

## Ensayos acerca de la activación oxidativa por la vitamina B y su posible medición por la valoración del oxígeno ausente urinario

POR

JAIME PI-SUÑER BAYO y MONTSERRAT FARRÁN

Ampliamente demostrada la activación de las oxidaciones por la presencia de la vitamina hidrosoluble (factor B), ha sido nuestro propósito llegar a una nueva demostración de esta acción, por un mecanismo lógico y una técnica que hasta ahora no se habían aplicado a este problema. Por otra parte, el problema de las disoxidaciones, tan sugestivo y tan amplio, tiene posiblemente un gran porvenir clínico y experimental. No se encuentra en la bibliografía de lengua española — al menos en lo que nosotros conocemos — un resumen, expresión del estado actual de estas cuestiones, de tan alto interés. Y este resumen es lo que nos permitirá encuadrar lógicamente nuestra pequeña labor experimental en estas páginas, más de orientación y planteamiento hipotético de cuestiones muy varias, que de demostración indiscutible de hechos nuevos.

Por estas razones, hemos colocado la parte experimental al final, precedida de un estudio de la acción de la vitamina B sobre las oxidaciones y de un segundo capítulo, que se ocupa del problema de la eliminación del carbono por la respiración, en forma de  $\text{CO}_2$  y por la orina, con distintos cuerpos más o menos oxidados y sus relaciones fisiopatológicas.

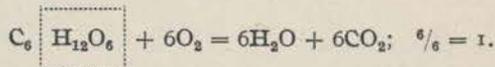
## LA VITAMINA B COMO EXCITANTE DE LAS OXIDACIONES

Los primeros estudios concernientes a la vitamina B, hidrosoluble, se referían en absoluto a su acción antineurítica y a la clínica de la avitaminosis. Son incontables los trabajos publicados sobre estas cuestiones y no es necesario resumirlos ahora.

La farmacología de la vitamina B ha ampliado sus observaciones en los últimos años, y hacia su acción sobre las oxidaciones orgánicas vamos a dirigir estas notas. Ha adquirido tal importancia esta acción, que se separa ya claramente un factor antineurítico y un factor de crecimiento (factor de crecimiento que puede estar muy bien en relación con estos cambios en las oxidaciones) y más recientemente se intenta separar en absoluto de estos dos factores un factor oxidativo. Propiedades físicas y químicas, desigualdad de su repartición en la naturaleza, diferentes acciones, etc., abonan estas distinciones. Un buen resumen sobre esta cuestión se encuentra en el libro de Randoin y Simonnet (1), a que habremos de referirnos otras veces.

Entre los trabajos de los clínicos citaremos solamente los de Walshe (2), que pueden considerarse como un paso entre los estudios sobre beri-beri y las cuestiones que nos ocupan. Afirma — afirmación por otra parte ya clásica en su primer aserto — que el beri-beri reconoce un origen tóxico, probablemente por alteraciones metabólicas, y que la vitamina B actúa sobre la neuritis indirectamente, desintoxicando el organismo, con una acción regularizadora del dismetabolismo, y compara acertadamente el beri-beri a las formas nerviosas de uremia, evolucionando lentamente.

La forma de perfecta oxidación del carbono la constituye el  $\text{CO}_2$ . La relación entre el  $\text{CO}_2$  eliminado y el oxígeno absorbido (cociente respiratorio) nos podrá dar una idea sobre el estado general de las oxidaciones. Con una dieta compuesta solamente de hidratos de carbono, el cociente respiratorio normal sería igual a la unidad, ya que cada molécula lleva oxígeno suficiente para convertir en agua su hidrógeno y necesita tomar del aire solamente el necesario para oxidar el carbono.



Pero los glúcidos constituyen el único grupo de alimentos, eliminables teóricamente en su desasimilación, totalmente por la respiración.

Prótidos y lípidos requieren para su combustión más oxígeno que  $\text{CO}_2$  eliminan, ya que han de oxidar, también, otras sustancias que eliminan por la orina. Por esto, en el hombre sometido a una dieta mixta el cociente respiratorio puede considerarse como normal entre 0'88 y 0'92.

En los animales alimentados con dietas pobres en vitamina B, el cociente respiratorio desciende hasta valores alrededor de 0'70 o más bajos (Abderhalden (3 y 4), Okada (5), etc.). Ramoino ha encontrado cocientes respiratorios hasta 0'44, que suben rápidamente por la administración de vitamina B (6).

Pero el cociente respiratorio puede disminuir por dos mecanismos: disminución de la producción de  $\text{CO}_2$  o aumento en el consumo de oxígeno.

Trabajos de Groebels (7 y 8), Asada (9) y especialmente de Bickel (10), que tan claro ha visto en estas cuestiones, demuestran que el consumo de oxígeno permanece prácticamente invariable o sus cambios son inconstantes.

En cambio, constantemente todos los investigadores han observado una disminución en la producción de  $\text{CO}_2$ . Citemos solamente a Abderhalden (3 y 4), Bickel (11, 12 y 13), Anderson y Kulp (14), Bickel y Collazo (15).

