

**FRANCISCO GARCIA-BERMEJO LUNA**

DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE HIDROLOGIA MÉDICA

---

**EL METABOLISMO DE LA UREA  
BAJO LA INFLUENCIA DE CIER-  
TAS AGUAS MINERALES**

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDAD CENTRAL  
FACULTAD DE MEDICINA  
MADRID  
1929



06  
COM

a  
pacto y unip.

Reunido uniu

Reunido uniu

+ 1273528

C.



DG  
COM

**EL METABOLISMO DE LA URÉA BAJO LA INFLUENCIA  
DE CIERTAS AGUAS MINERALES**

EL METABOLISMO DE LA URÉA  
BAJO LA INFLUENCIA DE CIERTAS  
AGUAS MINERALES

REVISTA MEXICANA DE QUÍMICA

INSTITUTO QUÍMICO DE MONTECERES  
CARRILLO DE LA CÁZOTA

EL METABOLISMO DE LA URÉA BAJO LA INFLUENCIA  
DE CIERTAS AGUAS MINERALES

**FRANCISCO GARCIA-BERMEJO LUNA**

DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE HIDROLOGIA MÉDICA

---

**EL METABOLISMO DE LA UREA  
BAJO LA INFLUENCIA DE CIER-  
TAS AGUAS MINERALES**

**TESIS DOCTORAL**



**UNIVERSIDAD CENTRAL  
FACULTAD DE MEDICINA  
MADRID**

1929

FRANCISCO GARCIA-BERMEO LUNA

DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE MADRID

EL METABOLISMO DE LA UREA  
BAJO LA INFLUENCIA DE CIER-  
TAS AGUAS MINERALES

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDAD CENTRAL  
FACULTAD DE MEDICINA  
MADRID

SEGOVIA: TIP. DE «EL ADELANTADO»

A mis queridos padres.

Vertrag zwischen dem D

SEÑORES:

*EL amplio campo que a la experimentación ofrece la Hidrología Médica es lo que ha influido en nosotros para llevar a cabo este trabajo; y si a esto se une la reconocida bondad del sabio catedrático de la asignatura, don Hipólito R. Pinilla, no sólo iniciándonos el tema, sino también dirigiéndonos y proporcionándonos cuantos medios materiales han sido precisos, tendremos que poner en lugar preferente nuestro profundo agradecimiento hacia su ilustre persona, a la vez que hacer público la inmensa labor de experimentación científica que se lleva a cabo en su Cátedra, ya que quien a ella se acerca, encuentra siempre un maestro constante en el trabajo y pródigo en la Ciencia.*

*También hemos de hacer constar, en este lugar, nuestra gratitud hacia la doctora Martínez Casado, auxiliar de la asignatura, por las múltiples advertencias que desinteresadamente nos ha hecho, y hacia el doctor Giménez Díaz, catedrático de Patología Médica, por las facilidades que en las salas de su dirección hemos encontrado para realizar algunas de nuestras investigaciones.*

*La parte experimental de esta Tesis la hicimos en su totalidad en el Laboratorio de Hidrología Médica de esta Facultad.*

*Una vez expuesto esto, debemos poner también de manifiesto las múltiples dificultades con que hemos tropezado al emprender el estudio del presente tema, pues si el metabolismo de la uréa constituye de por sí una cuestión perfectamente estudiada hoy día, no ocurre lo mismo cuando se trata de relacionar esta cuestión con las llamadas medicaciones hidrológicas.*

## FRANCISCO GARCIA-BERMEJO LUNA

*Por lo cual y al someter este trabajo a vuestra digna atención, esperamos ser juzgados con benevolencia ya que lo único que pretendemos es aportar, al vasto campo de la experimentación hidrológica, un estudio más que nos sirva en este caso para alcanzar el título de Doctor.*

*Madrid, Mayo de 1929.*

REV. 822

El trabajo que se presenta a la consideración de la Comisión de Examen de Tesis de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Madrid, en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 1.º del Reglamento de Estudios de esta Facultad, tiene por objeto el estudio de la influencia de la temperatura en el coeficiente de difusión de los gases en los líquidos. Este estudio se ha realizado en el Laboratorio de Física de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Madrid, durante el curso 1928-29. El autor de este trabajo es el Sr. D. Francisco García-Bermejo Luna, alumno de esta Facultad, que ha cursado el primer curso de la carrera de Ciencias Exactas y Naturales. Este trabajo forma parte de un conjunto de trabajos que se están realizando en el Laboratorio de Física de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Madrid, con el fin de estudiar la influencia de la temperatura en las propiedades físicas de los gases y líquidos.

También forma parte de este conjunto de trabajos el estudio de la influencia de la temperatura en el coeficiente de difusión de los gases en los líquidos, realizado por el Sr. D. Francisco García-Bermejo Luna, alumno de esta Facultad, que ha cursado el primer curso de la carrera de Ciencias Exactas y Naturales. Este estudio se ha realizado en el Laboratorio de Física de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Madrid, durante el curso 1928-29. El autor de este trabajo es el Sr. D. Francisco García-Bermejo Luna, alumno de esta Facultad, que ha cursado el primer curso de la carrera de Ciencias Exactas y Naturales. Este trabajo forma parte de un conjunto de trabajos que se están realizando en el Laboratorio de Física de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Madrid, con el fin de estudiar la influencia de la temperatura en las propiedades físicas de los gases y líquidos.

La parte experimental de este trabajo se ha realizado en el Laboratorio de Física de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Madrid, durante el curso 1928-29.

Una vez expuesto esto, debemos pasar también de momento a las conclusiones de este trabajo. Como se puede apreciar en el estudio del presente trabajo, por el método de los gases, se ha encontrado que el coeficiente de difusión de los gases en los líquidos aumenta con la temperatura. Este resultado es en concordancia con lo que se conoce en el campo de la difusión de los gases en los líquidos. Este estudio se ha realizado en el Laboratorio de Física de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Madrid, durante el curso 1928-29. El autor de este trabajo es el Sr. D. Francisco García-Bermejo Luna, alumno de esta Facultad, que ha cursado el primer curso de la carrera de Ciencias Exactas y Naturales.

REPRESENTANDO la uréa el principal producto final del metabolismo de los albuminoideos y el componente nitrogenado más importante de la orina y de la sangre, consideramos oportuno comenzar nuestra labor haciendo un *estudio teórico* de este cuerpo no sólo desde el punto de vista químico y biológico, sino también del modo de *formarse en el organismo*, puesto que las opiniones que en la actualidad se tienen sobre este punto discrepan en todo de las que podríamos llamar clásicas.

Seguirá a este estudio una relación sucinta de los *diversos procedimientos de dosificación uréica* con objeto de poner de manifiesto las ventajas e inconvenientes computables a los distintos métodos y en particular al empleado por nosotros.

Por último, y antes de pasar a exponer la *parte experimental*, haremos un ligero estudio del *grupo de aguas minerales ensayadas*, estableciendo, para terminar, la *relación que estas aguas tienen con la formación y eliminación de la uréa*.

Pero, antes de pasar adelante, debemos de dejar consignado que estando la cantidad de uréa en orina y sangre en correspondencia con el aporte nitrogenado, o sea, con la cantidad de sustancias albuminoideas que se proporciona al organismo por medio de los alimentos, los individuos sometidos a experimentación ha habido, pues, que mantenerlos, previamente, en un régimen alimenticio siempre igual, porque como FOLIN ha demostrado con análisis sucesivos de orinas, en una alimentación rica en sustancias albuminoideas el N eliminado, expresado en uréa, puede considerarse como derivado directamente de la alimentación, mientras que siendo escasa la cantidad de albuminoides de los alimentos, una

gran cantidad del N eliminado procedería de las proteínas que se habrían desintegrado en los tejidos (origen *exógeno* y *endógeno* del nitrógeno según FOLIN).

Además, según dice LAMBLING, «todo estudio de las variaciones de la uréa bajo la acción de un agente cualquiera implica, pues, que previamente se ha instituido un régimen alimenticio rigurosamente constante» (9).

En el transcurso de nuestras investigaciones los sujetos sometidos a experimentación estaban en estas condiciones y antes de empezar la toma de aguas minerales hemos hecho dosificaciones de uréa sobre orinas de veinticuatro horas, con objeto de cerciorarnos de que regularizadas las entradas de N la excreción uréica se realizaba oscilando entre límites bien precisos.

La uréa o carbamida  $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ , considerada químicamente, es la diamida del ácido carbónico  $\text{CO} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}$  del cual puede considerarse, como derivada, reemplazando cada grupo OH por un grupo  $\text{NH}_2$ .

Su nombre fué dado por FOURCRAY y VAUQUELIN, pero su descubrimiento le hizo ROUELLE en 1772.

Es una substancia sólida que cristaliza en forma de prismas largos, aplastados y cuadrangulares (fig. 1.<sup>a</sup>), sin color ni olor, de gusto amargo y fresco que recuerda al del salitre, cuyo peso molecular es de 60 y su punto de fusión de  $130 - 132.^\circ \text{ c}$ .

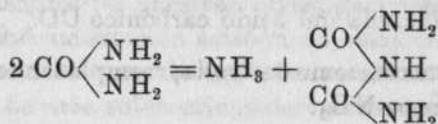
Es muy soluble en el agua, menos en el alcohol y casi insoluble en el éter, siendo sus soluciones de carácter neutro. Con los ácidos fuertes (nítrico y oxálico principalmente) forma, sin embargo, sales cristalinas de cristales típicos. Estas sales, a su vez, se disuelven bastante bien en agua hirviendo, de la cual se precipitan parcialmente por enfriamiento en estado cristalino.



Figura 1.

En solución acuosa, calentada a la temperatura de ebullición, se descompone en  $\text{NH}_3$  y  $\text{CO}_2$ , verificándose esta misma transformación, en frío, a favor de un fermento: la uréasa; propiedad que se

aprovecha, según veremos, para dosificarla en los líquidos y humores que la contienen. El mismo cambio se efectúa en la uréa por ciertos microorganismos, como el *micrococcus uréae*, responsable del cambio amoniacal que se produce en las orinas cuando se exponen al aire. Al fundirse la uréa y por calefacción ulterior sufre una descomposición emitiendo amoníaco y formando un producto de condensación: *el biuret*:



que cristaliza con una molécula de agua y es soluble en el agua y en el alcohol; en solución alcalina da con un poco de  $\text{SO}_4 \text{Ca}$  una coloración violeta característica.

La acción oxidante de los hipocloritos e hipobromitos descomponen la uréa en  $\text{N}$ ,  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2 \text{O}$  y del volumen del  $\text{N}$  desprendido, se puede calcular el peso de la uréa. Este es el fundamento de los procedimientos de dosificación de uréa a base de hipobromito.

Desde el punto de vista químico y quizás biológico, la uréa tiene una relación de origen con el ácido cianico  $\text{CN} \cdot \text{OH}$  siendo ya célebre la antigua observación de WHÖLER de que calentando cianato amoníaco se produce uréa:



ESCALES ha demostrado que destilando o sublimando la uréa en el vacío, se verifica la reacción inversa, es decir, se forma cianato amónico.

También, si se calienta una solución de cianato potásico y cloruro o sulfato amónico y se evapora, pueden obtenerse cristales de uréa, siendo ésta la base del procedimiento comercial para obtener la uréa por síntesis (procedimiento de WHÖLER). Ha sido el primer cuerpo de origen animal

que se ha obtenido de esta manera partiendo de cuerpos inorgánicos.

Partiendo de la orina, que la contiene en gran cantidad, puede obtenerse de la siguiente manera: se evapora la orina hasta consistencia siruposa y se trata por ácido nítrico; de este modo se forman cristales de nitrato de uréa que, después de lavados, se disuelven en agua caliente, agregando negro animal y neutralizando con carbonato potásico. El líquido resultante se concentra, se decanta y se evapora hasta sequedad; el residuo se trata por alcohol hirviente, el cual disuelve la uréa que después abandona por concentración.

Otra propiedad de la uréa, utilizable para su valoración, es la que tiene estando en solución alcalina de dar con el nitrato mercúrico un compuesto insoluble (RIEGLER).

