiferi (*Lo Sperimentale* 1907 LXI, pág. 843-895) y M. Camis — Sul consumo di idrati di carbonio nel cuore isolato funzionante (*Zitschr. f. allg. Physiol.* 1908 VIII, 371-404).

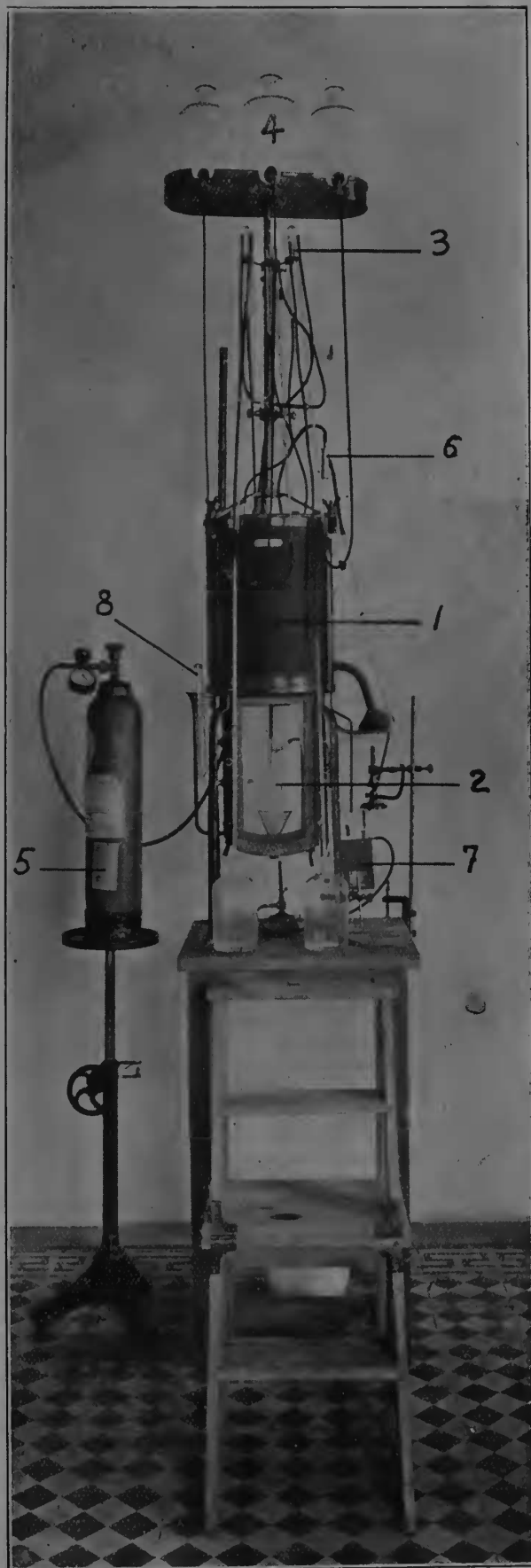


Fig. 1



Un problema, muy parecido al que nos propusimos nosotros, había sido tratado con análogos métodos por Knowlton y Starling en 1912 (1) y por Loewi y Weselko (2) en este mismo año.

Knowlton y Starling compararon el consumo de glucosa en el corazón del perro normal con el consumo en el corazón del perro diabético, es decir de animales en que anteriormente habían estirpado el páncreas. Resultó que el poder de consumir glucosa se reduce al mínimo o desaparece completamente en el corazón de animales privados de páncreas, mientras puede volverse normal agregando a la sangre circulante extracto de páncreas.

Loewi y Weselko estudiaron el consumo de glucosa en el corazón de conejo, comparando el órgano de animales normales con el de animales envenenados con adrenalina, y observaron que, en este último caso, la propiedad de consumir glucosa es disminuida.

Cuando, en vez de experimentar con corazones de animales anteriormente tratados con adrenalina, se agrega esta substancia al líquido alimenticio circulante, como habían hecho en sus experiencias anteriores Patterson, Starling, Evans y Ogawa (3), la actividad y el metabolismo total del órgano aumenta notablemente y, como consecuencia de este fenómeno, aumenta también el metabolismo de los hidratos de carbono. Pero el poder de con-

(1) F. K. Knowlton and E. H. Starling.—Experiments on the consumption of sugar in the normal and diabetic heart, (*Journ. of Physiol.* 1912, XLV, pág. 146-163).

(2) O. Loewi und O. Weselko, Ueber den Kohlehydratumsatz des isolierten Herzens normaler und diabetischer Tiere (*Pflüger's Arch.* 1914. CLVIII, pág. 155-188).

(3) S. W. Patterson and E. H. Starling. The carbohydrate metabolism in the heart lung preparation. (*Journ. of physiol* 1912, XLVII, pág. 137-148).

C. L. Evans and S. Ogawa. The effect of adrenalin on the gaseous metabolism of the isolated mammalian heart. (*ibid. ibid.* pág. 446-459).

sumir hidratos de carbono, en sí mismo, no es por acción de la adrenalina, ni aumentado ni disminuido.