Esta disminución del cociente respiratorio con disminución de la producción de  $\text{CO}_2$ , indica que escapan moléculas de carbono mal oxidadas, que no tienen otra vía de eliminación que la orina. El carbono eliminado en conjunto es probablemente el mismo, pero los sumandos son distintos, aumentando el carbono urinario (disoxidado) en la cantidad que disminuye el respiratorio (bien oxidado). Hacia una nueva confirmación de esta hipótesis está orientado nuestro trabajo.

Confirman estas ideas la disminución de producción de calor, observada por Anderson y Kulp (14), por Farmer y Redenbaugh (16), por muchos otros. A mayor oxidación, corresponde siempre mayor desprendimiento de calor, y el hecho de que las sustancias no lleguen a su oxidación final quedándose en fases intermedias, con menor desprendimiento energético, explica esta disminución en la producción del calor.

Y una nueva confirmación son todavía las investigaciones de Shinoda (17) acerca del aumento del cociente urinario C/N en los animales en régimen de carencia de vitamina B. Como la influencia de la vitamina B sobre el metabolismo de los prótidos es escasa, resulta que el nitrógeno eliminado es prácticamente el mismo, y el cociente C/N aumenta en relación al cociente normal, por aumento del carbono eliminado por la orina, una consecuencia más de esta disoxidación que hace disminuir la cantidad de carbono eliminada por la respiración.

Muchas otras citas podríamos aportar para confirmar estos hechos.

No se trata de agotar la bibliografía, sino solamente de precisar unos puntos que sirvan de base a nuestra tesis y justifiquen nuestra serie experimental, desgraciadamente incompleta por premura del tiempo. Pueden encontrarse, además, multitud de trabajos que estudian el problema de la disoxidación por falta de vitamina B desde otros puntos de vista. Así Ahlgren (18) se ha ocupado de la respiración de los tejidos; muchos otros autores del metabolismo proteico y de los lípidos. Resúmenes y bibliografía se encontrarán fácilmente en las obras de Funk (18), Randoín y Simonnet (1), en el excelente artículo de Mc Collum (19), reproducción de su conferencia en la Mayo Foundation en 1924.

Demostrada ya suficientemente la yugulación de las oxidaciones por deficiencia o carencia de vitamina B, vamos a estudiar rápidamente sus posibles consecuencias clínicas.

Según Duchter (20), la falta de vitamina B produce una acumulación de alimentos poco metabolizados por reducción de las oxidaciones, y de ello resultan productos tóxicos que dan lugar a una neuritis secundaria. Muy cercanas estas ideas a las expuestas anteriormente, debidas a los trabajos de Walshe (2). Claramente va dibujándose esta idea de la intoxicación por productos mal metabolizados y la neuritis secundaria. La avitaminosis B sería un caso más de disoxidación, de origen distinto, pero cercano clínicamente a la diabetes, a ciertos casos de magrura esencial, a tipos especiales de desnutrición, posiblemente a algunos tipos de obesidad; el grupo de trastornos metabólicos que Bickel califica de «carbonuria disoxidativa» (21), que Bouchard (22) en 1882 llamaba enfermedades por retardo de la nutrición, que Pi Suñer agrupa de manera provisional en la denominación común de paradiabetes (23 y 24). En la segunda parte de estas notas insistiremos sobre estas ideas de Patología general.

Solamente dos nuevas aportaciones de gran interés : Bickel (12) afirma que en la avitaminosis aumentan considerablemente los productos del metabolismo intermediario, y Karr (25 y 26) dice que la vitamina B aumenta notablemente el apetito en animales de experimentación y en el hombre, mientras que una de las primeras características de la avitaminosis B es la pérdida absoluta del apetito y el enflaquecimiento. ¿No podría estar este enflaquecimiento cerca del enflaquecimiento no hipertiroideo, del enflaquecimiento de causa desconocida que, a partir de Franck y Falta, se trata con éxito por la insulina? En uno y otro caso, aumenta la densidad urinaria, sin variaciones apreciables en la eliminación de cloruros y urea. El aumento de la densidad es a expensas de cuerpos disoxidados, ya conocidos (acetona, ciertos aminoácidos), ya desconocidos. Evidentemente, esta sugestión no tiene más que un valor de hipótesis, pero, ¡son tantos los hechos que ligan estos capítulos de

la Patología, a primera vista absolutamente distantes! Nuevos hechos han de venir seguramente a aclarar estas nociones.

Todos estos trabajos resumidos hasta aquí comprueban la existencia de alteraciones por disoxidación en los casos de carencia de vitamina B. También ha sido comprobada — aunque con mayor dificultad — la condición recíproca, el aumento de las oxidaciones por la administración de vitamina B. Este aumento es tan constante, en observaciones realizadas en buenas condiciones técnicas, que Green ha propuesto aprovechar la acción excitante de la vitamina B sobre las oxidaciones para su valoración farmacológica (27).

Nuestro intento ha sido demostrar también esta activación de las oxidaciones. Más adelante detallaremos la técnica y los resultados. Un inconveniente fundamental se presenta siempre que se trata de producir una hipervitaminosis del grupo B bien controlada; la extrema difusión de la vitamina hidrosoluble, la más común, que hace imposible la supresión de determinado grupo de alimentos para valorar exactamente la que se toma en forma de preparación farmacéutica, ya que deberíamos suprimir prácticamente todos los alimentos. En nuestros casos, hemos dado a los animales y a los sujetos dietas diariamente iguales y compuestas de alimentos muy frescos, con supresión absoluta de la ensalada y la cerveza (dos fuentes copiosas de vitamina B), y, en lo posible, de la verdura y fruta. Para la administración de vitamina B, en forma cómoda, en los días necesarios, hemos utilizado los comprimidos de nateína Llopis. El contenido de vitamina B en la nateína Llopis es suficientemente concentrado para poder obtener con ellas resultados satisfactorios con un régimen alimenticio corriente.

