

SOBRE METABOLISMO AZOADO EN BOGOTA

Tesis para el Doctorado en Medicina presentada y sostenida
por el doctor Calixto Torres Umaña.

(Continuación)

2º Se ha visto, en efecto, que en el carnívoro el carbonato de amoníaco ingerido pasa en la orina al estado de urea; el cloruro de amonio pasa inalterado a la orina, porque el amoníaco, fuertemente retenido por el ácido clorhídrico, no puede entrar en reacción con el ácido carbónico. Si en el herbívoro el cloruro de amonio contribuye a la formación de la urea, esto se debe a que la alimentación vegetal lleva consigo una superabundancia de bases alcalinas que transformadas en el organismo en carbonato de potasio o de sodio, hacen la doble descomposición con el cloruro de amonio y lo transforman en carbonato.

3º Además, en el perro y en el hombre la ingestión de ácidos minerales aumenta la cantidad de amoníaco de las orinas y disminuye la de la urea, porque el ácido introducido fija y retiene fuertemente el amoníaco.

Inversamente, la ingestión de álcalis en el hombre, reduce al minimum la excreción de las sales amoniacaes.

Esta neutralización de los ácidos por el amoníaco, así sustraído al proceso formador de la urea, constituye el mecanismo por el cual el organismo de los carnívoros, o del hombre, resiste a la intoxicación por los ácidos y preserva de los accidentes graves que se producirían si las bases necesarias para el funcionamiento normal de los protoplasmas vinieran a ser arrancadas a las células.

En los herbívoros, este mecanismo regulador no existe. Así se ve que en esos animales la intoxicación por los ácidos termina rápidamente en accidentes mortales.

Los ácidos que se forman en el organismo, en el curso mismo de la desasimilación, producen los mismos efectos que si fueran introducidos experimentalmente. Como estos ácidos resultan, sobre todo, de la desagregación de las albúminas, se ve, en lo que concierne a la

excreción del amoníaco, que la alimentación animal obra como la ingestión de ácidos, y la vegetal, como la de álcalis. Así, Caranda ha encontrado en sí mismo, para una alimentación vegetal, 0 gramos 3998, de amoníaco por día; para una alimentación, sobre todo animal, 0 gramos 875, y para una alimentación mixta, 0 gramos 6122.

La inanición —que es una alimentación animal— y el ejercicio —que disminuye la alcalinidad de la sangre— producen un aumento de la excreción del amoníaco, el que se ha visto llegar, en la inanición, al 16 por 100 del ázoe total, en vez de 2 a 5 por 100, que es la cifra normal.

4º Los estados patológicos, que causan un aumento de producción de ácidos en el organismo, aumentan la excreción del amoníaco por las orinas. En el curso de la diabetes, y especialmente en el período de coma, la orina contiene proporciones considerables de amoníaco, de 3 a 6 gramos por día, y en un caso de Stadelmann, hasta de 12, en vez de 1 a 1,50, cifra normal. Este hecho es debido a la fundición rápida y anormal de los protoplasmas celulares y a la producción de cantidades considerables de ácidos anormales, tales como el ácido acetilacético y el ácido B oxibutírico, que inundan literalmente el organismo del diabético; y es precisamente después de haber notado la presencia de cantidades considerables de amoníaco en la orina de los diabéticos, cuando Stadelmann dedujo por este hecho una intoxicación ácida y encontró después el ácido B oxibutírico. Las cantidades de este ácido son frecuentemente en la orina de los diabéticos, de 30 a 50 gramos. Este grado de intoxicación ácida da, pues, la explicación de la amoniura diabética.

Se sabe que estas reacciones, que dan lugar a la formación de úrea, se verifican, casi en totalidad, en el hígado.

Los experimentos por medio de los cuales se demuestra que este es el lugar de tal formación, son suficientemente conocidos, para no detenerme a relatarlos.

Amoníaco—Al lado de la urea debe hacerse mención especial del amoníaco, que se encuentra siempre en la orina en pequeñas cantidades (1 gramo, 11 en 24 horas, según Maillard); esta cantidad representa la parte del amoníaco que no se ha empleado en la formación de la urea.

En sus investigaciones clásicas sobre los efectos de la fístula de Eck, Nenky y Pawloff han visto, con su colaborador Zaleski, que el hígado recibe por la vena porta, aproximadamente, 6 mgms. 6 de amoníaco por 100 c. c. de sangre; en la vena suprahepática no se encuentra más de 1 gm. 4, de donde se ha calculado, según la velocidad de la sangre al través del hígado, que este órgano retiene, en las diez horas que siguen a una comida, en un perro de 9 kilos 5, aproxi-

madamente, 5 gramos de amoníaco, lo que corresponde a mas de 8 gramos de urea.

Al hablar del origen de la urea se vió cuál es el origen del amoníaco; se vió cómo y por qué la eliminación de las sales amoniacaes aumenta o disminuye, según que la alimentación sea animal o vegetal, ácida o alcalina.