En nuestras experiencias no hemos querido usar el corazón de animales envenenados con Floricina, sino que hemos estudiado el consumo de glucosa en el corazón normal, agregando Floricina al líquido circulante, que era el líquido de Ringer-Locke, al cual se agregaba una pequeña cantidad de sangre (2%).

El uso de órganos pertenecientes a perros glucosúricos nos pareció menos oportuno. En efecto, una eventual modificación del consumo, que se manifestaba en esas condiciones, podía ser efecto de alguna substancia que la Floricina formase o pusiese en libertad, actuando sobre otros órganos, como el riñón o el hígado y que se incorporaran al torrente circulatorio. Nosotros queríamos, en cambio, ver si la Floricina actúa directamente sobre las propiedades del tejido muscular. Antes de investigar si la Floricina determina modificaciones en la cantidad de glucosa circulante, consumida por el corazón en condiciones normales, es menester conocer dos puntos:

- 1° Como la Floricina actúa sobre el funcionamiento mecánico del corazón.
- 2° Si la Floricina misma, circulando a través del corazón, se descompone.

En efecto, una disminución de la función del músculo o un aumento de ella serían causas indirectas de variaciones en el consumo de glucosa; mientras el hecho de aparecer en el líquido circulante un azúcar derivado de la descomposición de la Floricina, daría lugar a una causa de error, cuando determinábamos la cantidad de glucosa en el fluido circulado.

Experiencias sobre estos puntos demuestran que la Floricina tiene sobre la función cardíaca acción distinta,

según la concentración. En concentración de 1 a 0,8 por mil, la Floricina disminuye la función cardíaca, hasta detenerla completamente en un tiempo muy breve. Véanse a este respecto las figuras 2 y 3, en las cuales se observa que la Floricina, al 1 por mil, detiene el corazón en pocos segundos, mientras cuando vuelve a circular líquido de Ringer-Locke, la función del órgano se restablece inmediatamente. En concentraciones un poco menores el detén del corazón se deja esperar un poco mas, pero no falta.

La presencia de sangre en el líquido, no altera sensiblemente este efecto.

En concentración de 0,5 por mil, la Floricina tiene una acción excitante, como se vé en la figura 3. La presencia de sangre mejora el estado funcional del corazón, pero esto no parece depender de una modificación en la acción de la droga, sino del efecto favorable que la agregación de sangre al líquido de Ringer-Locke siempre tiene sobre el corazón, especialmente de perro.

En concentraciones inferiores al 0,5 por mil, la Floricina demostró una acción excitante menos notable, de manera que, al 0,4 por mil, podemos considerar despreciable el aumento de la actividad cardíaca determinada por la Floricina. Pero tenemos que hacer notar que el efecto de la Floricina, en estas concentraciones, es transitorio.

De manera que, prolongando la acción de esta droga por más de veinte a treinta minutos, se puede llegar a un detén de la función cardíaca, que puede restablecerse cuando circula nuevamente el líquido alimenticio normal.

En algunas de estas experiencias—y en otras que serán publicadas en su oportunidad—la Floricina se agregaba al líquido de Ringer, *sin glucosa*, con el fin de investigar si en el líquido, que había circulado, aparece azúcar, debido a una eventual descomposición de la Floricina.

No insistimos sobre este punto, que pertenece a otro orden de investigaciones, y solamente lo recordamos por lo que se refiere a la investigación presente; es decir, para dejar constancia de que la causa de error, antes mencionada, no existe.

Establecidos estos puntos, pasamos a investigar el consumo de glucosa, circulante, en presencia de la Floricina. La concentración de la droga en nuestras experiencias era del 0,4 por mil.

Los líquidos, que habían circulado por el corazón, eran recogidos y medidos, teniendo cuidadosamente separados el líquido normal del que contenía Floricina.

Una muestra de cada líquido se centrifugaba y el líquido decantado se desalbuminizaba con caolín según el método de Bang (1) y, en cada muestra, se determinaba la glucosa, sacando la media de dos análisis. Las muestras, así analizadas, corresponden a:

- I. Líquido de Ringer-Locke + sangre antes de circular por el corazón.
- II. El mismo después de circular.
- III. Líquido de Ringer-Locke y sangre + Floricina 0,4 por mil antes de circular.
- IV. El mismo, después de haber circulado.

El método usado, para determinar la cantidad de glucosa, es el de Bertrand (2).

El resultado de las experiencias es que la presencia de Floricina no resta al corazón el poder de consumir la glucosa circulante, pero lo disminuye. Y esto se puede decir tanto por lo que respecta al consumo, relacionado con el intercambio fundamental del músculo, es decir,

(1) Véase: Hoppe—Seyler's Handbuck. d. physiol. u. pathol. chemischen Analyse; bearb. v. H. Thierfelder. 8^o Aufl. Berlin 1900, pág. 657.

(2) Ibid. ibid., pag. 658-660.

con los fenómenos metabólicos propios de la vida del tejido, como respecto al consumo relacionado a la producción de trabajo mecánico.