## II

### LAS DOS VÍAS DE ELIMINACIÓN DEL CARBONO

El carbono ingresa en la economía con los tres tipos de alimentos: glúcidos, prótidos y lípidos. El metabolismo del carbono constituye posiblemente la base de la energética vital. El problema del metabolismo intermediario del carbono ha preocupado preferentemente a los investigadores en los últimos lustros, y probablemente se presentan distintas formas de metabolismo intermediario.

Por oxidaciones sucesivas, después de pasos múltiples, el carbono

llega a su oxidación óptima —  $\text{CO}_2$  — y es eliminado por los pulmones. En ningún caso, pero, el carbono es eliminado en su totalidad por esta vía : siempre queda un remanente de carbono urinario, que excepto en el caso de la urea, como veremos más adelante, representa una menor oxidación.

Es por esto que los trabajos sobre la eliminación del carbono son de dos tipos : estudio del cociente respiratorio y estudio de distintos coeficientes de eliminación urinaria, y aún, en los últimos tiempos — Bickel y Kauffmann-Cosla (21) —, de relación entre todos estos factores.

Dejemos a un lado los trabajos que se ocupan de modificaciones del cociente respiratorio : hemos orientado estas notas hacia el estudio de la eliminación del carbono por la orina, y nos separaría de nuestra vía.

El estudio de la eliminación del carbono por la orina ha pasado por distintas fases. Primeramente, la medición simple de la cantidad de este carbono; pero constituye una operación complicada y larga, aun empleando, como se hace actualmente, micrométodos (Dennstedt) (28), y de poca significación fisiológica. Por esta razón, se acudió en seguida al estudio de distintos coeficientes urinarios.

Consideremos los puntos inicial y final de la elaboración urinaria. Se parte de una gruesa molécula, la albúmina, en la que los análisis cuantitativos dan, por 100 gr., 15'63 gr. de nitrógeno y 53'6 de carbono.

La relación de carbono a nitrógeno en la albúmina es, pues, de

$$\frac{53'6}{15'63} = 3'43.$$

Si admitimos que la urea es el único producto nitrogenado que se elimina por la orina, conociendo la composición centesimal de aquélla (46'66 por 100 por nitrógeno, 20 por 100 de carbono), la relación C/N en este caso será:

$$\frac{20}{46'66} = 0'43.$$

Este 0'43 representa, como se verá luego, el más bajo coeficiente C/N que se encuentra en las substancias eliminadas por la orina.

Pero, además de la urea, se eliminan otras moléculas nitrogenadas no tan perfectamente elaboradas. Dice Lambling (29) : «La fórmula química ideal de una buena desasimilación puede traducirse así : el nitrógeno debe llevar consigo en la orina la menor cantidad posible de carbono.»

En 1865 observó Voit que el coeficiente C/N urinario era mucho mayor que el coeficiente 0'43 de la urea (30). Fué la primera obser-

vación relativa a elaboración imperfecta de la molécula urinaria, muy anterior a la visión clínica de Bouchard (1882).

Posteriormente se han publicado observaciones muy numerosas sobre el valor del coeficiente C/N en distintas condiciones normales y patológicas. Scholz (31) encuentra valores entre 0'73 y 0'94. Bouchard (32) acepta como valor medio en circunstancias normales, 0'87. Doule y Lambling (29) hallan valores más bajos, 0'66. Camerer (33), con dietas muy pobres en nitrógeno, valores de 1'1 y 1'2. Por el contrario, Rubner, con alimentación casi exclusivamente proteica, obtiene valores de 0'53 a 0'61. Las mismas cifras halla Mayer (35) en perros alimentados exclusivamente con carne.

Valor parecido a este coeficiente lo tiene el de Rubner, relación entre el contenido calórico urinario y su nitrógeno total, ya que el contenido calórico depende casi exclusivamente de la cantidad de carbono.

Todos ellos han tenido y siguen teniendo gran valor para el estudio de la desasimilación y, en consecuencia, del metabolismo intermediario y de la elaboración renal, pero adolecen de varios defectos, unos de orden técnico, dadas las dificultades que presenta la determinación del carbono o la valoración calorimétrica del residuo urinario; otros, de índole biológica. Muchos factores pueden alterar estos coeficientes, por razones exógenas; otras veces, en cambio, alterándose profundamente las condiciones metabólicas, el cociente no varía, por aumentar simultáneamente en cuantía equivalente, numerador y denominador. Además, los dos coeficientes estudiados, y otros muchos que se han propuesto (Pi Suñer (36), etc.), pueden reemplazarse fácilmente por el valor del oxígeno ausente o vacante de Müller (37), que expondremos luego, mucho más sencillo de determinar, y sobre todo, por el llamado coeficiente de oxidación.