Mas adelante hablaré del *índice de imperfección urogenética* de Maillard, basado sobre la relación entre el ázoe del amoníaco y éste, mas el ázoe de la urea.

Acido úrico y bases púricas—Las núcleo-proteídas constituyen un grupo muy importante. Son estas substancias las que forman la mayor parte de los grupos celulares. No hay que confundirlas con las núcleo-albúminas o pseudo-nucleínas, entre las cuales se encuentran la vite-lina y la caseína.

Como las núcleo-proteídas, las pseudo-nucleínas contienen fósforo, pero no encierran *purinas*; estos cuerpos parecen ser los característicos de las núcleo-proteídas o a lo menos, del ácido nucleínico que entra en su constitución. (1)

Las núcleo-proteídas son esencialmente formadas por la unión del ácido nucleínico con diferentes materias proteicas, y como éstas son extremadamente variables, se concibe que las núcleo-proteídas sean muy numerosas.

Bajo la influencia de ciertos reactivos químicos y por la acción del jugo gástrico en el organismo, las núcleo-proteídas abandonan un grupo proteico y queda un cuerpo llamado *nucleína*, que se descompone, a su turno, en *albúmina* y en ácido nucleínico. Este último suministra cuatro especies de cuerpos: *ácido fosfórico, derivados pirimídicos, bases xánticas e hidratos de carbono*.

Pero algunas de las proteídas son más complejas de lo que indica esta fórmula; la nucleína, además de la albúmina y del ácido nucleínico, puede contener hipoxantina y bases diferentes, tales como *creatina, carnasina, ignotina, nováina*. Estos cuerpos, que no son unidos al ácido nucleínico, son, sobre todo, abundantes en las núcleo-proteídas sacadas de los músculos.

En el tubo digestivo, las albúminas puestas en libertad por el jugo gástrico, son transformadas, según el proceso habitual, por la clorhidro-pepsina, la tripsina y la erepsina, y en cuanto al ácido nucleínico, es descompuesto por un fermento, muy extendido en el organismo: la *nucleasa*, en sus componentes, que son: *ácido fosfórico, un azúcar, adelina, guanina, citosina y elurina*.

El ácido fosfórico, que es ácido ortofosfórico, proviene del ácido

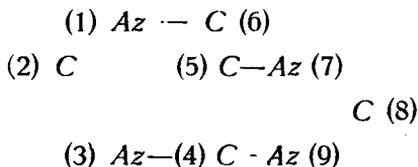
(1) Profesor C. H. Roger. *Digestión et Nutrition*. Página 518. 1910.

tímico, el cual encierra todo el fósforo de las núcleo-proteídas. El azúcar no es conocido sino por sus productos de desdoblamiento. La citosina y la timina son derivados primarios del ácido nucleínico. La uracila es un derivado secundario. Estos tres últimos cuerpos son semejantes a la *pirimidina*.

Los cuerpos pirimídicos parecen muy inestables; en el organismo se destruyen rápidamente, abandonando ácido carbónico y urea.

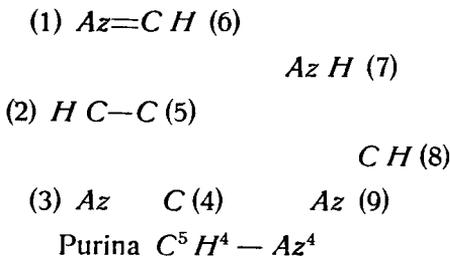
Más importante es el estudio de la *adenina* y de la *guanina*. Estas dos substancias pertenecen a las *bases púricas*, de las que hace también parte el *ácido úrico*.

Fué Fischer quien estableció la estructura definitiva de la purina. Todas pertenecen a una misma serie que encierra este núcleo:



La numeración que se ha adoptado (1) facilita el estudio de los derivados. Basta, en efecto, indicar para cada cuerpo el número correspondiente a los productos de substitución, para comprender la posición exacta.

El compuesto hidrogenado fundamental ha recibido de Fischer el nombre de *purina*. Conociendo la constitución de éste, se puede comprender fácilmente cuál es la de los derivados.



La adelin, por ejemplo, se llama (6) *amido-purina*, porque resulta de la substitución del grupo (6) *CH* de la purina por un radical amido (*AzH2*), de tal manera que la fórmula quede: *C5H5 Az5*.

De la misma manera se puede comprender, por el simple nombre, la constitución de todos los demás derivados; (6) *oxipurina* o *hipoxantina* reemplazando una *H* del grupo 6 por un *O* (*C5H4 Az4O*) 2 *amido* 6 *oxipurina* o *guanina* (*C5H5 Az5O*) —2, 6 *dioxipurina* o *xantina*

(1) Profesor C. H. Roger. Digestion et Nutrition. Página 521. 1910.

(C⁵H⁴ Az⁴O²)—6 amido 2, 8 dioxipurina (C⁵ H⁵ Az⁵ O²)— 2, 6, 8 troixipurina (C⁵ H⁴ Az⁴ O³) ácido úrico, etc. Siguen luégo haciendo las sustituciones los otros derivados metilados (*monometilxantina, para-xantina, teobromina, teofilina, cafeína*), cuyos nombres químicos no doy por no alargarme demasiado.