Calentando la uréa en un tubo bien cerrado, hasta alcanzar alta temperatura, en presencia de una solución alcalina de cloruro de bario, se transforma en carbonato amónico. También sufre esta misma transformación cuando se trata por el cloruro de magnesio o de litio, fundidos e hirviendo.

Además de estas propiedades mencionadas, la uréa presenta algunas reacciones típicas y características que sirven para descubrirla; tales son *la reacción de FOSSE* y *la de SCHIFF*.

*Reacción de FOSSE o al xanthydro.*—Esta reacción sirve además de para descubrirla, pues es específica, para valorarla en los líquidos que la contengan en pequeña cantidad.

Una molécula de uréa en medio alcohólico se combina con dos moléculas de xanthydro (alcohol secundario o difenopiranol) para dar, previa eliminación de dos moléculas de agua, una molécula de dixanthylurea, compuesto bien cristalizado casi insoluble en alcohol frío y disolventes habituales que representa siete veces el peso de la uréa que le ha dado origen.

*Reacción de SCHIFF.*—Esta reacción también llamada reacción coloreada al furfuro, es como sigue: los cristales de uréa tratados por una solución concentrada de furfuro y ClH, pre-

sertan una serie de matices: amarillo, verde, azul y violado-purpúrea.

A dos c. c. de una solución concentrada de furfurolo se añaden cinco gotas de Cl H concentrado; en esta mezcla, que no deberá colorearse de rojo, se sumerge un cristal de la substancia que se supone ser uréa; en caso positivo se produce la coloración violado-purpúrea al cabo de algunos minutos.

**ESTADO NATURAL Y PROPIEDADES DE LA URÉA**

**S**E encuentra sobre todo en abundancia en la orina y en menor cantidad en la sangre, no siendo estos medios de la economía los únicos donde normalmente existe, pues también la contienen, aunque en mucha menor cantidad, el líquido céfalo-raquídeo, el agua del amnios, los humores acuoso y vítreo, la saliva, el sudor, etc. WURTZ la ha encontrado en el quilo y en la linfa, habiendo sido hallada también en el líquido de los vómitos, en el de los derrames pleuríticos, hidrocele, hidropesía, etc. Es de notar la abundancia de uréa en la sangre de los peces cartilaginosos.

Representando este cuerpo el índice más importante del metabolismo proteínico del organismo, la cantidad en orina y sangre y demás humores, será directamente proporcional a la cantidad de proteínas tomadas en la alimentación.

Una menor proporción derivará de la descomposición de los tejidos del cuerpo, pudiendo experimentar esta *cantidad endógena* un notable aumento en aquellos estados que causan desintegración rápida de los tejidos (estados febriles, etcétera). Pero la mayor parte en estado normal deriva directamente de las proteínas de los alimentos como resultado de la desaminación de los amino-ácidos que se produce poco después de su absorción.

En la orina normal (sujeto adulto con alimentación mixta), se encuentra en la proporción de un 3 a un 4 por 100, variando la cantidad excretada en las veinticuatro horas entre 20 y 30 gramos, según HÖBER y S. RIVERA; 24 y 40, según SAHLI; 27 a 36, LEGUEU; 24 y 28, LETULLE y PRUVOST; 26 y 28, HAZARD; 30 y 35, E. MEYER, etc.; observándose aumentos notables, que pueden llegar hasta 100 gramos, cuando la alimentación es muy rica en sustancias albumi-

noideas y descensos en caso contrario. Varía también la cantidad durante el reposo y el estado de vigilia.

Es el elemento de la orina que más contribuye a darle su peso específico, constituyendo las 19/20 partes de las sustancias orgánicas disueltas en ella.

En la sangre en estado normal la cantidad de uréa oscila entre 0,15 y 0,30 gramos por litro, según WIDAL e YVON; 0,20 y 0,40, según E. MEYER; 0,20 y 0,50, HAZARD, LETULLE y PRUVOST; 0,30 y 0,50, LICHWITZ, etc.; observándose también notables aumentos característicos de procesos patológicos que no son de este lugar tratar.

La uréa es una sustancia muy difusible que se reparte no sólo en los diferentes humores, sino también en los órganos y tejidos, poseyendo la propiedad de atravesar las membranas celulares del organismo en todas proporciones.

MARSHALL y DAVIS, inyectando grandes dosis de uréa en la sangre, han visto cómo aumenta uniformemente no sólo en ésta, sino en todos los órganos, pues las células del organismo son capaces de fijar grandes cantidades de uréa. Su distribución uniforme por todos los tejidos es completa a los 15-20 minutos de practicar la inyección intravenosa.

HEDIN ha demostrado que se difunde en los glóbulos y en el plasma casi en la misma proporción, y HERLICH da el valor de 100 para el coeficiente de difusión en los glóbulos y el de 107-112 para el del plasma, lo cual prueba que la uréa tiende a repartirse uniformemente en los glóbulos y el plasma.

Pero, sin embargo, hay algunos tejidos que muestran más afinidad que otros para esta sustancia, como sucede con el tejido muscular que contiene tanta uréa como los humores, explicando este hecho el síntoma clínico observado en los períodos últimos de las grandes azotemias, de una gran disminución o fusión de las masas musculares (ANDRE WEILL).

Por el contrario, el tejido nervioso es el que tiene menos afinidad por la uréa debido sin duda a que la gran cantidad de lípidos que contiene la sustancia cerebral no deja que se

fije en el cerebro más que una pequeña proporción de la cantidad total contenida en los humores.

El riñón es el órgano que contiene más uréa, ya que es el sitio de eliminación electiva; la piel, por donde también se elimina junto con el sudor y la grasa, contienen mucha menor proporción.

Esta propiedad particular de la uréa hace que para su dosificación en sangre sea indiferente el servirse de la sangre total o del suero sanguíneo sólo. Además, explica el que en las retenciones grandes de uréa no se produzcan edemas, pues no altera el equilibrio osmótico del organismo.

El poder tóxico de la uréa ha sido una cuestión muy debatida, pues mientras unos autores (BOSTOCK, BRIGHT, BABINTON), hacían responsable a la uréa de los accidentes tóxicos urémicos, otros como BOUCHARD, no sólo la negaban toda toxicidad, sino que la asignaron un cierto poder diurético, el «diurético fisiológico» de BOUCHARD, encaminándose entonces las investigaciones a encontrar la substancia causante de la uremia, ya que se llegó a negar a la uréa todo papel en este proceso.

De esta manera, y, tras una serie de investigaciones, PRICET y AMBAR, llegaron a deducir que las substancias nitrogenadas no uréicas, son las tóxicas.

Ante estas opiniones tan encontradas, la Fisiología ha confirmado que el poder tóxico de la uréa es innegable, estando en relación con la cantidad que exista en el organismo, pues hoy ya está fuera de dudas de que con cifras superiores a 5 - 6 gramos por litro de sangre, es imposible la vida.

Los síntomas del envenenamiento por la uréa son: la parálisis vascular periférica, convulsiones, sacudidas musculares, vómitos, etc.

#### PAPEL QUE DESEMPEÑA LA URÉA

No parece tener acción fisiológica dentro del organismo. Es un cuerpo hecho ante todo para la eliminación y todos los

esfuerzos del organismo parecen dirigidos hacia su rápida excreción. Es una substancia sin umbral de excreción.

Debido a su gran poder de difusión atraviesa las membranas celulares, abandonando rápidamente los tejidos donde se ha formado para pasar al plasma sanguíneo y llegar por él al riñón que, en estado normal, es casi su único sitio de excreción.

## UREOGÉNESIS

### TEORÍAS SOBRE EL ORIGEN Y FORMACIÓN DE LA URÉA

La cuestión del lugar donde se forma la uréa y el mecanismo íntimo de este proceso, ha sido desde antiguo objeto de numerosos estudios y experimentos, aunque siempre sobre la base de que es el hígado el órgano donde principalmente se verifica esta función, pues la idea de que el riñón era el encargado de formarla, puesto que por él se elimina, fué abandonada a medida que la experimentación asentaba nuevos hechos.

En 1846 BOUCHARDAT, en su «Annuaire de Therapeutique», decía que «existe una relación, que algún día se encontrará entre las funciones del hígado y la producción de uréa». Y todas las pruebas que a este respecto se han hecho, confirman que si no exclusivamente, por lo menos en su mayor parte, la uréa se forma en el hígado.

Los primeros trabajos experimentales que confirmaron las suposiciones de BOUCHARDAT fueron realizados por HEINIUS en 1859, quien observó que la cantidad de uréa contenida en el hígado fresco era menor que la que contenía el hígado conservado algún tiempo separado del animal. Más tarde, RICHET confirmó este experimento y demostró por el procedimiento del hígado lavado la formación de uréa en las células hepáticas, y LOEVY, en 1898, demostró que el cuerpo que RICHET creía uréa podría ser un amino-ácido derivado de la glicocola, y que la formación de uréa podría achacarse a un fenómeno de autólisis.

CYON, aplicando al hígado separado del animal el método de las circulaciones artificiales, observó, en la sangre desfi-  
brinada que hacía pasar, un enriquecimiento en uréa a cada

nuevo pase, enriquecimiento que llegaba a representar más del doble al llegar al cuarto pase, de la cantidad de uréa contenida al empezar el experimento. Esta experiencia la repitió SCHRÖDER sobre músculos y riñones, no encontrando más que ligeras variaciones en la proporción de uréa. Pero, por su parte, hizo la siguiente: Por medio de la llamada fístula de ECK (anastómosis de la vena cava inferior con la porta) y ligando la porta en su proximidad al hígado, suprimió las funciones hepáticas, encontrando una notable disminución de la uréa de la orina y de la sangre, acompañada de un aumento de la cantidad de amoníaco; y extirpando los riñones, pero conservando íntegras las funciones del hígado, se encontró con un considerable aumento de uréa en la sangre, lo que prueba que, cuando el funcionalismo hepático está conservado, sigue el hígado produciendo uréa, que no pudiéndose eliminar por vía renal se acumula en la sangre; esto no ocurre si se ligan los vasos hepáticos o se extirpa el hígado.

SALASKIN, inyectando amino-ácidos en el hígado aislado, ha demostrado también la producción de uréa.

Otros autores, como NENCKI, PAVLOW, etc., y modernamente FISCHLER y MANN, han puesto en evidencia la importancia del hígado en la formación de la uréa. La experiencia de este último autor sobre perros con fístula de ECK, modificada por él (anastómosis porto cava y ligadura de la cava, ligadura de la porta después de varios días, y al cabo de otro espacio de tiempo, cuando esté restablecida ya la circulación por colaterales, extirpación del hígado), y a los que ha practicado la nefrectomía bilateral, demuestran que la función ureopoyética es exclusivamente hepática; pues los animales así operados no varían su contenido de uréa en sangre desde el momento de la extirpación hepática al de la muerte, pero sí aumenta la cantidad de amino-ácidos circulantes (1).

Sin embargo, no existe un acuerdo completo acerca de la exclusividad de este órgano en la función uréo-formadora; hoy se piensa que todos los tejidos son capaces de formarla,

y según veremos en seguida, son varios los experimentadores que opinan en este sentido.

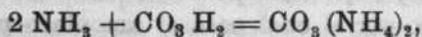
Esto, por lo que se refiere al sitio de formación de la uréa; respecto a qué sustancias y en virtud de qué procesos tiene lugar esta formación, es cuestión ya bien determinada, no habiendo duda de que son las sustancias albuminoideas, principalmente, las que por desdoblamientos hidrolíticos escinden su molécula en numerosos fragmentos, dando lugar a los cuerpos precursores de la uréa. Estos cuerpos son, preferentemente, el amoníaco, los carbamatos y los aminoácidos.

Se admite generalmente hoy, que una parte de los aminoácidos producidos por la hidrólisis digestiva de los protéicos —la que no sirve para la reconstrucción de los tejidos—, sufre una hidrólisis más profunda que deja en libertad amoníaco. Una parte de este amoníaco sirve para saturar los ácidos libres que resisten a la oxidación y pasan al estado de sal de  $\text{NH}_3$  a la orina; otra parte pasa al estado de carbonato amónico que por deshidratación se transforma en el hígado en carbamato amónico y luego en uréa.