Muchas de las sustancias carbonadas de la orina son todavía mal determinadas. Pregl (38), sumando el carbono y el nitrógeno de las materias encontradas en la orina por un análisis cuidadoso, ha encontrado un valor mucho menor del hallado por análisis elemental directo en la misma orina; es decir, que a más de todas las sustancias nitrogenadas y carbonadas conocidas, parte de estos elementos se elimina en forma de cuerpos todavía desconocidos, y que son pasos del metabolismo intermediario.

A partir de estas nociones, Bickel y Kauffmann-Cossla (21) llegan al concepto de la carbonuria disoxidativa. Prescindiendo de los distintos componentes urinarios, y ocupándonos solamente de sus elementos, veremos que de la relación entre éstos puede deducirse el estado de la desasimilación metabólica. Las relaciones mutuas entre carbono, nitrógeno y oxígeno son suficientes — en absoluta independencia de los

cuerpos complejos que formen — para informarnos del estado de la desasimilación. La desasimilación, en su segunda fase por lo menos, está constituida por una serie de oxidaciones sucesivas, y será tanto más perfecta cuanto más lejos lleguen estas oxidaciones.

La carbonuria disoxidativa no constituye una entidad nosológica bien definida : muchas causas pueden producirla de orígenes muy variados. Indiquemos, entre otras, la permanencia en alturas superiores a 4,000 m. (Zuntz y Loewi) (39); durante el trabajo muscular intenso (Straub) (40), por aumento en la orina del ácido láctico. También se observa la eliminación de ácido láctico por la orina y, consecuentemente, hipercarbonuria en la intoxicación por el óxido de carbono, en las anemias graves y en las cardiopatías que comprometan la hematosis normal (Collazo) (41). En estos casos es frecuente encontrar en la orina ácido diacético, acetona, ácido glucorónico, ácido oxálico, glicocola, leucina, tirosina.

Analicemos estos casos : se trata unas veces de dificultades respiratorias por falta de tensión parcial de oxígeno; en el otro caso, el aire respirado suficiente para mantener las combustiones hasta el fin, o cerca del fin en condiciones de reposo, se hace insuficiente para mantener la actividad excepcionalmente aumentada y quedan los productos a media combustión; en otro, es el óxido de carbono que se combina con la hemoglobina, dificultando la formación de oxihemoglobina que llegue a los tejidos proporcionando el oxígeno necesario para las combustiones; en la anemia es la insuficiencia hemoglobínica que dificulta este aporte, aun contando con oxígeno suficiente en el aire; la circulación defectuosa impidiendo por una parte una hematosis perfecta en los pulmones, y por otra, la llegada de sangre en cantidad suficiente a los tejidos explicaría la carbonuria en las cardiopatías; pero siempre es un obstáculo que en una forma u otra se opone a la perfecta oxidación; todos estos casos de carbonuria, de origen tan diverso a primera vista, obedecen a una causa común : la dificultad de la oxidación, en la llegada de oxígeno a los tejidos o en su aprovechamiento.

Dificultades internas pueden dar lugar, también, a carbonuria. Éste es el caso de la avitaminosis. En la avitaminosis por el arroz descascarillado, en el beri-beri se da el caso de que a pesar de no estar suficientemente perturbada la digestión ni la absorción alimenticia, y siendo la alimentación suficiente desde el doble punto de vista material y calórico, los animales o los enfermos pierden rápidamente de peso, llegando a veces hasta el 50 por 100 de su peso anterior, con desaparición completa de las reservas grasas. Ya hemos hablado antes de los trabajos de Karr (25 y 26) y la posible relación entre esto y la magrura esencial como consecuencia de la disoxidación. Bickel (21 y 23) insiste, también,

en esta analogía y en la posibilidad de tratar estos estados por vitamina B y por insulina con éxito. En la primera parte de estos trabajos nos hemos ocupado de los trastornos en la oxidación por carencia de vitamina B. Insistimos aquí porque esto constituye el nudo de nuestra orientación; orientación sugerida por Pi Suñer en sus lecciones sobre patogenia de la diabetes (43). Pi Suñer y Puche han demostrado, además, la presentación de las reacciones diabéticas primarias, hiperglucemia e hiperlipemia, por yugulación oxidativa, en la intoxicación por el cianuro; uno de nosotros se ocupa, también, actualmente de estas cuestiones en relación con la oxidación tisular (45) y están por publicar todavía, entre lo realizado entre nosotros, las interesantes investigaciones de Puche (46) acerca de las relaciones inmediatas de la glucemia en la asfixia por compresión traqueal y la determinación de las vías nerviosas de su regulación.

Los palomos avitaminósicos eliminan acetona por el aire expirado, y en el contenido de su cloaca se encuentra ácido oxibutírico y diacético. Aumenta, también, el nitrógeno urinario, y esto hace que, a pesar de producirse la disoxidación del carbono, el cociente C/N no sea muy elevado.

La vitamina B, en fin, contiene principios que favorecen la respiración, que han sido llamados genéricamente, y sin entrar en su especificidad química, «Atmungstoffe» por Abderhalden. El balance negativo hidrocarbonado a consecuencia de la falta de estas sustancias favorecedoras de la respiración interna en la avitaminosis B produciendo una mayor eliminación de carbono urinario, ha sido perfectamente establecido por Kauffmann-Cosla (47) y Schimizu (48).