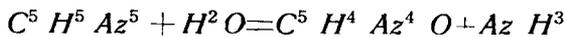
Las purinas del organismo provienen: 1º, de la desintegración de las núcleo-proteídas de los alimentos; 2º, de la desintegración de las núcleo-proteídas de los tejidos. A estas dos fuentes hay que agregar una tercera: la que resulta de la introducción de derivados púricos, tales como teobromina, cafeína, etc., una parte de las cuales es eliminada por las orinas. Los fermentos que descomponen las núcleo-proteídas y ponen el ácido nucleínico en libertad, son abundantemente extendidos; pues no solamente los jugos digestivos, sino todos los órganos y tejidos, son capaces de producir tales desdoblamientos. Este es un proceso indispensable para el juego regular de la desasimilación.

El fermento que descompone el ácido nucleínico, la nucleasa, se encuentra en el timo, el vaso, el páncreas, la mucosa del intestino delgado, como también en los músculos; los glóbulos nucleados de las aves; en una palabra, la nucleasa existe dondequiera que existan núcleo-proteídas.

El jugo pancreático no descompone el ácido nucleínico; le hace solamente perder su carácter coloidal y lo vuelve dializable; es lo que algunos autores expresan diciendo que cambia el ácido nucleínico *a* en ácido nucleínico *b*. Esta transformación permite al ácido nucleínico difundirse en la pared intestinal. Allí se encuentra con la nucleasa, y a favor de esta acción pone en libertad sus diversos componentes.

El término último de la transformación de las bases púricas es el ácido úrico, para lo cual interviene la acción sucesiva de dos especies de fermentos: uno *desamidante* y otro *oxidante*.

Los fermentos desamidantes transforman la adenina y la guanina —o sean los productos primarios que provienen del ácido nucleínico— el primero en hipoxantina y el segundo en xantina. Un simple proceso de hidratación da cuenta del fenómeno.



Adenina.

Hipoxantina.



Guanina.

Xantina.

Como se ve, el amido, que ocupa la posición 6 en la adenina y la posición 2 en la guanina, se elimina al estado de amoníaco.

Los fermentos desamidantes, *adenasa* y *guanasa*, descubiertos en el vaso, se encuentran en la mayor parte de los órganos.

Los fermentos oxidantes son también en número de dos: la *xantoxidasa*, que oxida la xantina, y la transforma en ácido úrico, y la *hipoxantidasa*, que hace lo mismo con la hipoxantina. Estos fermentos oxidantes, no son tan extendidos como los precedentes; se les encuentra solamente en el bazo, el hígado, el intestino, los riñones, los pulmones y los músculos.

Una parte del ácido úrico es transformada en el hígado en urea, según lo creen todavía algunos autores. Pero esto no quiere decir que, como se creía antiguamente, el ácido úrico sea un producto hacia la urea, pues ya que se conocen bien todas las transformaciones de los núcleo-proteídos y las de las bases púricas, se ha visto que todos estos cuerpos terminan en el ácido úrico, *que es el término final de la serie, como la urea es el término último de las transformaciones que sufren las albúminas* (1). Esto me ha sugerido la idea de un nuevo coeficiente urológico, de que hablaré adelante.

Azoe silicotúngstico—Se sabe que, además de los cuerpos azoados de función ácida, como el ácido úrico, o de función débilmente básica, como la urea, la orina encierra ciertas substancias suficientemente básicas para formar el ácido silicotúngstico, combinaciones muy poco solubles o prácticamente insolubles, análogas a las combinaciones silicotúngsticas alcalóidicas estudiadas por R. Godefoy y por G. Bertrand.

Un estudio cuantitativo de estas bases urinarias fué hecho por Guillebard (2), quien encontró variaciones importantes, según el estado normal o patológico de los individuos, y diferencias apreciables según el sistema alimenticio. Posteriormente Maillard (3) hizo, a este respecto, observaciones muy interesantes y encontró una eliminación media de 0,60 c. c., en la 24 horas, de este azoe que para abreviar, se ha llamado incorrectamente ácido silicotúngstico, por ser este ácido el que sirve para precipitarlo.

De las relaciones urológicas hablaré en el capítulo siguiente.

(1) Roger. Loc. cit.

(2) Guillebard. *Contribution a l'étude des alcaloides de l'urine*. Tesis de París. 1902.

(3) Maillard. *Jour des phys. et de Pat. Gen.* 15 de noviembre, 1908, y 15 de marzo, 1909.

CAPITULO V

ELIMINACION AZOADA EN LA ALTIPLANICIE.—PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS.—RESULTADOS OBTENIDOS

Es el análisis químico de las orinas, dice Marcel Labbé, (1), lo que suministra datos más numerosos y más precisos en el estudio de la nutrición. Desde la más remota antigüedad, los médicos lo han utilizado en la solución de los problemas más complicados. Los métodos, muy rudimentarios al principio, han ido perfeccionándose poco a poco.