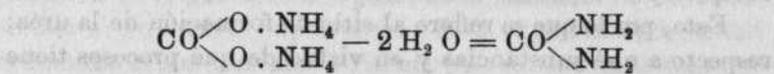
Veamos ahora cuáles son las principales teorías que tienen a explicar la transformación de estas sustancias en uréa y las demostraciones experimentales que a este objeto se han llevado a cabo.

#### TEORÍAS DE SCHMIEDÉBERG Y DE SCHMIEDEBERG-DRECHSEL

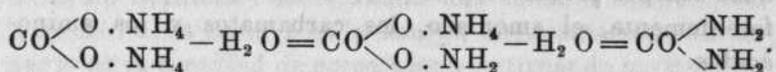
Explican estos autores la formación de la uréa en el organismo, partiendo del  $\text{NH}_3$  procedente de la desaminación de los aminoácidos, el cual, al liberarse en los tejidos, se combinaría con el ácido carbónico allí existente (o con  $\text{H}_2\text{O}$  más  $\text{CO}_2$ ), dando lugar al carbonato amónico:



este carbonato por deshidratación produciría uréa:



o bien, antes de pasar a uréa, sufriría una hidrólisis parcial que le convertiría en carbamato, el cual, a su vez, por nueva pérdida de agua, daría la uréa:



Vemos, pues, en estas reacciones químicas, cómo el amoníaco es transformado en uréa, siendo probable que las cosas sucedan de esta manera con el amoníaco formado en el metabolismo, pues todas las causas que aumentan la formación de amoníaco reducen la de uréa y viceversa.

De este modo, se explica por qué en la acidosis o intoxicación ácida hay disminución de uréa y aumento de amoníaco, no porque la célula hepática esté lesionada, incapaz, por tanto, de transformar todo el amoníaco en uréa, sino porque una gran cantidad de este  $\text{NH}_3$  será empleado por el organismo como medio de defensa para la neutralización de estos ácidos, quedando en consecuencia menos  $\text{NH}_3$  disponible para la formación de uréa.

El carbamato amónico sería un cuerpo intermedio en la formación de uréa a expensas del carbonato resultante de la combinación  $\text{NH}_3 \cdot \text{CO}_2 \text{H}_2$ , y en efecto, DRECHSEL y sus discípulos, poco después de que NENKI llamara la atención sobre el carbamato amónico como posible precursor de la uréa, demostraron que dicha sal existe de un modo constante en la sangre y en la orina del hombre y del perro. De lo cual resulta que la uréa se forma por deshidratación del carbonato amónico con probable formación de carbamato (teoría de SCHMIEDEBERG), o que esta producción de carbamato es un período forzoso por el cual pasa el amoníaco procedente de

la desaminación de los amino-ácidos y de las putrefacciones intestinales, antes de convertirse en uréa (teoría de SCHMIEDEBERG-DRECHSEL).

Las demostraciones experimentales que han permitido a estos autores establecer sus teorías, son bien patentes.

Inyectando a un animal, o haciéndole ingerir sales amoniacales (formiato, carbonato, lactato), se produce siempre un aumento en la eliminación de uréa. Lo mismo ocurre si se hace ingerir a un perro una cantidad determinada de citrato amónico, comprobándose además que la cantidad de  $\text{NH}_3$  contenido en la orina al estado de sales amoniacales casi no sufre ningún aumento, mientras que el incremento en uréa corresponde en cantidad, aproximadamente, a todo o casi todo el nitrógeno introducido en forma de citrato. También se observa que la acidez de la orina no se altera, como sucedería si se administrara un citrato alcalino, porque los ácidos orgánicos se queman y dan  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , por lo cual los citratos de sodio o potasio se eliminarían en forma de carbonatos alcalinos que alcalinizarían la orina. Según HALLERVORDEN y CORANDA (9), las cantidades de  $\text{NH}_3$ , cuya transformación en uréa puede obtenerse de este modo, llegan hasta 5 gramos en un perro de 10 kilogramos, y hasta 10 gramos en el hombre. De las sales amoniacales de los ácidos fuertes (cloruro amónico, por ejemplo), sólo pasa al estado de uréa una mitad del  $\text{NH}_3$  ingerido, el resto queda unido al ácido fuerte y, en tal estado, pasa a la orina.

Estos experimentos realizados por SCHMIEDEBERG, HALLERVORDEN, CORANDA y WEINTRAUD, demuestran con claridad según hemos dicho antes, cómo el organismo transforma el  $\text{NH}_3$  procedente del exterior en uréa, pero sin embargo, no nos dicen que sea éste el origen verdadero de la uréa en las condiciones ordinarias de la vida, ya que la citada transformación no es sino una operación de defensa del organismo contra la intoxicación por  $\text{NH}_3$ .

PAVLOW y sus discípulos y después DRECHSEL han demostrado experimentalmente que esto no es así y que la produc-

ción de uréa partiendo del  $\text{NH}_3$  es un fenómeno fisiológico. Experimentaron sobre perros operados de fístula de ECK y sometidos a la alimentación cárnea. En estos perros así tratados, se reduce la formación de uréa y hay un gran aumento de carbamatos en la sangre y en la orina, de los que normalmente no hay más que indicios (DRECHSEL). La acumulación de estas sales en el organismo es la causante de los accidentes tóxicos gravísimos (hiperestesia, amaurosis, convulsiones, ceguera, coma), producidos por la alimentación cárnea con fístula de ECK, accidentes que también se pueden provocar a voluntad dando a estos perros carbamato sódico. DRECHSEL ha demostrado también que en los perros normales se producen esta clase de accidentes cuando se introducen carbamatos directamente en la sangre, y, sin embargo, por vía oral, tanto en el hombre como en el perro, son inofensivos, encontrándose entonces un aumento en la formación de la uréa (experimento de GARNIER).

Estos fenómenos son debidos a que en los perros con fístula de ECK, estando la función hepática reducida, el organismo se invade de productos amoniacaes, principalmente carbamatos, los cuales no puede el hígado fijarlos para transformarlos en uréa. En el caso de la administración oral sin fístula, el hígado les fijaría transformándolos en uréa que se eliminaría por vía renal. LAMBLING (9) explica esto diciendo que los carbamatos son productos normales de la digestión de las proteínas y que el hígado los detiene para fabricar con ellos uréa. Todos los órganos contienen  $\text{NH}_3$ , pero actualmente el único en el cual ha podido sorprenderse la transformación del  $\text{NH}_3$  y de los carbamatos en uréa es el hígado.

A estos experimentos de intoxicación cárnea y fístula de ECK, FISCHLER, añade que se producen más fácilmente si se priva al hígado de glucógeno por la floridicina, o sea, que los hidratos de carbono que normalmente contiene el hígado contribuyen en parte a la formación de la uréa, y si se priva al hígado de estos elementos coadyuvantes, claro está, el cuadro de la intoxicación por la carne sobrevendrá más pron-

to. Este cuadro lo considera FISCHLER como una alcalosis, es decir, como una acumulación excesiva en el organismo de productos amoniacaes por el hígado, por el cual ya no pasa la carne que refluye del intestino (7).

También FOSSE ha demostrado (4) cómo el rendimiento de uréa de las albúminas o del  $\text{NH}_3$  aumenta considerablemente con la adición de hidratos de carbono y hasta de glicerina, atribuyendo un papel importante a los hidratos en la formación de la uréa a expensas de las materias albuminoideas o del  $\text{NH}_3$  que resulta de su oxidación.

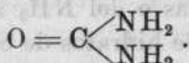
### TEORÍA DE HOFMEISTER

Según hemos dicho antes, las experiencias de SALASKIN, haciendo inyecciones de amino-ácidos en el hígado aislado, ponen de manifiesto la formación de uréa. Este mismo autor ha demostrado en el perro cómo la ingestión de glicocola o leucina aumenta la uréa excretada en cantidades a veces equivalentes.

Pues bien; fundándose en estos hechos HOFMEISTER estableció su teoría sobre el origen de la uréa diciendo que ésta procede de los amino-ácidos, pero no indirectamente por el  $\text{NH}_3$  que el organismo, y en particular, el hígado produce en su desaminación, sino de una manera directa como resultado de una reacción de oxidación acompañada de una síntesis (7). Y en efecto; las experiencias que sobre este particular hizo, señaladas con anterioridad por BECHAMP, demuestran claramente cómo la oxidación directa de proteínas y amino-ácidos con permanganato potásico en presencia del  $\text{NH}_3$ , produce uréa en cantidades notables. Esta reacción de oxidación ha de ir acompañada necesariamente de una reacción de síntesis.

Según esto, las cosas ocurrirían del modo siguiente: El grupo  $\equiv \text{C} - \text{NH}_2$  del amino-ácido, es el que sufriría la oxidación directa, en virtud de la cual el oxígeno vendría a en-

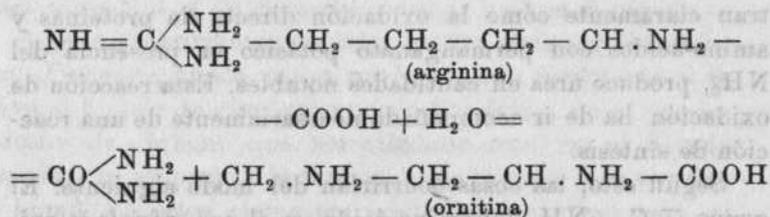
lazarse con dos valencias del carbono; se formaría, pues, el grupo CO. Esta oxidación se verifica en presencia del  $\text{NH}_3$ , el cual cedería un grupo  $\text{NH}_2$  que se uniría al único enlace disponible que le queda al carbono, formándose de esta manera la uréa:



En esta teoría, la oxidación desempeña, precisamente, el más importante papel, pues la síntesis también se realiza en las teorías anteriores, seguida como se sabe, de una deshidratación.

En general en los amino-ácido, no existe más que un solo átomo de N, unido a un mismo átomo de carbono  $= \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \end{array}$ , lo cual implica que para que estos amino-ácidos puedan transformarse en uréa es necesario, forzosamente, que sobrevenga un proceso de síntesis, o sea, que un segundo N venga a unirse al C para que, junto con el proceso oxidativo, se forme la uréa.

Según HOFMEISTER, a esta oxidación directa con síntesis parcial, es a la que estarían sometidos los amino-ácidos precursores de la uréa, pero en el organismo hay un amino-ácido (mejor dicho, diamino-ácido), la arginina, que en su molécula contiene preformado un núcleo en el cual dos átomos de N están unidos al mismo C. Este cuerpo da uréa simplemente por hidrólisis, sin necesidad de que intervenga operación sintética alguna; se desdobra así en ornitina y uréa:



Esta hidrólisis se lleva a cabo *in vitro*, merced a una

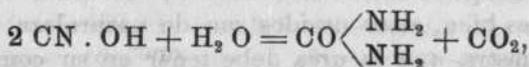
diastasa encontrada en el hígado por KOSSEL y DAKIN en 1904, la arginasa que también se encuentra en la mucosa intestinal, timo, riñón, etc.

La inyección subcutánea, o la ingestión en el perro de arginina, produce un aumento en la uréa de la orina correspondiente a la totalidad de N del cuerpo absorbido, lo que significa que los grupos nitrogenados de la guanidina y de la ornitina (complejos, a partir de los cuales, se obtiene la arginina), son los que en la arginina ingerida han determinado la producción de uréa. KOSSEL y DAKIN, han demostrado que por la acción de la arginasa se puede separar la uréa de la molécula de los protéicos que contienen arginina. Este mismo resultado lo ha obtenido FOSSE empleando la potasa.