Este carbono disoxidado, urinario, a que nos hemos referido tantas veces y cuyo aumento puede ser consecuencia de diferentes causas, y entre ellas la avitaminosis, procede, por lo general, indiferentemente de prótidos, líquidos y glúcidos.

La importancia fisiológica y patológica de esta noción presenta ahora, finalmente, el problema técnico de la medición de este carbono disoxidado urinario o de un valor equivalente a ello. Los trabajos de Müller (37) nos lo resolverán.

Los componentes elementales de la orina pueden dividirse en dos: electronegativos y electropositivos. Son de los primeros carbono, hidrógeno, azufre; entre los segundos, el oxígeno y el nitrógeno. La forma de oxidación perfecta de los primeros la constituyen los ácidos respectivos (carbónico y sulfúrico) y el agua. En cuanto al nitrógeno, se elimina en forma de amoniaco combinado con el hidrógeno que no haya sido necesario para la formación de agua o ácidos. Sumando por un lado los elementos electropositivos, multiplicados por sus valencias, y por otro, los electronegativos, también multiplicados por sus valencias respectivas, y dividiendo la diferencia entre las dos sumas por 2 (valencias del oxígeno), tendremos el oxígeno vacante para el cuerpo químico estudiado, entendiéndose por oxígeno vacante o mejor oxígeno ausente el que falta en la molécula para llegar a su completa combustión.

Un ejemplo aclarará mejor estas explicaciones. Supongamos el caso de la creatinina :  $C_4H_7N_3O$ .

El carbono y el hidrógeno, multiplicados por sus valencias, darán:

$$\begin{array}{r} C \dots\dots\dots 4 \times 4 = 16 \\ H \dots\dots\dots 7 \times 1 = 7 \\ \text{Siendo la suma de } 16 + 7 = 23 \end{array}$$

De los electronegativos tenemos : 3 átomos de nitrógeno trivalente igual a 9, más 1 átomo de oxígeno divalente igual a 2, la suma nos da 11; restando estos 11 de los 23 obtenidos por los elementos electropositivos obtenemos un valor de 12, que partido por 2 (valencia del oxígeno) resulta igual a 6. 6 átomos de oxígeno son los necesarios para quemar completamente 1 molécula de creatinina.

Vamos a verlo : 4 átomos de carbono requieren para su combustión, en forma de  $CO_2$ , 8 átomos de oxígeno. Tenemos solamente 1 en la molécula; nos faltan 7. Pero el nitrógeno (3 moléculas) para pasar a  $NH_3$  requiere 9 átomos de hidrógeno y tenemos solamente 7 : 1 molécula de agua del medio proporcionará los 2 átomos de hidrógeno que faltan y con el 1 de oxígeno, con el cual los 7 que nos faltaban para convertir el C en  $CO_2$  serán solamente 6 átomos de oxígeno ausente hallado por cálculo.

Si repetimos el cálculo y el razonamiento para la urea  $CH_4N_2O$ , tendremos:

$$\begin{array}{r} C \dots\dots\dots 1 \times 4 = 4 \quad N \dots\dots\dots 2 \times 3 = 6 \\ H \dots\dots\dots 4 \times 1 = 4 \quad O \dots\dots\dots 1 \times 2 = 2 \\ \hline \qquad \qquad \qquad 8 \qquad \qquad \qquad 8 \end{array}$$

Restando 8 menos 8, obtenemos un valor de oxígeno ausente = 0, es decir, que la urea representa el máximo posible de oxidación entre los cuerpos nitrogenados, y si la orina no contuviera otra substancia nitrogenada que ella, la oxidación sería perfecta.

Véamoslo por razonamiento, aunque ya comprobado por el cálculo sea innecesario:

1 átomo de carbono necesita 2 de oxígeno; nos falta, pues, 1 en la molécula, que nos lo dará la molécula de agua, que, además, aportará 2 átomos de hidrógeno necesarios para completar con los 4 que existen en la molécula de urea los 6 necesarios para la conversión de los dos de nitrógeno en amoníaco. Tendremos, pues, que mediante el aporte de 1 molécula de agua la urea se convertirá en agua, anhídrido carbónico y amoníaco sin necesidad de átomo de oxígeno alguno; su oxígeno ausente es igual a 0.

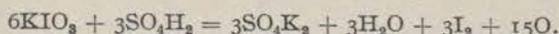
Se confirma una vez más la genial síntesis de Lambing al afirmar (29) que la expresión de la desasimilación perfecta está en que acompañe al nitrógeno la mínima cantidad posible de carbono. En efecto, la urea que representa, como hemos visto, la molécula urinaria más perfectamente elaborada posible, contiene solamente 1 átomo de carbono por 2 de nitrógeno. Compárese con otra cualquiera : ácido úrico (5/4), creatinina (4/3), alantoina (4/4), etc.

La valoración del oxígeno ausente en la orina no puede llevarse a cabo por medio de estos cálculos. En primer lugar requerirían un análisis cuantitativo riguroso de los componentes para determinar luego por cálculo el oxígeno ausente de cada uno de ellos y sumarlos, y aun así ya hemos visto que la suma de los valores correspondientes a los cuerpos nitrogenados y carbonados de la orina da una cantidad de estos elementos inferior de la que se encuentra por análisis elemental.