La importancia de este estudio adquiere mayor interés desde que se trate de materiales azoados, puesto que, según se vió atrás, la gran vía de eliminación de estos productos es la orina.

Mis observaciones sobre esta materia se fundan sobre 76 análisis de orinas de individuos en estado fisiológico. Todos los sujetos fueron examinados previamente, y, hasta donde es posible afirmar, después de un examen detenido, en ninguno de ellos se descubrió nada que hiciera pensar en una alteración de la salud. Hasta donde me fué posible vigilé la colección de las orinas, y a aquellos en quienes no se pudo verificar esta vigilancia, se les dieron las instrucciones necesarias, a fin de que se recogiera con el mayor cuidado la orina de las 24 horas, y nada más que la de las 24 horas.

Con este objeto, las orinas se debían recoger en vasijas, lo mejor lavadas que fuera posible. Una primera micción sería ejecutada a una hora cualquiera, y de esa hora en adelante se empezaría a recoger la orina, hasta el día siguiente a la misma hora, en que se recogería la última porción de orina que hubiera en ese momento en la vejiga, teniendo cuidado de no dejar perder la que se emitiera durante las deposiciones.

Si se consideran las dificultades con que tiene que tropezarse para conseguir orina en estas condiciones, y si se tiene en cuenta que para hacer esos análisis tuve que empezar por preparar y titular desde el primero hasta el último de los reactivos, teniendo algunas veces que preparar materias primas que no se encuentran en Bogotá, se comprenderá por qué gasté más de siete meses en verificar estos análisis, y por qué no alcancé a llegar al número de 100, que me había fijado como *minimum* cuando principié mis observaciones.

En la tarea de preparación y titulado de reactivos, tengo mucho que agradecer al señor Rafael Ferreira, Jefe del Laboratorio Samper, quien tuvo a bien prestarme su valiosa colaboración.

Las orinas pertenecen, unas a obreros o a sirvientes, entre los que hay algunos asistentes del Hospital; y otras, las provenientes de

(1) M. Labbé. *Les régimes alimentaires.*

la clase acomodada, pertenecen, en su mayor parte, a estudiantes o médicos y a algunos pocos comerciantes. Estas últimas fueron mas escasas, por la mayor dificultad para conseguirlas.

METODOS EMPLEADOS

Los análisis de las orinas se han dirigido a los siguientes puntos: volumen de la orina emitida en 24 horas, densidad, acidez (expresada en hidrógeno), amoníaco, urea, purinas totales (expresadas en ácido úrico), ácido úrico, bases púricas (expresadas en xantina), ázoe total, ázoe amoniacal, ázoe de la urea, ázoe púrico total (núcleo púrico solamente), ázoe del ácido úrico, ázoe de las bases púricas, anhídrido fosfórico para efectos de la relación atómica —*P:Az.*— Relaciones urinarias.

Para investigar estos diversos elementos he querido emplear los métodos más exactos y al mismo tiempo los menos complicados. Hé aquí una descripción de ellos.

Acidez—Siguiendo el precepto de Maillard respecto a la acidez de la orina, de que no hay método que no adolezca de empirismo, he resuelto emplear el método directo con fenoltaleína, porque según el mismo autor, no es menos bueno que los otros, y porque, según se verá más adelante, constituye la primera operación para el dosado del amoníaco.

Se toman 10 c. c. de orina y se colocan en un globo aforado a 100 c. c.; se completa el volumen hasta la línea del globo con agua destilada. La mezcla se coloca en una fiola de Erlenmeyer y se le agregan unas tres o cuatro gotas de solución alcohólica de fenoltaleína al 1 por 100; después se vierte gota a gota, con una bureta de Gay-Lussac, solución decinormal de soda hasta la aparición del tinte débilmente rosado.

Para obtener la acidez en gramos de hidrógeno por litro, se multiplica por 0.01 el número de centímetros cúbicos que se hayan gastado de la solución de soda.

Azoe total—El mismo procedimiento de Kjeldahl de que ya hablé atrás, con algunas variaciones.

La reacción se efectúa con 20 c. c. de orina, 5 c. c. de solución al 30 por 100 de oxalato neutro de potasio y 5 c. c. de ácido sulfúrico puro. La espuma que se forma baja aquí casi siempre espontáneamente, y es raro que haya que agregar alcohol, como cuando se trata de materias alimenticias.

Una vez descolorado el líquido, se deja enfriar, como de costumbre, agregándole unos 20 c. c. de agua tibia.

Se ponen luego unas gotas de la solución de fenoltaleína y se agrega gota a gota una lejía de soda exenta de carbonato, y de 1,15 de densidad, hasta que aparezca la coloración débilmente rosada; tan dé-

bilmente, que desaparezca con tres o cuatro gotas de ácido sulfúrico al 1|10; después se completa el volumen a 100 c. c. en un globo aforado.