En apoyo de la teoría de HOFMEISTER han venido las investigaciones de ESCAFIDI y GIRONE, los cuales han demostrado que cuando se disminuye los procesos oxidativos (poniendo a un animal en una atmósfera pobre en O y rica en CO<sub>2</sub>) se disminuye también el N uréico y amoniacal, prueba evidente de que en estas condiciones hay un obstáculo al desarrollo de las desintegraciones proteicas; el metabolismo protéico no llegaría a dar más que productos de desintegración menos avanzados.

### TEORÍA DE WERNER

La antigua experiencia de WÖHLER, citada más adelante, de que calentando cianato amónico se producía uréa, ha conducido a WERNER a suponer que la uréa se formaría en el organismo a partir de ácido ciánico, que en este caso sería el producto terminal de la descomposición protéica por la influencia de las fuerzas oxidativas. El ácido ciánico por simple hidrólisis y a la temperatura del cuerpo se descompone en uréa y CO<sub>2</sub>.



no siendo necesario como en las teorías anteriores, la formación de amoníaco, pues los grupos carbonitrogenados de la molécula protéica se oxidarían directamente hasta ácido ciánico.

Ahora bien, considerando a la uréa como la carbamida del ácido carbónico, estos hechos no tendrían explicación lógica, y de aquí que haya venido a tomar lugar preferente en la génesis de la uréa la fórmula cíclica propuesta por WERNER:

NER:  $\text{NH} = \text{C} \begin{matrix} \diagup \text{NH}_2 \\ | \text{O} \end{matrix}$ , según la cual la uréa no es una diamida.

En efecto; en las amidas el grupo  $\text{NH}_2$  no es susceptible de ser sustituido para formar sal, y en cambio, en la uréa sí que lo es. En las amidas, el H del grupo  $\text{NH}_2$  se deja sustituir bien por los metales, y en la uréa no. La uréa y sus sales como todas las sales que derivan del N deben tener un N, pentavalente, según la fórmula de WERNER, en cambio la fórmula clásica diamídica tiene los dos nitrógenos trivalentes. Los dos N de esta última fórmula son, además, equivalentes, mientras que en la fórmula cíclica no lo son, pues al calentar la uréa se desprenderían los dos N con la misma facilidad, en la primera fórmula, en cambio en la realidad, no sucede así, pues mientras uno se desprende en forma de amoníaco, el otro no se desprende quedando unido su H correspondiente. Esta no equivalencia de los N de la fórmula cíclica de la uréa nos lo demuestra muy bien el hecho de que la uréa se obtiene muy fácilmente sólo con calentar el isocianato amónico, cuerpo cuyos dos N no son equivalentes, mientras que para obtenerla de otro compuesto amoniacal cuyos dos nitrógenos sean equivalentes (carbonato amónico, por ejemplo), sería necesario someterle a elevadas temperaturas.

La uréa, al reaccionar con los ácidos bibásicos, forma sales (ureidos), con eliminación de dos moléculas de agua formadas a expensas de los dos oxidrilos ácidos del ácido bibásico; pues bien, estos ureidos son de naturaleza ácida, lo cual demuestra que la uréa debe tener en su constitución

un oxidrilo ácido, pues si no, serían de naturaleza alcalina, cosa que, como se ve, no ocurre en la fórmula clásica.

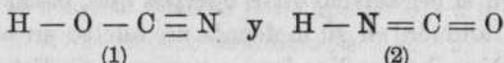
Con todos estos hechos a la vista, se comprende fácilmente cómo la fórmula cíclica que WERNER ha asignado a la uréa tiene un valor superior a la antigua, pues hasta los defensores de la teoría imídica, que la asignaban la siguiente fórmula:

la:  $\text{HO} - \text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ , se encontraron con que, a pesar de que

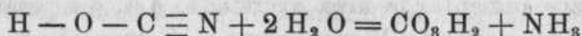
quedaban satisfechas todas las propiedades, sin embargo faltaba un importante factor: la existencia en su constitución de un N pentavalente.

Demuestra la fórmula de WERNER cómo el precursor de la uréa es el ácido ciánico y no el amoníaco ni los carbamatos, que se forma en el organismo directamente por la oxidación de las proteínas, y que la descomposición de este ácido por hidrólisis produciría la uréa.

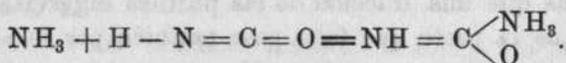
WERNER admite que el ácido ciánico, en solución, contiene moléculas de dos clases:



e interpreta el desdoblamiento hidrolítico de la siguiente manera: las moléculas (1) se descomponen por el agua en ácido carbónico y amoníaco:



el amoníaco así formado, se uniría con las moléculas (2), dando directamente, por transposición molecular, la uréa:



Esta teoría de la formación de la uréa tiene muchos visos de verosimilitud, pues abogan en su favor no sólo la gran exactitud de la parte química, podríamos decir, sino también el hecho de que en este caso la formación de la uréa se realiza a la temperatura del cuerpo, mientras que en las teorías

expuestas anteriormente, su formación a partir del carbonato y de los carbamatos, exige temperaturas mucho más elevadas.

De ser cierta esta teoría, las ideas que actualmente existen del metabolismo de los albuminoides habrían de sufrir una importante transformación que cambiarían algunos conceptos de la química biológica. La fórmula cíclica de la uréa ha sido aceptada modernamente por MACH y FEARSON, entre otros.

### PRODUCCIÓN DE URÉA A EXPENSAS DEL ÁCIDO ÚRICO Y DE LAS BASES XÁNDICAS Y PIRIMÍDICAS

Como acabamos de ver, las diversas teorías que explican la formación de la uréa, parten todas ellas del hecho indiscutible señalado al principio de este capítulo, de ser las sustancias albuminoideas las que por uno u otro camino regulan la formación y eliminación de la uréa; pero sin embargo, se producen en el organismo otros cuerpos que, como la arginina, tienen también en su molécula un núcleo en el que dos átomos de N se hallan ligados a un mismo C. Estos cuerpos son los núcleos púricos de los nucleoproteidos y las bases pirimídicas y xánticas, capaces de dar uréa por simple hidrólisis.

La experiencia ha demostrado que la ingestión de estas bases hace aumentar la uréa excretada. Así, y a pesar de la opinión en contra de WIECHOWSKY y HUNTER, hay autores como BRUGSCH y BURIAN que admiten que la orina del hombre y de los animales superiores no eliminan al estado de ácido úrico más que una fracción de las purinas ingeridas, admitiendo que la parte que falta pasa también por la etapa de ácido úrico, sólo que es destruída en seguida produciendo uréa (9). Otros autores opinan que esta parte de purinas no eliminadas al estado de ácido úrico, se degrada por otros caminos para transformarse en uréa, pero sin pasar por ácido úrico.

Cuenta con más partidarios la primera de estas opiniones

y la experiencia lo ha demostrado; FRANK y SCHYTTENHELM han experimentado en el hombre, sometiendo a individuos a una ración alimenticia fija y exenta de purinas y añadiéndole una cantidad conocida de ácido nucleínico puro o bases purícas. Así, han podido demostrar que el N púrico administrado al individuo es eliminado en los días siguientes bajo la forma de suplemento de uréa la mayor parte y bases xánticas la menor, deduciendo de estas experiencias que una fracción importante de ácido úrico, primeramente formado, ha sido destruída y que su N ha sido transformado en el hígado en uréa.

El hecho es cierto, pero de todas formas la cantidad de uréa que normalmente se forma de esta manera es tan mínima que apenas si merece tenerse en cuenta.

Todos estos procesos de formación de la uréa que acabamos de describir tienen lugar en el hígado, según lo demuestran las pruebas experimentales, pero no es este órgano el único sitio donde se realiza esta función. Aunque mucho más atenuada, ha querido hacerse partícipe de ella a todos los tejidos, si bien no ha podido demostrarse más que en determinados lugares.

La experiencia de KAUFMANN en perros a los que ha separado de la circulación el hígado y los riñones, ligando la aorta y la cava inferior en el pecho por delante del diafragma, ha demostrado un ligero aumento de uréa en la sangre, debiéndose éste a la actividad de los tejidos.

La presencia de arginasa en el intestino, riñones, timo, etcétera, es otra prueba a favor de la producción extrahepática de la uréa.

HARDING y FORT, habiendo encontrado como característico de la placenta una gran riqueza en arginina, suponen que en este sitio podría estar acentuada la ureogénesis. Además, en las placentas de mujeres con toxicosis gravídicas, MARCHALL y DAVIS han demostrado un aumento de la uréa, siendo probable que este aumento esté en relación con las alteraciones del metabolismo nitrogenado de estas mujeres (18).

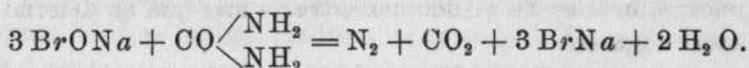
## DOSIFICACIÓN DE LA URÉA

CON los diversos procedimientos que existen para la determinación de uréa tanto en sangre como en orina y demás líquidos orgánicos que la contienen, se pueden hacer tres grupos:

1.º *Procedimientos que emplean el hipobromito.* 2.º *Métodos que emplean el fermento ureasa,* y 3.º *Método del xanthydroly y varios.*

Un estudio detenido de estos tres grupos de procedimientos, es lo que nos ha orientado al elegir el método que hemos seguido.

1.º *Procedimientos que emplean el hipobromito.*—Exigen el empleo de aparatos (ureómetros) y se fundan en la acción oxidantes que el hipobromito tiene sobre la uréa, a la cual descompone en N, CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O:



El N puesto en libertad se mide volumétricamente y de la cantidad leída se deduce directamente la cantidad de uréa. El CO<sub>2</sub> y agua en forma de CO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, es absorbido por la lejía de bromo para formar carbonato que queda disuelto juntamente con el bromo.

El N que se libera en esta reacción no sólo es procedente de la uréa, pues otros productos nitrogenados ponen también N en libertad en presencia del hipobromito (amoníaco, ácido úrico y uratos, creatina, creatinina, bases xánticas, etcétera), y aunque siempre son la mayoría de las veces cantidades despreciables por lo ínfimas, no dejan de constituir una causa de error, pues viene a aumentar el obtenido de la uréa. Otro error computable a estos procedimientos es que cierta cantidad de uréa escapa a la descomposición total, lo que pue-

de representar según EMERSON (20) un déficit de un 8 por 100. Por otra parte, la temperatura y la presión pueden también ser causa de error si no se tiene la precaución de hacer las correcciones necesarias; para este objeto casi todos los ureómetros van acompañados de unas tablas de corrección. En los casos patológicos en que la orina contenga albúmina, ésta también desprende N en contacto de la lejía de bromo, aunque muy lentamente.

A pesar de todos estos errores, los métodos a base de hipobromito, tanto para orina como para sangre, vuelven a adquirir la supremacía, no sólo debido a su sencillez y exactitud cuando se trabaja meticulosamente (ANDRE WEIL), sino también a que los otros métodos de dosificación (ureasa, xantidrol, etcétera), cuya exactitud tanto se ha alabado, han venido a complicarse con las modernas concepciones sobre el p H de las soluciones y de los fermentos, haciendo que por esto se usen cada vez menos.

Por otra parte, resulta sumamente sencillo ponerse a salvo de todos los errores, pues cuando las dosificaciones se vayan a hacer sobre orina no habrá que tener más precauciones que eliminar el ácido úrico defecándola con subacetato de plomo y practicar dosificaciones comparativas con soluciones tituladas de uréa, ya que el error debido a la creatina, creatinina, etc., es prácticamente despreciable por lo mínimo. Respecto a las dosificaciones de uréa en sangre con hipobromito, ya veremos cómo el ureómetro empleado por nosotros no reúne más que ventajas.

Entre los distintos modelos de ureómetros que realizan la descomposición de la uréa por el hipobromito, existen como más usados: el de DUPRÉ, que no es más que una modificación del antiguo modelo de KNOP-HÜFNER, que era muy voluminoso y lento en el desprendimiento del gas (hay otra modificación del mismo hecha por GUERRARD); los de REGNARD, ESBACH, VIELLARD, NOEL, LUNGE, NEVEU, YVON, NEVOT, AMBART-HALLIOT KOWARSKY, etc., existiendo en la actualidad modificaciones de algunos de estos últimos que les

han convertido en micrométodos, muy útiles sobre todo para las dosificaciones en sangre.