Se ha llegado fácilmente a un método que valora directamente el oxígeno ausente total de una muestra de orina independientemente de la cantidad de moléculas disoxidadas de cada tipo que se encuentran en ella.

El fundamento de este método (que no es más que una aplicación particular del de Strebiger) (49) para la valoración del contenido en  $O_2$  de las sustancias orgánicas, es el siguiente:

Al hervir una solución de iodato potásico en presencia de ácido sulfúrico, los dos cuerpos reaccionan en forma que puede presumirse aproximadamente esta reacción:



En la orina, como hemos dicho repetidamente, las sustancias orgánicas llevadas al límite de su oxidación formarían anhídrido carbónico y sulfúrico y agua, eliminándose el nitrógeno en forma de amoníaco y no requiriendo por lo tanto oxígeno para su formación. Si se hace hervir una cantidad conocida de iodato en un medio de ácido sulfúrico y orina, se verá que se ha gastado tanto más iodato cuanto más oxígeno sea necesario para la total oxidación de la orina hasta alcanzar los cuerpos citados. La determinación de la cantidad de iodato gastada se verifica fácilmente al terminar, con hiposulfito.

El proceder exacto recomendado por Müller — y practicado por nosotros con toda facilidad y sin inconveniente alguno — es el siguiente:

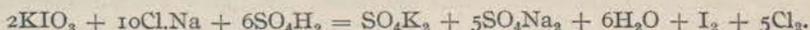
En un matraz de Jena, de capacidad de 300 a 500 cc., se echa una cantidad determinada de iodato potásico puro, pesada con toda exactitud. El iodato debe ser absolutamente exento de ioduro. Generalmente se emplean entre 50 mgr. y 1 gramo por 10 cc. de orina de conejo u orinas parecidas; en ciertos casos, y en especial cuando por adelantado se conoce que la orina contiene glucosa, serán necesarias cantidades de iodato entre 1 y 2 gr. (Trabajando con orinas humanas y de perro, nosotros hemos empleado alrededor de 75 mgr. de iodato para cada determinación, a excepción de las de orina diabética, practicadas con 1 ó 2 gramos de iodato potásico.) Debe pesarse cada vez el iodato en substancia y no fiarse de soluciones valoradas que pueden variar de título por diferentes circunstancias y que no se conserven bien; de la exactitud en la medida del iodato inicial depende la valoración del oxígeno ausente, que se hace por diferencia.

Se añade un poco de agua destilada y 30 cc. de ácido sulfúrico concentrado, y se deja hervir la mezcla durante 15 m. Después de agitar ligeramente, se adicionan 10 cc. de orina. La orina debe ser muy limpia, separando cuidadosamente los pelos u otros elementos que contuviera. A ser posible se habrá filtrado previamente con lana de vidrio. Sin agitar se pasa el matraz a un baño de arena, en una vitrina a tiro forzado, para que los vapores de ácido sulfúrico no molesten, y se hace hervir, controlando la temperatura, que debe mantenerse alrededor de 200 grados. Mientras se desprenden vapores de iodo, tiene lugar la descomposición de la substancia orgánica por oxidación: la desaparición de estos vapores indica el fin de la reacción, quedando entonces un líquido transparente de color amarillo claro.

Se deja enfriar unos minutos y se diluye en pequeña cantidad — unos 50 cc. — de agua destilada; el líquido irá cambiando de color, pasando a ocre, rojo o violeta, por desprendimiento de iodo, y entonces vuelve a hervirse, con un capilar de ebullición, sumergido en el líquido para regularizarla, después de haber añadido mayor cantidad de agua. El líquido se decolora y queda claro. Se pasa, una vez frío, a un matraz aforado de 500 cc., completando hasta enrasar con agua destilada, 200 cc., bien medidos, tomados con una pipeta, se utilizarán para una doble determinación del nitrógeno por el método de Kjehadahl. Otras porciones de 100 cc. cada una se utilizarán para la valoración del iodato restante, agregando ioduro potásico puro, pro analysi, hasta que el líquido toma una coloración oscura, evidente, y titulando con solución decinormal de hiposulfito. Hacia el final de la titulación, cuando está a punto de desaparecer la coloración parda, se añaden unas gotas de solución de almidón al 1 por 100, preparada en caliente al

baño maría, que actúa como indicador, prosiguiendo la titulación hasta la desaparición absoluta del color azul.

Una complicación proviene del cloruro sódico que contiene la orina, que reacciona con el iodato en esta forma:



Para calcular el valor de esta fuente de error y descontarlo se valora antes el color de la orina por el método de Volhard, con solución decinormal de nitrato de plata y solución de sulfocianuro potásico, empleando como indicador alumbre ferropotásico. La diferencia entre el nitrato de plata y el sulfocianuro gastados, en centímetro cúbicos (siendo ambas soluciones decinormales) multiplicada por 3,546, nos da directamente en miligramos la cantidad de cloro que contenía la cantidad de orina examinada, generalmente 5 cc. Por una sencilla multiplicación se lleva esta cantidad a 1 litro de orina.