Para dosar el ázoe en este licor, se opera por comparación con una solución titulada de cloruro de amonio, al 7,65 por mil de tal manera que 5 c. c. de esta solución al descomponerse por el hipobromito de sodio, dan exactamente 0 gramos 01 de ázoe. Se introducen, pues, en el ureómetro 5 c. c. de esta solución, como si se tratara de dosar urea, y luego se hace lo mismo con 5 c. c. del líquido que resulta de la reacción, que equivalen a 1 c. c. de orina. Una simple relación respecto a los volúmenes ocupados en cada operación por el ázoe desprendido, enseñará el ázoe contenido en 1 c. c. de orina.

Amoníaco—Se sabe que todos los métodos que consisten en destilar la orina en presencia de álcalis, de cal o de magnesia, de carbonatos alcalinos o aún terrosos, dan resultados erróneos, por exceso, a causa de una hidrólisis parcial de la urea. Y no es verdad, según Maillard, que la destilación en presencia del carbonato de sodio o de magnesio en el vacío y a 45° o 50°, esté al abrigo de estas causas de error. Los otros métodos, si no son susceptibles de errores químicos, lo son de errores biológicos.

El método de Rouchese, uno de los más recientes, es justamente elogiado por Maillard, por Jones y por Guiard y Grimbert (1); tiene la inmensa ventaja de ser muy exacto, muy sencillo y muy rápido.

Se sabe, desde los trabajos de Detepine y de Cambier y Brodier, que las sales amoniacaes son transformadas por la aldehida fórmica en sales de una nueva base, la *hexametileneamida*; como ésta no sufre la influencia de la fenoltaleína, los ácidos primitivamente combinados al amoníaco se comportan con este indicador como si estuvieran libres; de modo que para encontrar la neutralidad a la fenoltaleína, previamente comprobada, hay que agregar una solución decinormal de soda precisamente equivalente a la cantidad de amoníaco.

Este método tiene además la inmensa ventaja de dosar al mismo tiempo los ácidos aminados.

10 c. c. de orina se aumentan con agua destilada recientemente hervida para que no contenga carbonatos, hasta completar el volumen de 100 c. c., y se neutralizan como ya dije al hablar de la determinación de la acidez. Por otra parte, se neutralizan de la misma manera 20 c. c. de aldehida fórmica al 20 por 100 (formol del comercio diluido de su volumen de agua). Se mezclan entonces estas dos soluciones, y como se verifica entonces la reacción se pone en libertad los ácidos de las sales amoniacaes, los líquidos pierden instantáneamente el color rosado. Basta entonces neutralizar de nuevo estos ácidos con soda decinor-

(1) Guiart et Grimbert. *Diagnostique chimique*, etc. 1912. Página 874. — Maillard. *Loc. cit.* Página 995.

mal, para saber la cantidad de amoníaco contenido en cada litro de orina, pues no se tiene sino que multiplicar por 0,17 el número de centímetros cúbicos de solución de soda empleados. Pero como las sales amoniacaes hacen retardar un poco la aparición del tinte rosado, hay que agregar 0,1 por cada 3 c. c. de soda gastados en la neutralización final.

Urea—Maillard, en un trabajo citado antes, empleó para el dosado de la urea el método de Folin, que está fundado en la hidrólisis de la urea por el cloruro de magnesio, fundido a 160°. Se dosa luego el amoníaco por destilación sobre ácido sulfúrico cuartonormal. Del resultado hay que deducir el amoníaco de la orina, previamente dosado. L. G. de Saint Martin prefiere al cloruro de magnesio el de litio.

El dosado gasométrico ha sido objeto de graves críticas. Sin embargo, estas críticas han sido quizá exageradas, como lo prueba la concordancia de los resultados obtenidos por Maillard y los obtenidos por Desgrez y Ayrignac (1). En favor de la rehabilitación de este método está también la tesis de Ronchese (2.)

Resolví emplear el método gasométrico, porque si es verdad que adolece de muchos errores, ellos pueden corregirse fácilmente.

Este método está fundado en la descomposición de la urea por el hipobromito de soda, en ázoe, ácido carbónico y agua; el ácido carbónico es retenido y se opera con un exceso de soda, y el volumen del ázoe puesto en libertad es proporcional a la cantidad de urea contenida en la orina empleada.

Los aparatos destinados a medir el ázoe son muchos; yo empleé para estos análisis, como para el dosado del ázoe total, uno construido por el señor R. Ferreira según el modelo de Mercier o del doctor Montoya, compuesto de un tubo en U, con un líquido en su interior y una de sus ramas en comunicación con un frasco donde se efectúa la reacción. La graduación es arbitraria, en adelante se comprenderá por qué. Las uniones son muy herméticas para evitar el menor escape de gas.

Uno de los inconvenientes de este método consiste en que los resultados son variables, como son variables la presión y la temperatura. Para subsanarlo se emplea una solución de urea al 2 por 1,000 —adicionada de unos 4 a 6 por 1,000 de fenol puro para asegurar su conservación— con la cual se hace un análisis, inmediatamente antes del de la orina. Sabiendo que 5 c. c. de la solución equivalen a 0.01 de urea, se puede, por cálculo, deducir la cantidad de urea contenida en

(1) A. Desgrez y J. Ayrignac. *De l'influence du régime alimentaire sur la valeur des coefficients urologiques*, etc. C. R. Acad. Sc. 1906. Página 162.