2.º *Métodos que emplean el fermento ureasa.*—Desde que TAKENCHI en 1909, descubrió en el extracto acuoso de las semillas de una leguminosa (*Glycina Hispida*) llamada soja, una enzima especial a la que llamó ureasa, dotada de la propiedad de transformar la uréa en carbonato amónico, ha venido aprovechándose esta particularidad para dosificar la uréa. Posteriormente se ha demostrado que existe también ureasa en los hongos del género *penicillum*, *asperjillum*, en los del sombrerillo y en muchas plantas; pero no se ha encontrado todavía en ningún tejido animal.

Seguido a este descubrimiento empezaron los primeros ensayos de dosificación uréica de una manera que pudiéramos llamar rudimentaria, pues se reducía a mezclar la orina diluída con una cantidad determinada de haba asiática (semilla que también contiene ureasa) y mantener esta mezcla a temperatura apropiada (unos 40° C) un cierto tiempo. Luego no había más que hacer que determinar el amoníaco formado por nesslerización, o mejor, fijándolo con una cantidad conocida de ácido y valoración subsiguiente del ácido restante.

Poco tiempo después, MARSHALL, utilizando esta propiedad de la ureasa, empezó a usarla para la valoración de la uréa de la sangre, para lo cual construyó un sencillo aparato que lleva su nombre, mediante el cual, una vez hidrolizada la uréa, conduce el amoníaco formado a una disolución valorada de  $ClH$ , valiéndose de una corriente de aire. No hay más que valorar nuevamente este ácido y del número de centímetros cúbicos saturados se deduce la cantidad de uréa correspondiente al volumen de sangre que se tomó.

Este método de MARSHALL ha sido modificado últimamente por van SLYKE y G. CULLEN (25).

Y, por último, se ha utilizado la acción de la ureasa haciendo que el fermento desarrolle su acción en un complejo medio químico en el cual el carbonato amónico, resultante

de la hidrólisis de la uréa, es valorado por yodimetría; y siendo las valoraciones yodimétricas reacciones químicas de una gran sensibilidad acaso las más sensibles de la química analítica, resulta, pues, que este método es de una gran exactitud.

El procedimiento no requiere el uso de ningún aparato especial, pues es suficiente con disponer de unos frascos de ERLENMEYER o frascos corrientes, blancos, unas pipetas y una microbureta, cosas todas de corriente uso en un Laboratorio.

La figura 2 explica resumidamente la técnica de este procedimiento.

Se ponen en ambos frascos los reactivos por el orden que aparecen en la figura, teniendo presente lo siguiente:

1.º Después de poner el agua destilada, el suero u orina, la ureasa y el toluol, hay que llevar los frascos a una estufa de cultivos y tenerlos hora y media a 37° o bien dejarlos durante doce horas a la temperatura del Laboratorio. El doctor S. PASCUAL, que ha trabajado mucho con este procedimiento, ha sacado la conclusión de que se obtienen los mismos resultados tanto si se llevan los frascos a la estufa, como si se dejan en el Laboratorio el tiempo necesario para que la ureasa descomponga toda la uréa:

UREA POR MIL EN SANGRE (S. PASCUAL) (14)

| En estufa a 37°<br>una hora | Después de 12 horas<br>a la temperatura del<br>Laboratorio |
|-----------------------------|--|
| 0,21                        | 0,23   |
| 0,28                        | 0,29   |
| 0,33                        | 0,33   |

2.º Sacados los frascos de la estufa o transcurrido el tiempo necesario, se agregan las cantidades indicadas de clorhídrico centinormal, yoduro y yodato potásico, formándose entonces yodo y tomando la mezcla un color amarillento que desaparecerá al añadir el hiposulfito centinormal,

mas si no desaparece, por quedar todavía yodo libre habrá que añadir más hiposulfito en igual cantidad a los dos frascos. Ya no hay más que agregar unas gotas de solución de almidón y esperar unos momentos para hacer la valoración

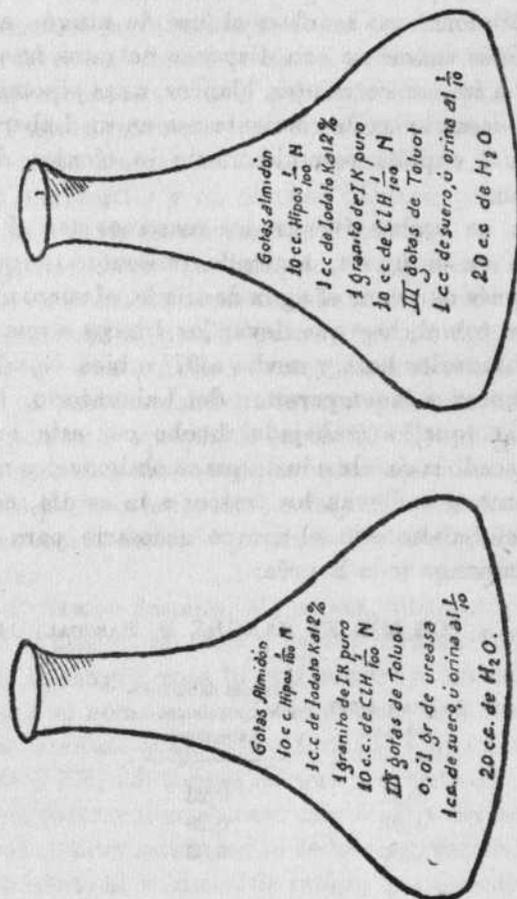


Figura 2.

de la diferencia de alcalinidad del líquido en ambos frascos con la solución centinormal de yodo; la cual se dejará caer gota a gota con una microbureta hasta que el líquido tome color azul. La cantidad de centímetros cúbicos y décimas

de c. c. gastados en el frasco que no se ha puesto ureasa, se resta de la cantidad gastada para el frasco que la contiene, y la diferencia multiplicada por 0'3 será la cantidad de uréa expresada en miligramos que hay en un c. c. de sangre u orina. Esta diferencia corresponde al carbonato amónico producido por la uréa a favor de la ureasa.

Este proceder ha sido muy aceptado, sobre todo, entre los urólogos, si bien requiere la preparación de un buen número de reactivos que para la práctica ordinaria de Clínica vienen a complicarla, siendo muy útil, en cambio, en los Laboratorios donde se hacen muchas dosificaciones de uréa, pues permite hacer al mismo tiempo tantas como se quiera, ventaja ésta que no reúne ningún otro método. Por esto, nosotros lo aceptamos en un principio, pero con determinadas reservas, y nos hemos detenido en describirle rápidamente; entre nuestros urólogos S. PASCUAL, ha experimentado mucho el método y le recomienda, ya que los resultados que ha obtenido (1920) le permiten pronunciarse en favor de él, máxime cuando se trata de hacer muchas dosificaciones. Pero, según hemos dejado señalado más adelante, las modernas teorías sobre la concentración de hidrogeniones e hidroxiliones, han demostrado que el mantenimiento del valor normal del  $pH$  en una solución sólo se consigue en virtud de sustancias existentes en ella o de mezclas de sustancias adecuadas que se añaden y que se conocen con el nombre de «reguladores» (Puffer de los alemanes). Además, como en este procedimiento lo que se realiza principalmente es una fermentación, hay que tener en cuenta «que en el estudio de las fermentaciones este factor ( $pH$ ) es de tanta consideración como el de la temperatura, hasta el extremo de que los estudios sobre cinética de las fermentaciones realizados antes de conocerse la importancia de este factor, ha sido necesario re-  
visarlos» (SUSAETA) (24).

Recientemente FEARON ha estudiado la acción de la ureasa considerando a la uréa constituida con arreglo a la fórmula cíclica de WERNER.

3.º En este tercer grupo se pueden colocar los diversos procedimientos que realizan la descomposición de la uréa por diferentes medios que no tienen nada de común. Los principales son:

*Método de FOSSE al xanthydrol.*—En 1907 FOSSE (4) presentó este procedimiento que se funda en la propiedad del xanthydrol de unirse a la uréa en el seno del alcohol y del ácido acético y formar la disanthyluréa, cuerpo insoluble y de cuyo peso se deduce la cantidad de uréa después de una operación aritmética. Es un método preciso pero muy complicado y difícil, habiéndose usado mucho en Francia donde CHABANIER ha sido uno de los principales partidarios debido a que según ha demostrado el mismo FOSSE y después HUGONNENF y MOREL, los distintos compuestos nitrogenados del organismo (a úrico, creatina, etc.), o los que suministra la hidrólisis de los protéicos (glicocola, alanina, tiroxina), no les precipita el xanthydrol en medio alcohólico, dosificándose, por lo tanto, única y exclusivamente el N amoniacal.

*Método de FOLIN.*—Se funda en el hecho de que la uréa se descompone en  $\text{NH}_3$  y ácido carbónico si se hierve con cloruro de magnesio en presencia del  $\text{ClH}$ . El amoníaco así formado se determina destilándolo y recogiéndolo en solución ácida valorada. FOLIN dice que con su método ninguno de los componentes nitrogenados de la orina produce amoníaco y, por lo tanto, no pueden ser causa de error.

*Método de SCHONDRORFF.*—Al precipitar la orina con ácido fosfotungstánico que contenga  $\text{ClH}$ , todos los componentes nitrogenados se precipitan mientras que la uréa permanece disuelta. En el líquido filtrado se practica la hidrólisis de la uréa calentándola con ácido fosfórico. El fosfato amónico que se forma se le descompone por medio de la lejía de sosa y el amoníaco que queda en libertad es el que se determinaba volumétricamente.

Todos estos métodos (excepto el del xanthydrol), juntamente con los de MORNER-SJOQUIST, DESGREZ-FENILLÉE, GRIN-

GAUT y GUERIN, etc., son de un valor muy contradictorio y técnica complicada por lo que se les ha ido abandonando.

Para terminar con los métodos de dosificación uréica, diremos que se ha querido calcular la cantidad que podría existir en las orinas deduciéndolo de su peso específico, pues siendo la uréa el elemento de la orina que más contribuye a darle su densidad, se ha calculado que, aproximadamente, las orinas desprovistas de azúcar y con una densidad de 1,014, la cantidad de uréa sería de 1 por 100; cuando es de 1,014 a 1,020, 1,5 por 100; de 1,020 a 1,024, 2 a 2,5 por 100, y de 1,024 a 1,028, 3 por 100.

Esto, como se ve, no es más que un procedimiento empírico, puesto que si bien la uréa es el principal mantenedor de la densidad urinaria, en muchas son otros cuerpos muy distintos los responsables de esta densidad (albúmina, glucosa, cloruros, etc.)

También se dosifica la uréa hidrolizando las soluciones sometidas al autoclave a 3-5 atmósferas.

## MÉTODO EMPLEADO EN NUESTRAS DETERMINACIONES

Como hemos dicho antes, para la elección del método que habríamos de seguir nos ha servido de guía un repaso detenido de estos tres grupos de procedimientos. Primeramente nos inclinamos a emplear el método de la ureasa por yodimetría que, según queda dicho, ha estado muy en boga, no sólo por su exactitud, sino también por su sencillez, una vez preparados los reactivos necesarios; pero llevado a la práctica, pues habíamos preparado en el Laboratorio de Hidrología Médica todos los reactivos, y a pesar de los resultados tan satisfactorios que obteníamos haciendo valoraciones sobre soluciones tituladas de uréa, nos dimos cuenta inmediatamente de los errores a que está expuesto, no por defectos de técnica, que no puede ser más sencilla, sino por lo difícil que es tener siempre a mano soluciones cuya concentración de hidrogeniones e hidroxiliones sea constante en todos los momentos. Además esta misma cuestión del *pH* afecta grandemente al fermento en sí, por lo que podemos deducir la poca confianza que se puede tener de este método cuyos elementos vienen a constituir la principal base de error.