El cálculo del oxígeno ausente en 10 cc. de orina requiere los siguientes datos:

- a) Iodato potásico en miligramos.
  - b) Hiposulfito gastado para titular el iodato restante después de la oxidación de las materias orgánicas, en 100 cc. de la dilución de la orina (1/5 de la cantidad total).
  - c) Cloro en miligramos por 10 cc. de orina.
- Con estos datos, el cálculo se realiza en esta forma:  
Oxígeno ausente en 70 cc. de orina, igual a

$$0,1869 (a - 17'84 b - 1'207 c).$$

Ejemplo:

Cantidad de orina en 24 h.....	1,200 cc.
Glucosa.....	Negativa
Cloro en 10 cc. de orina (Volhard).....	0'063
Nitrógeno total en 24 h. (Kjeldahl).....	15 gr.
Iodato potásico.....	750 mgr.
Hiposulfito gastado (sol. N/10).....	18'5 cc.

1'207	18'5	750	344
× 0'063	× 17'84	— 330	× 0'1869
3 6 2 1	7 4 0	420	3 0 9 6
7 2 4 2	1 4 8 0	420	2 0 6 4
7 6'0 4 1	1 2 9 5	420	2 7 5 2
	1 8 5	— 76	3 4 4
	3 3 0'0 4 0	344	6 4'2 9 3 6

64'293 mgr. es el oxígeno ausente por 10 cc. de orina que hemos tomado. Multiplicado por 1,200 nos da 7'68 gr. de oxígeno ausente en la orina eliminada en 24 h. por el sujeto.

### III

#### PARTE EXPERIMENTAL

Vistos los antecedentes expuestos en las páginas anteriores, el problema concreto que nos ha interesado es la demostración de la facilitación de las oxidaciones por la vitamina B, investigando la disminución del oxígeno ausente urinario. De una oxidación más perfecta hemos visto que se deriva una molécula urinaria más elaborada y, por lo tanto, con menos oxígeno ausente.

Iniciados los trabajos con perros, nos encontramos con dificultades de distinto orden, que nos daban resultados muy variables, dificultades por otra parte universales, ya que Bickel (51), Allen Goldbloom (52), Glodschmidt (53) y Robert Peskin (54) hallan, también, valores muy distintos de un día a otro, y para llegar a conclusiones deben estudiar medias aritméticas de períodos de cinco días.

El hecho de no haber resuelto completamente estas dificultades técnicas en el Pathologischen Institut de Bickel, después de llevar casi un año trabajando en estas cuestiones, nos decidió a abandonar de momento esta ruta, para reemprenderla más tarde con amplio tiempo necesario.

Iniciamos entonces la serie experimental en la especie humana, y podemos presentar hoy siete casos estudiados.

Hemos de advertir que nuestra instalación actual no nos permite más de cuatro determinaciones por día.

A continuación de cada cuadro, examinaremos brevemente los resultados y las condiciones de los sujetos y animales de experimentación. Digamos por adelantado, respecto a métodos, que la valoración del oxígeno ausente está hecha siempre por el método de Müller (37) antes descrito. El nitrógeno, con el Kjeldahl, empleando para cada determinación 100 cc. de la dilución de orina, y para la destilación y la valoración soluciones decinormales de ácido sulfúrico y sosa. Los cloruros se determinan en todos los casos por el método de Volhard. Además, se calcula en cada observación el coeficiente de oxidación, dividiendo el oxígeno ausente total en veinticuatro horas por el nitrógeno total. Damos siempre en los cuadros los valores del cloro por 1,000 cc., para que nos den idea de la concentración de la orina.

Claro está que debe darse mayor valor al oxígeno ausente total en veinticuatro horas que al hallado para 10 cc., pues éste depende en gran parte de la concentración de la orina, según la cantidad que se haya eliminado en el día.

Y, finalmente, antes de estas investigaciones debemos asegurarnos de una perfecta eliminación renal. En los casos humanos, por sus antecedentes y las investigaciones pertinentes, podemos asegurarla. En los perros, sabemos solamente que sus orinas no contienen albúmina y adaptan bien el contenido salino a la dieta.

**Observaciones en perros.** — Dos perros (machos) de buen aspecto, en buenas condiciones de nutrición, se pesan y guardan en jaulas adaptadas para la recolección de la orina.

Durante los días de la experiencia no salen de las jaulas, no verificando, por lo tanto, ejercicio físico alguno.

La alimentación está constituida según se indica en la columna correspondiente en los cuadros, y la nateína se administra en los días indicados, de una sola vez, machacada en carne, que se da al animal antes que los demás alimentos, para asegurar la administración de la dosis indicada. En todos los casos de nuestra serie hemos administrado por día doce tabletas de nateína en los perros, de una sola vez, y en los sujetos humanos, en tres veces (desayuno, mediodía y cena).

PERRO A (10 kg.)

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus.		Cl. por 1,000	Coef. oxid. Ov/N	Alimentación
		por 10 cc.	total 24 h.			
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.		
510	8'6	79	4	6'2	0'471	500 gr. patatas 500 gr. carne
640	8'4	77	4'9	4'6	0'583	500 gr. patatas 500 gr. carne
450	7'5	95	4'27	3'6	0'569	500 gr. patatas 500 gr. carne
250	7'2	95	2'37	4'1	0'329	500 gr. patatas 500 gr. carne
500	7'5	8	4'14	6'1	0'552	1 litro leche
520	7'6	110	5'72	3'9	0'752	1 litro leche
750	8'8	103	7'72	2'6	0'877	1 litro leche (diarrea)
450	6'1	140	2'1	6'1	0'344	En ayunas
460	8'5	107	4'9	7'1	0'576	1,000 gr. pulmón
750	9'2	55	4'1	2'2	0'445	Idem y nateína
500	8'1	80	4	2'9	0'493	Idem y nateína
500	9'4	87	4'78	1'1	0'508	Idem y nateína
640	8'6	62	4'58	2'1	0'532	Idem y nateína

Peso al final de la experiencia, 9'700 kg.