(2) A. D. Ronchese. *Methode de dosage de quelques composés azotés*, etc. Tesis de Farmacia. París. Páginas 43/49.

el volumen de orina empleado. La corrección que se hace de esta manera respecto a la presión y a la temperatura es tan considerable, que sobre una misma orina hice un análisis por el método de Folin y luego por el método gasométrico, operando comparativamente con la solución de urea en un aparato calculado para 0.560 c. c. de presión y 15° de temperatura, cifras que se consideran como medias en Bogotá. El resultado fué: en el primer caso, 4,4 gramos 998 por litro; en el segundo, 5,8 gramos por litro, y según el número que correspondía al cálculo del aparato, 8.50.

Otra causa de error consiste en que la urea no desprende todo el ázoe; para remediar esto muchos autores emplean una pequeña cantidad de glucosa; pero haciendo el análisis por comparación con la solución de urea, el inconveniente queda subsanado.

Por otra parte, el hipobromito no obra solamente sobre la urea, sino también pone en libertad el ázoe del ácido úrico, de la creatinina y de las sales amoniacales. Para eliminar el error debido al ácido úrico, se deseca previamente la orina por el subacetato de plomo; otros emplean el ácido fosfotúgstico. El error debido al amoniaco se subsana dosando el amoniaco por el procedimiento de Ronchese y relacionando la cifra a urea, según la fórmula: $Az H3 \times 0,1764 = \text{Urea}$. Se resta en seguida este valor de la cifra de urea obtenida. En cuanto al error debido a la creatina, es muy pequeño para que merezca tenerse en cuenta.

Acido úrico—A causa de los muchos métodos que hay actualmente en boga para dosar el ácido úrico, hube de escoger varios para emplear el más preciso. El primero que empleé fué un procedimiento, también de Ronchese, que está fundado sobre la precipitación del ácido úrico al estado de urato de amoniaco, por el cloruro de amonio; este precipitado se lava con una solución de amoniaco y de cloruro de amonio y luego se disuelve a favor de un poco de ácido acético y adicionado de baborato y de bicarbonato de sodio. En el líquido así preparado se agrega, poco a poco, solución decinormal de yodo, con agua de almidón como indicador, hasta coloración azul. Cada centímetro cúbico de solución empleada equivale a 0.0084 de ácido úrico.

Este método tiene sus causas de error por la descomposición, a veces muy rápida, del yoduro de almidón, que hace que se agregue un exceso de solución de yodo.

El método del *uricómetro* con sulfuro de carbono como indicador, es también muy poco preciso, pues a causa de la falta de sensibilidad del indicador, se cometen errores por exceso.

Método de Folin Schoffer. Después de la desecación de la orina por el reactivo de Folin (sulfato de amoniaco y acetato de uranio) se precipita el urato de amoniaco sobre 100 c. c.; el precipitado se recoge sobre un filtro, se lava y se disuelve en un medio sulfúrico donde se dosa el ácido úrico por una solución titulada de permanganato de

potasio hasta la no descoloración; 1 c. c. de la solución = 0,000375 de ácido úrico. Este método tiene el grave inconveniente de que la solución de permanganato se altera muy rápidamente y hay necesidad de titularla con frecuencia.

El procedimiento que elegí, por parecerme el más exacto, fué el de Garnier, que es el mismo que se emplea para las purinas, y de que hablaré en seguida.

Purinas totales. Procedimiento Hycraft-Deniges Garnier. Las bases púricas tratadas por el nitrato de plata amoniacal en presencia de una sal de magnesio, dan un urato doble de plata y de magnesio perfectamente definido. Si se emplea para esta precipitación un licor de plata titulado, se puede, dosando el exceso de plata no combinado, deducir la que se combinó con las purinas, y, por consiguiente, el peso de éstas.

A 100 c. c. de orina defecada por 25 c. c. de reactivo de Folin, agréguese una solución de partes iguales de solución decinormal de nitrato de plata y de otra que contenga 350 c. c. de amoníaco, 150 gramos de cloruro de amonio y 50 gramos de cloruro de magnesio. Filtrese, recójense 100 c. c., agréguesele 10 c. c. de una solución titulada de cianuro de potasio (equivalente a la de nitrato de plata) y 1 c. c. de solución al 1|10 de yoduro de potasio. Viértase gota a gota solución decinormal de nitrato de plata hasta obtener un líquido permanentemente turbio. La solución argéntica-magnesiana da la combinación de que ya se habló, con las purinas. El cianuro de potasio se combina con el nitrato de plata que quedó libre, y como son equivalentes, basta dosar con otra solución argéntica-decinormal el cianuro que no se combinó con la plata, con KI como indicador, para saber la cantidad de la solución primitiva de nitrato de plata, que se combinó con las purinas; ésta, multiplicada por 0,21, da el peso de purinas por 1,000 c. c. de orina; pero a causa de la disminución de volumen que se efectuó al verificarse la defecación de la orina, hay que multiplicar este resultado por 1,25.