Por otra parte, a este método se le ha asignado una gran ventaja por la pequeña cantidad de sangre que se necesita extraer (5 — 6 c. c. cada vez) (S. PASCUAL, 14); mas, sin embargo, hay que tener en cuenta que la reacción final es una reacción colorimétrica muy expuesta a errores de interpretación y que exige el empleo de suero sanguíneo con objeto de no enmascarar los cambios de coloración que se suceden durante el curso de la reacción. El mero hecho de tener que emplear para las dosificaciones suero sanguíneo (2 c. c.), ya supone una extracción de sangre de 5 a 6 c. c., ventaja ésta innegable sobre todo si se compara con las grandes canti-

dades de sangre (20 — 30 c. c.) que se necesitan para los procedimientos clásicos de hipobromito. Pero esta ventaja la reúnen hoy día no sólo los micrométodos (AMBARD, BANG, etcétera), para los que se necesita aún extraer menos sangre, sino también otros procedimientos no microquímicos a base hipobromito, como veremos al describir el usado por nosotros.

Y ante esta abundancia de métodos, todos ellos muy ensalzados y rebatidos, decidimos realizar nuestras experiencias empleando el ureómetro de KOWARSKY, pues después de haber practicado con los principales métodos mencionados (NEVEU, YVON, BINET-THOMPSON, AMBARD y ureasa, principalmente), hemos comprobado que se obtienen con él resultados muy satisfactorios y que en la actualidad cuenta con decididos partidarios, siendo uno de los que más se emplean en la práctica corriente de Clínica y Laboratorio.

Con objeto de ponernos al abrigo del mayor número posible de causas de error, hemos observado estrictamente todas las advertencias que a este objeto son necesario tener en cuenta, cuales son: la eliminación de ácido úrico y uratos por defecación, tratándose de orinas; dosificaciones comparativas con soluciones tituladas de uréa; tablas de corrección de presión y temperatura; renovación de la solución de hipobromito cada tres-cinco días con objeto de que no se altere, etcétera. Además, como las dosificaciones de orina y sangre las hemos hecho con el mismo ureómetro, resulta, pues, que hemos trabajado siempre con las mismas causas de error; factor éste muy de tener en cuenta cuando se trata, como en nuestros casos de hacer valoraciones, que han de ser comparadas entre sí.

## UREÓMETRO DE KOWARSKY

SE compone simplemente de un tubo de vidrio en forma de U de 35 centímetros de longitud y dividido en tres partes desiguales, por medio de dos llaves (fig. 3).

Una, A', situada en el tercio superior de la rama A y otra B' en el tercio inferior de la rama B. La llave A' es de tipo corriente y la B' está orificada en forma de T. El tubo se adelgaza por debajo de la llave A', de tal modo, que esta parte adelgazada no contiene más que un c. c. dividido en centésimas. La parte de esta rama situada por debajo de este adelgazamiento y por encima de la llave, está dividida en c. c. que a su vez lo están en décimas.

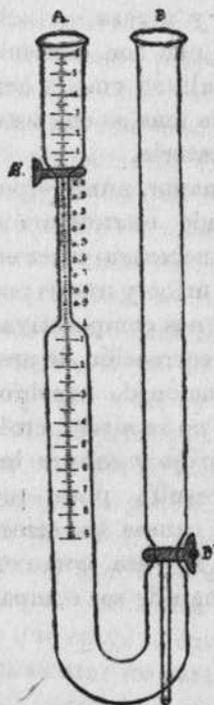


Figura 3

La rama B va sin graduar y a nivel de la llave B' en T lleva fijado un pequeño tubito de desagüe. Merced a unas manipulaciones apropiadas y gracias a la T, es posible hacer comunicar la rama B o la A con el tubo de desagüe y las dos ramas entre sí; esto se logra guiándose de un punto blanco que lleva la manivela de la llave, que es el que indica la disposición de ésta.

El ureómetro va montado en soporte especial que le fija sólidamente.

Los reactivos necesarios para el manejo de este ureómetro son los siguientes: 1.º Solución saturada de  $Cl Na$  y  $S O_4 K_2$  que se prepara calentando un litro de agua destilada con 350 gramos

de  $Cl Na$  y 150 gramos de  $S O_4 K_2$ ; se agita hasta ebullición y se deja enfriar para después decantar. 2.º Solución de hipobromito que se prepara con arreglo a la fórmula de Yvon: 50 gramos de sosa cáustica a 33º; 100 gramos de agua destilada y 5 c. c. de bromo. 3.º Solución de oxalato potásico al 15 por 100, y 4.º Solución de ácido tricloracético al 20 por 100.

Para el análisis de uréa en sangre, procedimos del modo siguiente: Se extraen cuatro o cinco centímetros cúbicos de sangre de la flexura del brazo (con tres hay suficiente) y se echan en un tubo cuyas paredes estén impregnadas de la solución de oxalato al 15 por 100 para evitar la coagulación. Se toman de esta sangre dos y medio c. c. que se mezclan con igual cantidad de ácido tricloracético al 20 por 100 para desalbuminizar y se lleva a la centrífuga. Mientras se centrifuga, se llena el aparato con la solución saturada de cloruro sódico y sulfato potásico, para lo cual se abre la llave  $A'$  y se pone el punto blanco de la llave  $B'$  mirando hacia atrás, o sea, de manera que las dos ramas del tubo comuniquen entre sí; entonces se echa la solución saturada por la rama  $A$  en cantidad suficiente para que el líquido llegue a 2 — 3 c. c. por encima de la llave  $A'$ ; el aire que queda en la vuelta del tubo se expulsa por medio de un movimiento rápido de la llave en  $T$ .

Una vez el nivel del líquido por encima de la llave  $A'$ , se cierra ésta, se vuelve la llave en  $T$  hacia abajo (punto blanco hacia abajo) y se retira con una pipeta el exceso del líquido que queda por encima de la llave  $A'$  (receptor); de esta manera la rama  $B$ , queda en comunicación con el tubo de desagüe. Una vez el aparato en esta disposición, se saca de la centrífuga la sangre y del líquido centrifugado se pone en el receptor un poco más de 2, 5 c. c. que se harán pasar por un filtro; se contrasta la altura exacta del líquido y se dejarán salir, abriendo la llave  $A'$  lentamente 2,5 c. c. Con una pipeta se aspira el resto del líquido y con agua destilada y otra pipeta, se lava el receptor varias veces. Se ponen en seguida

en el receptor 6 c. c. de hipobromito y se dejan pasar, por la llave, justamente 5 c. c.

Al ponerse en contacto el líquido centrifugado y el hipobromito, empezará el desprendimiento de N y entonces se esperan diez minutos hasta que la gaseificación haya terminado, golpeando levemente para que las burbujas adheridas al vidrio se desprendan. La lectura del resultado se hace de la siguiente manera: Se gira la llave en T hacia atrás, después, lentamente en alto, la solución sale entonces del tubo B por el tubito de desagüe y se deja salir el líquido hasta que esté a la misma altura en las dos ramas. El gas que se desprende se encuentra así bajo presión atmosférica y su cantidad exacta puede comprobarse anotando la temperatura del local y la presión barométrica y buscando en las tablas de corrección el número con el cual es preciso multiplicar la cantidad de gas leída. El resultado da el contenido de uréa por mil. Si no se dispone de barómetro, se multiplica la cantidad de gas encontrada por 2.

El análisis de uréa en orina lo hicimos siguiendo la misma táctica, sólo que diluyendo la orina de dos a cuatro veces según su densidad; dos veces para densidades hasta 1'010; tres hasta 1'020, y cuatro veces para cifras más elevadas.

El resultado se multiplica por la cifra de dilución.

## LAS AGUAS MINERALES ENSAYADAS

Por razones de índole experimental y considerando de antemano que el metabolismo de la uréa sólo podría ser modificado por determinadas aguas, las que por sus propiedades físico-químicas gozan, por decirlo así, de «cierta electividad específica» (PINILLA) sobre el organismo, eligiendo vías predilectas de eliminación y aparatos determinados donde actuar (16), hemos decidido estudiar prácticamente el *grupo de las aguas alcalinas*, eligiendo a la vez, para las experiencias un agua tipo de cada variedad donde los elementos que caracterizan a este grupo estuviesen más típicamente representados.

Al mismo tiempo, ha sido nuestro propósito hacer, dentro de este grupo de aguas, el estudio de las que más frecuentemente se usan en la práctica ordinaria hidrológica.

Constituyen el grupo de las aguas alcalinas aquellas en que el oxidrilo (O H) predomina actual o potencialmente, pues aunque también están comprendidas dentro de este grupo las aguas ácido-carbónicas, en las que el elemento primordial es el  $\text{CO}_2$ , éste se elimina rápidamente quedando el agua con predominio hidroxiliónico.

Ocurre con estas aguas—según dice el doctor PINILLA—el hecho paradójico de mostrarse ácidas ante los reactivos indicadores, debiéndose esto a la naturaleza del indicador y a que van acompañadas de  $\text{CO}_3\text{H}_2$ ; pero la reacción ácida que dan es una reacción actual, la potencial, la que van a dar en el organismo es francamente alcalina por el predominio de los

oxidrilos libres que acompañan, antes enmascarados por los hidrogeniones existentes.

Atendiendo a los elementos que las constituyen se dividen en las cuatro variedades siguientes (17):

- 1.º Acídulo-carbónicas bicarbonatadas.
- 2.º Bicarbonatado-sódicas.
- 3.º Bicarbonatado-cálcicas o alcalino-térreas.
- 4.º Sulfatado-cálcicas o sulfatado térreas.

Y dentro de la gran riqueza que tenemos en España de todas estas variedades, nosotros, según hemos dicho antes, decidimos experimentar desde el punto de vista que tenemos trazado, las aguas de Cabreiroa, Mondáriz, Sobrón y Corconte, que corresponden, respectivamente, a cada una de las cuatro variedades mencionadas.

Las principales características de estas aguas son las siguientes:

*Cabreiroa.*—Agua hipotermal, caracterizada, sobre todo, por la gran cantidad de  $\text{CO}_2$  que contiene y la no menor abundancia de bicarbonatos. Es un agua muy gaseosa.

*Mondáriz.*—También hipotermal; se conserva muy fácilmente, es menos gaseosa y tiene una gran alcalinidad potencial, con predominio de carbonatos alcalinos sobre los térreos. Es fácilmente ionizable.

*Sobrón.*—Hipotermal. Anunciaba como bicarbonatado-sódica es, sin embargo, bicarbonatado-cálcica.

*Corconte.*—Está caracterizada sobre todo por el predominio de iones sodio que contiene.

Todas ellas tienen un punto crioscópico más bajo que el de la sangre, resultando de esto que su absorción se verifica en seguida, a los pocos momentos de la ingestión, hasta el extremo de que se conocen casos de eliminación muy rápida y correspondiente con la cantidad ingerida.

Tenemos, pues, dentro de las aguas alcalinas dos grupos

en los cuales el ion-calcio predomina de una manera bien marcada.

Ahora bien, a las aguas minerales en general, se les ha asignado un cierto poder diurético. A este respecto el doctor BOBO DIEZ, dice que no se debe hacer de la diuresis de las aguas un sustantivo que caracterice una propiedad determinada y distintas de las de otras, pues todas las aguas minerales por uno u otro concepto (componentes químicos, condiciones físicas coadyuvantes de las aguas o del sujeto), son diuréticas (2).

Y según se ha demostrado en el Laboratorio de Hidrología Médica, practicando la prueba de STRAUSS con el agua de Corconte, dentro de las aguas alcalinas las que poseen en mayor abundancia iones-calcio, «amigos del riñón», están dotadas de un mayor poder diurético debido, probablemente, a que combinándose estas aguas en el tubo digestivo con los ácidos, principalmente el fosfórico, restan acidez a la orina provocando además una mayor acción excito-motora sobre la fibra muscular.

Pero en toda diuresis lo importante es, precisamente, la eliminación de sólidos, pues la diuresis líquida no tiene gran importancia.