Peso del corazón	Tiempo en que circula Ringer-Locke	Consumo total de glucosa en miligramos	Consumo en miligramos; por gramo y por hora	Tiempo en que circula Floricina	Consumo total de glucosa en miligramos	Consumo en miligramos; por gramo y por hora	Observaciones
I. 120 gr.	1 hora	107	0,89	30 m'	42	0,7	Corazón vivo. Contracciones de las aurículas. Ventrículos inmóviles.
II. 113 gr.	15 m'	47,2	1,6	1 hora	88,2	0,78	Id. Id.
III. 147 gr.	30 m'	148,8	2,02	55 m'	165,9	1,25	Buena actividad, frecuencia media 40
IV. 62 gr.	30 m'	250	4	1 hora	210	3,4	Actividad muy buena, frecuencia media 62.

En efecto, se puede ver en esta tabla que el consumo por gramo y por hora es mas bajo cuando circula Floricina, que cuando circula líquido normal, tanto en las experiencias I y II, en las cuales la actividad mecánica del corazón estaba reducida a un minimum, como en la III y IV, en las cuales el corazón latía vigorosamente y con regular frecuencia.

La Plata, Diciembre 1° de 1914.

CONCLUSIONES

1. La Floricina es un veneno para el corazón aislado del perro, del cual causa rápidamente el detén en concentraciones al 1-0,6 por mil.
2. En concentraciones menores, la Floricina tiene un efecto excitante de duración limitada, al cual, después de un período de 20-30 minutos, sucede un detén de la función.
3. La presencia de la Floricina, origina una disminución en el consumo de glucosa por el corazón aislado.



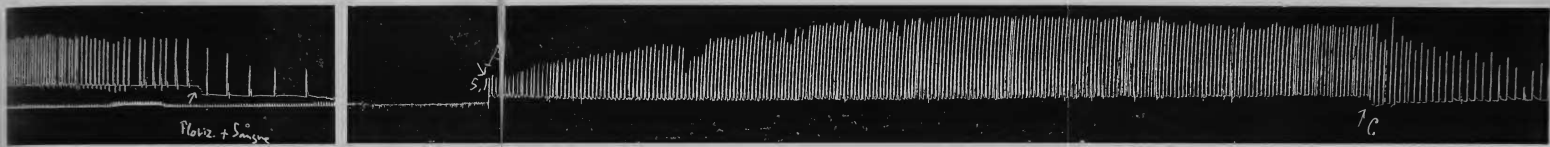


Fig. 2 - Corazón aislado de perro. En el primer trozo de gráfico circula líquido de Ringer-Locke (horas 4.51); en el punto indicado empieza a circular Floricina al 1 ‰ en Ringer + sangre al 2 ‰. La Floricina detiene rápidamente el corazón (tiempo en segundos); sigue un período de contracciones fibrilares hasta las 5 h 1'. En A, circula Ringer-Locke + sangre al 2 ‰ y en C, Floricina al 1 ‰ + sangre.

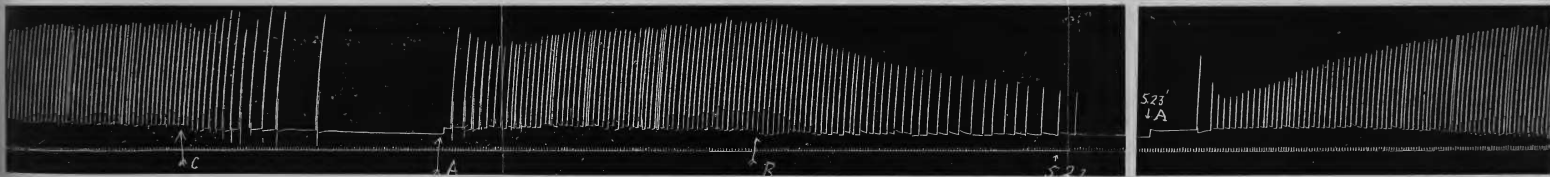


Fig. 3 - Corazón aislado de perro. A = Ringer-Locke + sangre 2 ‰. B = Floricina 0.8 ‰ en Ringer. C = Floricina 0.8 ‰ en Ringer + sangre 2 ‰. Tiempo en segundos. En B y C no hay glucosa.

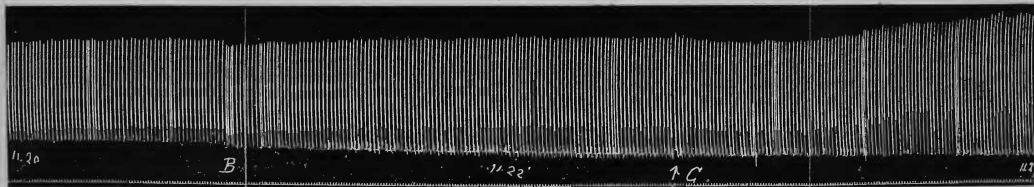


Fig. 4 - Corazón aislado de perro. Al principio del gráfico circula líquido de Ringer-Locke + sangre 2 ‰. B = Floricina 0.5 ‰ en Ringer, C = Floricina 0.5 ‰ en Ringer + sangre. B y C sin glucosa. Tiempo en segundos.