Como el ácido úrico es una purina, basta aislarlo, precipitándolo de la orina defecada, por el amoníaco, al estado de urato. Este precipitado se lava con sulfato de amoníaco al 10 por 100, se disuelve por medio de una pequeña cantidad de soda al 2 por 100, en un volumen determinado de agua destilada, y en esta solución se verifica el dosado como para las purinas totales.

Bases púricas (expresadas en xantina).—Si en la precipitación de las bases púricas la relación de la plata al núcleo púrico fuera la misma que en la precipitación del ácido úrico, bastaría, para la cifra de las bases púricas, restar simplemente la cifra de ácido úrico de la cifra de las purinas totales y después multiplicar esta diferencia por la relación entre el peso molecular de la purina elegida como tipo

(xantina, por ejemplo) y el peso molecular del ácido úrico. Pero como en el caso de las bases cada núcleo púrico fija *dos* átomos de plata mientras que el núcleo del ácido úrico no fija sino *uno*, la misma cantidad de plata que corresponde a 168 partes (una molécula) de ácido úrico no representa sino $150 : 2 = 76$ partes (media molécula) de xantina, la diferencia de las cifras experimentales justificada por la relación $76 : 168 = 0,454$ expresa, exactamente en xantina el conjunto de bases púricas.

Para obtener una expresión unívoca de las bases púricas hay que elegir una de las dos más abundantes: la adenina (151) o la xantina (152), lo que da la misma cifra, vista la igualdad práctica de sus pesos moleculares. El error proveniente de la inferioridad de los pesos moleculares de la adenina (135) y de la hipoxantina (136) debe ser compensado en gran manera por la presencia de la metilxantina (166) y de la dimetilxantina (180); se puede, pues, considerar como satisfactoria la expresión de las bases púricas en xantina.

Azoe silicotúngstico—Por haberme sido imposible conseguir el reactivo no pude verificar este análisis. Las materias a que él se refiere no tienen además grande importancia puesto que apenas principian a conocerse, y son, por consiguiente, muy discutibles.

Fósforo urinario (en ácido fosfórico).—El método está fundado en que si se vierte una solución de una sal de uranio (nitrato o acetato), en un líquido que contenga fosfatos en medio acético, sin ácidos minerales y a una temperatura próxima a la ebullición, se obtiene por un precipitado insoluble de fosfato de uranio. El fin de la reacción se conoce por medio de la tintura de cochinilla, con la cual forma la sal de uranio, cuando ya no se encuentran fosfatos para combinarse, una laca verde esmeralda, o también con el ferrocianuro de potasio, que da con la sal de uranio un precipitado rojo.

Para hacer más cómoda la reacción, he titulado la solución de uranio de tal manera que 1 c. c. sea equivalente a 0,05 c. c. de ácido fosfórico. Operando sobre 5 c. c. de orina, cada centímetro cúbico de la solución gastada da, en gramos, la cantidad de ácido fosfórico por litro de orina.

La reacción se verifica en una cápsula de porcelana en la cual se pone la cantidad mencionada de orina con unas gotas de tintura de cochinilla y 1 c. c. de solución al 1 por 100 de acetato de sodio cristalizado, adicionada de 5 por 100 de ácido acético cristalizabile. En una bureta de Mohor que está sobre la cápsula se coloca la solución de uranio. Una vez que la orina, calentada por una lámpara de alcohol, principia a desprender vapores, se deja caer, poco a poco, la solución titulada, hasta obtener el tinte verde oscuro.

Además de estos elementos, y a pesar del examen clínico previo,

busqué en las orinas en experimento substancias anormales para asegurarme del estado fisiológico de los individuos.

RELACIONES UROLOGICAS

Se sabe que los distintos elementos que encierran las orinas normales son variables con la alimentación, la edad, el sexo, el clima, etc. Por esta razón se ha dicho, que no hay orinas normales absolutas sino orinas normales particulares a cada individuo.

Sin embargo, los diferentes elementos de la orina guardan entre sí relaciones que son independientes de su cantidad, y que, por ser bastante fijas, dan muchas enseñanzas respecto al funcionamiento de la nutrición.

He buscado las siguientes relaciones urológicas:

1º *Relación azoúrica. Coeficiente de oxidación* (Robin o *relación de la utilización del ázoe*)

$$\frac{Az \ U}{Az \ T} = \frac{87 \text{ a } 90}{100} = 0,87 \text{ a } 0,90 \text{ (según Robin)}$$

Ya se ha visto que la urea es el término final de la transformación de las albuminoideas, de tal manera que cuanto más perfecta sea la nutrición, habrá menos términos intermedios y la relación $Az \ U : Az$ se aproximará más a la unidad.