Esta diuresis sólida se consigue muy bien con las aguas alcalinas-cálcicas, según han demostrado los experimentos de VIOLLE en Francia, y dentro de las cálcicas, las bicarbonatadas más que las sulfatadas son, al parecer, del doctor PRINILLA, las que mejor cumplen este importante papel.

Sea que fije el calcio al ácido fosfórico en los intestinos, sustrayéndolo al riñón, sea modificando las cifras de ácido úrico, pues es menos activo el fermento uricocólfico cuanto más ácido el medio humoral, el hecho es que las aguas alcalinas y en particular las cálcicas y más todavía las bicarbonatadas-cálcicas aumentan, no sólo la diuresis líquida, sino la de los sólidos, la cifra de elementos químicos o residuo global de la orina.

Respecto a su acción sobre el plasma sanguíneo no hay

duda de que proporcionando las aguas alcalinas oxidrilos en abundancia y cationes fácilmente asimilables, contribuyen en gran manera a mantener constante el equilibrio ácido-base y la concentración de hidrogeniones en el medio interno.

Además, está hoy día comprobado que las aguas alcalinas activan los procesos de la nutrición.

Teniendo en cuenta estas propiedades de las aguas que estudiamos y siempre presente que «las aguas minerales no son antidiatésicas, ni anti-uréticas, ni anti-nada, sino modificadoras del consensum general actuando sobre el total organismo» (PINILLA 15), veamos los casos estudiados, recordando lo que al comienzo de este trabajo decíamos: los sujetos sometidos a experimentación procedentes en su mayor parte de las salas del doctor GIMÉNEZ-DÍAZ estuvieron durante todo el tiempo de las observaciones con un régimen de alimentación constante, habiéndoseles suprimido los medicamentos que tomaban. Las tomas de aguas las hicieron espaciadamente en la cantidad de un litro diario.

## CASOS PRÁCTICOS

## CASO NUM. 1.—P. P., 19 AÑOS

## AGUA DE CABREIROA

## UREA EN SANGRE

## UREA EN ORINA

|                             |              |                         |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'18 gramos. | 18'20 gramos por litro. |
| A los cuatro días.....      | 0'18 id.     | 18'60 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'16 id.     | 20'40 id. por id.       |

Es de advertir que este enfermo, por una afección gástrica, seguía un régimen alimenticio, aunque constante; pobre en albuminoides.

## CASO NUM. 2.—F. G., 25 AÑOS

## AGUA DE CABREIROA

## UREA EN SANGRE

## UREA EN ORINA

|                             |              |                         |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'34 gramos. | 29'40 gramos por litro. |
| A los cuatro días.....      | 0'30 id.     | 28'80 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'28 id.     | 32'40 id. por id.       |

## CASO NUM. 3.—B. V., 20 AÑOS

## AGUA DE CABREIROA

## UREA EN SANGRE

## UREA EN ORINA

|                             |              |                         |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'22 gramos. | 22'28 gramos por litro. |
| A los cuatro días.....      | 0'20 id.     | 24'00 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'20 id.     | 24'60 id. por id.       |

## CASO NUM. 4.—V. R., 52 AÑOS

## AGUA DE MONDARIZ

## UREA EN SANGRE

## UREA EN ORINA

|                             |              |                         |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'32 gramos. | 11'40 gramos por litro. |
| A los cuatro días.....      | 0'26 id.     | 13'20 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'20 id.     | 15'00 id. por id.       |

## CASO NUM. 5.—E. L., 19 AÑOS

## AGUA DE MONDARIZ

|                             | UREA EN SANGRE | UREA EN ORINA           |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'80 gramos.   | 13'80 gramos por 1.000. |
| A los cuatro días.....      | 0'28 id.       | 14'40 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'20 id.       | 18'60 id. por id.       |

## CASO NUM. 6.—F. B., 25 AÑOS

## AGUA DE MONDARIZ

|                             | UREA EN SANGRE | UREA EN ORINA           |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'36 gramos.   | 28'80 gramos por 1.000. |
| A los cuatro días.....      | 0'82 id.       | 29'40 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'30 id.       | 30'60 id. por id.       |

## CASO NUM. 7.—B. G., 65 AÑOS

## AGUA DE SOBRON

|                             | UREA EN SANGRE | UREA EN ORINA           |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'36 gramos.   | 27'60 gramos por 1.000. |
| A los cuatro días.....      | 0'28 id.       | 31'20 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'10 id.       | 34'80 id. por id.       |

## CASO NUM. 8.—V. P., 32 AÑOS (ENFERMO RENAL)

## AGUA DE SOBRON

|                             | UREA EN SANGRE | UREA EN ORINA           |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 1'02 gramos.   | 12'00 gramos por 1.000. |
| A los cuatro días.....      | 0'76 id.       | 11'40 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'68 id.       | 10'80 id. por id.       |

## CASO NUM. 9.—J. M., 35 AÑOS (ENFERMA RENAL)

## AGUA DE SOBRON

|                             | UREA EN SANGRE | UREA EN ORINA           |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 1'68 gramos.   | 12'60 gramos por 1.000. |
| A los cuatro días.....      | 0'82 id.       | 16'80 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'80 id.       | 21'60 id. por id.       |

## CASO NUM. 10.—X. X., 32 AÑOS

## AGUA DE CORCONTE

## UREA EN SANGRE

## UREA EN ORINA

|                             |              |                         |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'26 gramos. | 21'60 gramos por litro. |
| A los cuatro días.....      | 0'20 id.     | 23'40 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'16 id.     | 28'20 id. por id.       |

## CASO NUM. 11.—F. S., 24 AÑOS

## AGUA DE CORCONTE

## UREA EN SANGRE

## UREA EN ORINA

|                             |              |                         |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'28 gramos. | 30'60 gramos por litro. |
| A los cuatro días.....      | 0'26 id.     | 32'40 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'20 id.     | 35'40 id. por id.       |

## CASO NUM: 12.—F. T., 25 AÑOS

## AGUA DE CORCONTE

## UREA EN SANGRE

## UREA EN ORINA

|                             |              |                         |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| Antes de tomar el agua..... | 0'32 gramos. | 31'80 gramos por 1.000. |
| A los cuatro días.....      | 0'26 id.     | 32'40 id. por id.       |
| A los ocho días.....        | 0'18 id.     | 35'40 id. por id.       |

En la totalidad de los casos observados pudimos observar durante todo el tiempo de las experiencias un aumento en la cantidad de orina excretada, pues siendo la cantidad de agua ingerida de un litro, la eliminación alcanzó siempre cifras superiores; término medio 1'300 — 1'500 c. c. Y en los dos casos de uréa alta en sangre, casos octavo y noveno, según las gráficas que se llevaban en la Clínica, la diuresis alcanzó cifras hasta de 2.000 — 2.200 c. c.

También hicimos, con objeto de ver si persistía la acción de las aguas minerales, algunas dosificaciones de uréa en sangre y orina, una vez terminado el tratamiento, encontrando, tanto en los casos patológicos de cifra de uréa alta como en los fisiológicos de uréa normal, que la uréa volvía a su

primitivo estado, deduciendo de esto que la acción de las aguas es como la de la inmensa mayoría de los medicamentos, transitoria pero eficaz.

Hemos visto, pues, las variaciones que en las cifras de uréa en orina y sangre se determina por la ingestión regular de aguas alcalinas en individuos normales y afectos de retención uréica. Y que el sentido general de la reacción es una baja de su tasa en sangre, aumento en orina (salvo el caso número 8) a la par que un mayor volumen total de la orina emitida.

¿Cómo explicar esto?

El hecho de la disminución de la cifra de uréa en sangre puede ser debido evidentemente a sólo dos mecanismos: o a que se produce en menor cantidad, o a que, permaneciendo igual la intensidad de la ureogénesis, la uréa—sea por la razón que fuere—abandone más ampliamente el medio sanguíneo por sus vías naturales de excreción.

Uno y otro mecanismo—y máxime los dos conjuntamente—permitirían explicarnos de una manera general, teórica por decirlo así, los resultados obtenidos en nuestra experimentación.

Ahora bien, ¿tenemos nosotros motivos para pensar que las aguas alcalinas ensayadas modifiquen el metabolismo nitrogenado en el sentido de determinar un déficit en la formación de la uréa, una acción frenadora, impediendo de la ureogénesis?

Ciertamente que no. Al contrario. Las investigaciones experimentales de LABBE y VIOLLE (8), verificadas con objeto de averiguar la influencia de las aguas minerales diuréticas, en cuyo grupo están las que estudiamos, sobre el metabolismo nitrogenado en general y especialmente sobre su producto terminal más interesante, la uréa, han permitido concluir a dichos autores que esta categoría de aguas ofrecerían una muy notable acción electiva sobre la célula hepática sobre-

activándola en su capacidad funcional, de manera que por este medio mejoraría el metabolismo de las proteínas, al determinar la transformación en uréa de una mayor cantidad del N total revelable en el aumento constante del cociente nitrogenado de la orina que comprobaron durante toda la experiencia. En una palabra, que las aguas minerales excitarían la ureogénesis.

Podemos presumir, del resultado de estos trabajos, que no es a una disminución de la uréa producida a lo que es lícito atribuir la baja en sangre registrada en nuestros casos.

Quédanos, por tanto, el otro mecanismo, es decir, el aumento de la excreción de la uréa, único camino para intentar encauzar una explicación de los resultados observados.

Siendo una noción bien establecida que la única vía prácticamente importante en la eliminación de esta substancia es la renal, a ella dirigimos preferentemente nuestras investigaciones con la esperanza de sorprender, entre las modificaciones que ofreciera la tasa de uréa en la orina y las que correlativamente ofreciera la sangre, relaciones que nos orientaran en la comprensión de las influencias que las aguas alcalinas producen sobre el metabolismo uréico.

Y en efecto, el aumento de uréa hallado en la orina, aumento proporcional pero no matemático a la disminución que simultáneamente aparecía en sangre, nos hizo ver que, precisamente, este era el papel que entraba en juego y al que era lógico achacar los efectos presentados más arriba.

Pero esta conclusión no nos satisfizo enteramente para con ella sólo dar fin a nuestro modesto trabajo.

Admitido en razón de nuestros experimentos que las aguas alcalinas disminuían la cantidad de uréa sanguínea, tanto en los estados fisiológicos como en enfermos de uréa sanguínea alta, produciendo una mayor eliminación renal de esta substancia, la intuición de los numerosos problemas que subsiguientemente se ofrecían a nuestra curiosidad, el interés y atracción natural que ejercen en el espíritu las cuestiones abstrusas y controvertidas, nos llevó en espontáneo im-

pulso a asomarnos, siquiera fuese muy de lejos y muy someramente—como sólo era posible a nuestra limitación— a los oscuros dominios, tenazmente explorados pero desgraciadamente aún llenos de sombras, en los que se mueven por una parte la célula renal y su específica actividad y de otro lado los factores extrarrenales de la diuresis en general, acuosa y sólida, entre los que podemos incluir circunstancialmente en este momento la acción de las aguas alcalinas en relación con esta interesantísima función depuradora del organismo.

ACCIÓN DE LAS AGUAS ALCALINAS  
SOBRE EL METABOLISMO DE LA UREA

**D**ESDE antiguo se observó ya en los enfermos de los balnearios un aumento en la excreción de uréa, dando lugar este hecho a una serie de discusiones sobre si era debido al régimen del balneario (medio ambiente, género de vida, condiciones bromatológicas, etc.), o si se podría achacar a la medicación hidrológica propiamente dicha.

Nuestras experiencias ponen de manifiesto esta debatida cuestión, pues demuestran cómo esta mayor eliminación uréica es debida, única y exclusivamente a la ingestión de agua, en este caso alcalinas, ya que los individuos observados no estaban influenciados por ninguna otra clase de medicaciones ni condición alguna que pudiera poner en duda los resultados.

BARTELS, empleando los baños de vapor, había señalado una abundante excreción de uréa y NAUNYU, ECHLEICH y GODLENSCHY con los baños a 39 — 40° c., baños romanos y rusos y duchas calientes, encontraron un aumento en la excreción de uréa, de N total y de ácido úrico (26).