2º *Relación del ácido fosfórico a la urea o al ázoe total:*

$$\frac{P^2 \ O^5}{U} = \frac{1}{10} = \frac{10}{100} = 0,10 \text{ o } \frac{P^2 \ O^5}{Az \ T} = \frac{18}{100} = 0,18$$

esta relación es de una constancia notable (Yvon) cuando se eleva notablemente se puede deducir que hay fosfaturia. Esta es relativa cuando la cifra de P^2O_5 no pasa en mucho la media (2 por 60 en 24 horas); es esencial en el caso contrario. La relación $\frac{P^2 \ O^5}{Az \ T}$ tiene la misma significación.

3º *Relación del ácido úrico coeficiente de transformación de las núcleo-proteídas*—Dije antes que el ácido úrico y la urea no tienen un origen común, y aun cuando una parte del ácido úrico es transformado en urea en el hígado, no veo qué enseñanzas prácticas pueda dar la relación entre el ácido úrico y la urea. Porque suponiendo que haya una gran transformación de las núcleo-proteídas, puede estar aumentado el ácido úrico al mismo tiempo que la urea, y entonces la relación no podrá enseñarnos nada respecto a transformaciones de las núcleo-proteídas; o si la úrea está disminuída por una débil alimentación de albuminoideos propiamente dichos, y el ácido úrico aumentado por aumento de núcleo-proteídos, esto no querría decir que hu-

biera un mal funcionamiento hepático a pesar de que la relación así lo indicara.

Si hay una débil transformación de núcleo-proteínas o disminución de transformación de las albuminoideas, el coeficiente tampoco nos enseñará nada y respecto a un funcionamiento hepático, en el primer caso, y respecto a una mala transformación de núcleo-proteínas, en el segundo. De modo que, a mi modo de ver, las dos razones de ser del coeficiente indicado por la relación del ácido úrico a la úrea han perdido mucho de su importancia desde que se sabe que *el ácido úrico no es un producto hacia la urea*.

Yo me atrevería a proponer que se adoptara una resolución entre el ázoe del ácido úrico y el ázoe de las purinas totales; $\left(\frac{Az \ A. \ U.}{Az \ P \ T} \right)$ es decir, el ázoe de las núcleo-proteínas que *ha llegado* al último grado de desintegración fisiológica y el que *ha debido* llegar allí.

La investigación del ázoe de cada uno de los cuerpos que entran en el segundo factor de esta relación, complicaría demasiado las operaciones, complicación que no traería quizá mayores ventajas una vez que se tienen cantidades de ázoe proporcionado.

Las cantidades que han servido para la relación de que hablo son, por una parte, la proporción de *ázo de ácido úrico* por ciento de ázoe total y por otra, la de *ázo de púrico total* por ciento de ázoe total. Esta última cifra no representa sino el ázoe del ácido úrico mas el ázoe de las purinas básicas *expresadas en xantina*; es decir, que en ellas no figura el ázoe aminado de la adenina y de la guanina; pero sí representan una cantidad que es siempre proporcional al ázoe púrico total propiamente dicho.

Multiplicando el cociente por ciento, el resultado indicará la cantidad de ázoe púrico que para cien partes de la cifra global, llega al término normal de su desintegración fisiológica.

El coeficiente que me atrevo a proponer podría tener grande importancia para el estudio de la desintegración azoada, de las oxidaciones y desamidaciones orgánicas en general, y de la desintegración de las núcleo-proteínas, en particular; tendría respecto de éstas quizá la misma importancia que el coeficiente de utilización del ázoe, o mejor que el coeficiente de que hablaré en seguida tiene respecto de las albuminoideas propiamente dichas.

4º *Imperfección urogénica. Coeficiente de oxidación verdadero o de los ácidos grasos*—Si se tiene en cuenta la teoría generalmente aceptada hoy sobre la formación de la urea, se verá que es hasta cierto punto ilógico hacer intervenir el ázoe total en el coeficiente llamado “de utilización del ázoe”. Considerando, pues, que hay cuerpos azoados

que no son productores de úrea, Arthus (1) propuso el siguiente coeficiente:

Az Amoniacal

Az urea. Az amoniacal. Az ácidos aminados.

Este coeficiente fué estudiado de manera profunda por Maillard (2), quien lo llamó *coeficiente de imperfección uregénica*, y mostró su importancia, como que indica, además de la intensidad de la función uropoiética, el poder de oxidación del organismo sobre los ácidos grasos o cadenas carbonadas vecinas, previamente puestas en libertad.

Hay que notar que, para dosar el amoníaco, Maillard empleó el procedimiento de Ronchese, que es el mismo que he empleado yo, el cual dosa al mismo tiempo el amoníaco y los ácidos aminados. Lauzemberg insiste sobre esta necesidad de medir los ácidos aminados, productores mediatos de úrea, al mismo tiempo que el amoníaco (3); fué él quien lo dió al coeficiente la forma anotada arriba.

(Continuará)



(1) M. Arthus. *Precis de Chimie Physiologique*. 1906. Página 396.

(2) *Jour. de Phys. et de Path. Gen.* Marzo 15 de 1909. Página 206.

(3) Lauzemberg. *L'ammoniaque et l'úree. Etude d'un nouveau coefficient urinaire*. Tesis de París. 1912 .