Sobre las reservas, los experimentos y las investigaciones de ROBIN, QUINQUAUD, RICHTER, VIÑAJ, etc., realizados sobre hombres, han demostrado, sin posible contradicción, como a continuación de las operaciones hídricas frías, se obtiene un aumento del N total, del ácido úrico, de la uréa y de los fosfatos, haciendo resaltar la notable influencia de las prácticas hídricas sobre las acticidades del metabolismo orgánico (26).

Veamos ahora de qué manera se pueden explicar los resultados de nuestras investigaciones.

Los factores de la diuresis se pueden agrupar en dos ca-

tegorías: renales (dependientes del fisiologismo renal), y extrarrenales, múltiples y variadísimos, pero entre los que podemos entresacar los circulatorios—hidráulicos por decirlo así—, y los humorales, determinados por las oscilaciones que entre ciertos límites ofrecen los distintos equilibrios que automáticamente se han establecido para conservar constante el medio interno, condición esencial a la vida celular. Tales son: el equilibrio osmótico, ácido-básico, lipocítico y mineromineral.

Todos estos factores actúan conjunta y simultáneamente para dar como resultado de la integración de sus propios modos de obrar, una diuresis líquida y sólida suficiente y adecuada a su papel biológico. De forma que fisiológicamente no podrían, en realidad, considerarse separados unos de otros. Sin embargo, cierto es, que, pasando al terreno de lo patológico encontramos datos que nos permiten suponer el transcurso preponderante de algunos de aquellos factores, de donde inducimos recíprocamente que el desequilibrio primario de cualquiera de estos mecanismos, compensados o no en la medida de lo posible por los demás se revelarían, en la diuresis, por un orden de fenómenos siempre en el mismo sentido, siendo lícito sospechar, por tanto, que cada uno de estos variados elementos que intervienen en la excreción de los productos de deshecho, tienen normalmente a su cargo una influencia peculiar en dicha excreción.

De estas consideraciones debemos suponer que los efectos indiscutibles de las aguas alcalinas sobre la secreción uréica, observados en nuestros casos, han de ser atribuidos a su actuación sobre alguno de estos factores de la diuresis.

Sobre el factor renal, fisiológicamente, hay datos ya sancionados acerca de la actividad que, sobre sus funciones, ejercen estas aguas (mejoramiento global de la acción filtrasecretora). FINCK (16) afirma esto respecto a las aguas alcalinas de ion-calcio, y VIOLLE y ADLER (8), demuestran el mejoramiento de la actividad renal comprobando un aumento del  $\text{H N}_3$  urinario—simultáneo al aumento de la uréa—; ac-

ción debida según estos autores a la substracción de ácidos del medio renal.

Sobre este mismo factor renal, en estado patológico las conclusiones ya no son tan contundentes.

Es evidente que los elementos del riñón profundamente modificados, por multitud de procesos, no podrían ser influenciados por una cura hidro-mineral. Sobre los que conservarían su función con oscilaciones próximas al fisiologismo ¿podríamos negar a estas aguas su acción activadora?

Se comprende, pues, que ateniéndonos solamente al factor renal encontraríamos justificado el aumento de la excreción uréica observado en nuestros casos.

Respecto a las modificaciones que estas aguas podrían determinar en los factores extrarrenales antedichos mejorando la diuresis líquida y sólida, observadas en nuestros casos, tenemos, en primer lugar, que en toda crisis poliúrica determinada por la ingestión de una cantidad de agua, sea o no mineral, existe un factor determinante debido al efecto de masa del agua ingerida. El riñón siempre que puede tiende a eliminar el exceso de agua del torrente circulatorio. Sería este fenómeno el clásico «lavado renal» al que se achacaba, indiscutible por otra parte, la excreción sólida.

Pero en nuestros casos este efecto de masa no ofrecen margen a nuestra consideración. La cantidad de líquido ingerido (un litro diario en tomas espaciadas) hace que no podamos pensar que en la diuresis provocada por estas aguas alcalinas este efecto de masa haya podido producirse.

Y por otra parte, considerando inalterado el elemento hidráulico (circulatorio) en el curso de nuestras experiencias, salvo en el caso de una posible acción local vasodilatadora del riñón no bien comprobada, tenemos, pues, que la acción diurética de las aguas alcalinas residiría quizás principalmente, en las modificaciones humorales que éstas producirían; es decir, en un aumento de las oscilaciones a las cuales normalmente están sujetos los equilibrios humorales y, a priori

más especialmente los equilibrios osmóticos, ácido-básico y minero-mineral (VIOLLE).

Y, efectivamente, siguiendo VIOLLE esta orientación comprobó (8) que la acción diurética de las aguas era debido a la hidremia que provocaban, hidremia dentro de los límites fisiológicos, caracterizada por ser ligera, pasajera y de corta duración; haciendo notar que la poliúria provocada por ella, síntoma terminal y más aparente de su efecto, no era precisamente la fase más importante de la diuresis, debiéndose atribuir, por el contrario, estos resultados diuréticos a la hidremia fisiológica primaria por ellas provocada. Por tanto, en esta hidremia primaria está el secreto de su acción diurética en cuanto que en esta fase hidrémica producida las sustancias normal o anormalmente retenidas en el organismo serían atraídas de los tejidos hacia la sangre diluída para ser llevados al riñón que conforme a su mayor o menor integridad funcional las eliminará.

Esta hidremia primaria determinada por las aguas se origina en virtud de las oscilaciones que sus componentes específicos provocan en los equilibrios mencionados.

La demostrada acción de las aguas alcalinas sobre los equilibrios osmótico, ácido-básico y minero-mineral aportando a la sangre oxidrilos y cationes fácilmente disociables, la mencionada activación sobre los procesos nutritivos en general y sobre la formación de uréa en particular, la también comprobada acción excitadora sobre la actividad renal y las consideraciones expuestas en el transcurso de este trabajo nos permiten establecer las siguientes:

## CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> Consideramos a la uréa constituida con arreglo a la fórmula de WERNER, en la cual la agrupación atómica satisface todas las equivalencias químicas y justifica las propiedades no explicables por la fórmula clásica.

2.<sup>a</sup> Asimismo admitimos como más lógico el origen ciánico de la uréa, puesto que por sí solo explica de la manera más simple el modo de formarse este cuerpo en el organismo.

3.<sup>a</sup> Respecto a las dosificaciones de uréa y como quiera que en la clínica corriente es de gran utilidad el empleo de métodos sencillos, rápidos e incluso económicos, recomendamos el ureómetro de KOWARSKY que cumple estas condiciones con sobrada exactitud para dejar satisfechas las necesidades habituales.

4.<sup>a</sup> De la observación atenta de nuestros casos, se reduce que las aguas alcalinas determinan un aumento en la excreción uréica correlativa a una baja de la tasa de uréa sanguínea.

5.<sup>a</sup> Dadas las condiciones en que hemos verificado nuestras investigaciones, podemos dejar sentado que esta mayor excreción de uréa es debido única y exclusivamente a la acción de estas aguas, sin que intervengan otros factores, ya que durante el curso de las investigaciones los sujetos no estaban sometidos a ninguna otra influencia.

6.<sup>a</sup> Demostrada la acción activadora de estas aguas sobre la ureogénesis, la disminución de la uréa sanguínea hemos de atribuirla a un aumento en su eliminación por vía renal.

7.<sup>a</sup> Las aguas alcalinas por su especial composición físico-química tienen una acción electiva sobre el aparato renal al par que son excitantes de la nutrición general.

8.<sup>a</sup> El aumento de la excreción uréica, que ponemos de manifiesto, determinado por la acción de estas aguas, ofrece como mecanismo una actuación simultánea y compleja de éstas sobre los factores generales de la diuresis, y especialmente sobre el factor renal y los factores humorales, alterando los equilibrios que regulan esta función y provocando por esta causa una hidremia primaria que nos explica esta mayor eliminación uréica debido al arrastre hacia la sangre de los productos normal o anormalmente retenidos.

Madrid, Mayo 1929.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.—ARTHUS..... { Physiologie du Foie. («Medicina Ibera» núm. 603).
- 2.—BOBO DIEZ..... { Aguas de diuresis en España. (Comunicación al II Congreso Nacional de Hidrología).
- 3.—CASARES..... { Análisis químico.
- 4.—FOSSE..... { Origine et distribution de l'urée dans la nature. («Annales de l'Institut Pasteur». XXX. Octubre, Noviembre y Diciembre. 1926).
- 5.—GERARD (E.)..... { Traite des urines. L'análisis des urines.
- 6.—GLEYS..... { Fisiología humana.
- 7.—HÖBER..... { Fisiología humana.
- 8.—LABBE ET VIOLLE..... { Metabolisme de l'eau.
- 9.—LAMBLING..... { Precis de biochimie.
- 10.—LICHWITZ.. { Enfermedades del riñón.
- 11.—MAESTRE IBAÑEZ..... { Valoración de la uréa en la sangre. («La Farmacia Moderna». 15-XI-1915).
- 12.—MAESTRE IBAÑEZ..... { 30 lecciones de análisis químico, 2.<sup>a</sup> edición.
- 13.—MEYER Y LENHARTZ..... { Análisis clínicos.
- 14.—PASCUAL (S.)..... { La constante de HAMBARD y su valor clínico.
- 15.—PINILLA..... { La presión arterial en Hidrología. («Los Progresos de la Clínica», tomo XXV n.º 133. Junio 1923).
- 16.— » { Hidrología Médica (1925).
- 17.— » { Medicaciones Hidrológicas (1920).
- 18.—RONDONI..... { Bioquímica (1928).
- 19.—ROCASOLANO..... { Bioquímica (1928).
- 20.—SAHLI..... { Métodos de exploración clínica, tomo II.
- 21.—STARLING..... { Fisiología humana, tomo II.
- 22.—SANCHEZ RIVERA..... { Análisis de la orina.

- 23.—SERGEN, RIVADEAU ET BA- } Diagnostic de Laboratoire.  
NONNEIX..... }  
24.—SUSAETA (J. M.)..... } Coloides y fermentos.  
25.—VAN SLYKEN ET G. CULLEN. } Journal of biologie Chem. (Volu-  
lumen XIX, p. 217).  
26.—VINAJ (A.)... } Hidroterapia. Terapéutica física  
Wassermann, tomo I, 1928.

## INDICE

|   | <u>Páginas</u> |
|---|----------------|
| I.—Preámbulo.....   | 9              |
| II.—Química de la uréa.....   | 13             |
| III.—Estado natural y propiedades de la uréa.....   | 17             |
| IV.—Papel que desempeña la uréa.....  | 19             |
| V.—Ureogénesis.—Teorías sobre el origen y formación de<br>la uréa.....                      | 21             |
| Teorías de Schmiedeberg y de Schmiedeberg-<br>Drechsel.....                                 | 23             |
| Teoría de Hofmeister.....   | 27             |
| Teoría de Werner.....   | 29             |
| Producción de uréa a expensas del ácido úrico y de<br>las bases xándicas y pirimídicas..... | 32             |
| VI.—Dosificación de la uréa.....  | 34             |
| VII.—Método empleado en nuestras determinaciones.....                                       | 42             |
| VIII.—Ureómetro de Koawrsky.....  | 44             |
| IX.—Las aguas minerales ensayadas.....  | 47             |
| X.—Casos prácticos.....   | 51             |
| XI.—Acción de las aguas alcalinas sobre el metabolismo<br>de la uréa.....                   | 57             |
| XII.—Conclusiones.....  | 61             |
| XIII.—Bibliografía.....   | 64             |









**V**ERIFICADO el grado de doctor el día 19 de Junio de 1929, fué calificada esta tesis con la nota de SOBRESALIENTE, habiendo sido juzgada por el tribunal compuesto de los siguientes profesores:

PRESIDENTE

*Don Hipólito R. Pinilla*

SECRETARIO

*Señorita Antonia Martínez Casado*

VOCAL

*Don Leonardo de la Peña.*

*Don Darío Fernández Iruegas*

*Don Juan C. Mañes*