La gran distensibilidad de la vejiga urinaria en el perro dificulta las observaciones, si no se practica diariamente el cateterismo, por la

gran diferencia entre la cantidad de orina expelida — no eliminada — de un día a otro. Es un fenómeno que se observa a menudo en perros que han orinado en la jaula cantidades de orina entre 150 y 250 cc., sacarlos un momento para limpiarlos, operarlos, etc., y ver cómo orinan de una vez hasta 1 litro.

Obsérvese en el anterior cuadro el aumento del oxígeno ausente total durante la diarrea abundante, por doble mecanismo : aumento de la cantidad de orina, por imposibilidad de separar en absoluto ésta de la diarrea, y eliminación por vía rectal — mezclándose con la orina — de substancias posiblemente mal digeridas.

Si estudiamos la eliminación de oxígeno ausente por 10 cc. de orina (ya hemos dicho antes el inconveniente que se presenta al evaluar el total, por la irregularidad en los volúmenes de orina) parece indicarse una disminución del oxígeno ausente, que dé valores por encima de 100, pasa a cifras alrededor o por debajo 80.

Este cuadro nos indica, además, la influencia del régimen en los valores de O. v. Véase el día que el animal permanece en ayunas aproximadamente igual a la mitad de los hallados normalmente. Se encuentra en la tabla otra cifra de cuantía parecida, pero es discutible por haberse expelido en aquel día solamente 250 cc. de orina.

PERRO B (8'650 kg.)

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus.		Cl. por 1,000	Coef. oxid. Ov/N	Alimentación
		por 10 cc.	total 24 h.			
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.		
110	6'8	180	1'98	1'5	0'291	En ayunas
570	7'9	82	4'60	9'1	0'582	1,000 gr. pulmón (diarrea)
470	8'5	95	4'40	3'2	0'517	Idem y nateína (diarrea)
700	8'3	70	4'90	2'1	0'590	Idem y nateína (diarrea)
480	8'8	91	4'30	3'1	0'488	Idem y nateína (diarrea)

Peso al final de la observación, 5'550 kg.

La brevedad de esta observación y las irregularidades en la eliminación urinaria impiden valorar exactamente los resultados obtenidos en este animal, que presentaba, además, una diarrea persistente, a pesar de las altas dosis de bismuto que se le administraban. Considerable disminución de peso (1'100 kg.) en cinco días, por causa no analizada.

**Observaciones humanas.** — Han sido llevadas a cabo recogiendo con todo rigor la orina total de veinticuatro horas. La dosis de vitaminas administrada ha sido de doce tabletas de nateína Llopis en tres veces, con las comidas. Cinco observaciones se han verificado, continuando los sujetos realizando sus ocupaciones habituales, pero procurando estandarizar en lo posible el ejercicio físico, horas de reposo en cama, etc. El régimen alimenticio ha sido llevado con toda exactitud. Las otras dos — enferma diabética y addisoniana, hospitalizadas en la Clínica de nutrición del Hospital Clínico (profesor Bellido) — han permanecido en cama durante los días de la observación.

*Observación I.* — Señorita R. S., 25 años, 49 kg. Constitución normal, sin antecedentes patológicos de importancia. Ligera atonía gástrica bien tratada. Pulso, 62 por minuto. Presión arterial, 10'5 mm. (Vaquez). Orina de composición normal, sin glucosa, albúmina ni acetona. Metabolismo basal absolutamente normal: 0'903 cal. por minuto; 1,305 cal. por 24 h.; 37 cal. por metro cuadrado y hora.

Standars correspondientes a su talla, peso, edad y sexo: Krog, 0'903 cal. por minuto; Benedict, 1,299 cal. por 24 h.; Du Bois, 37 cal. por metro cuadrado y hora.

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus.		Cl. por 1,000	Coef. oxid. Ov/N	Alimentación
		por 10 cc.	total 24 h.			
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.		
800	15	140	11'2	9'7	0'766	Régimen
1,180	14'8	97	11'44	9'9	0'772	Idem
1,180	14'3	65	9'7	7'1	0'678	Idem y nateína
1,200	14	79	9'48	9'2	0'676	Idem y nateína
1,200	15	82	9'84	6'3	0'656	Idem y nateína
1,250	12'4	129	6'12	4'5	1'300	Sin régimen
1,250	11'9	87	10'80	8'6	0'981	Régimen y nat.
1,250	11'9	85	10'6	6'5	0'890	Idem y nateína
1,000	12	82	8'2	7'8	0'680	Idem y nateína
1,100	11'8	75	8'2	6'5	0'694	Idem y nateína
1,200	13'6	70	8'4	6'7	0'617	Idem y nateína
1,150	13	75	8'62	9'4	0'663	Idem y nateína
1,000	13'8	77	7'7	8'6	0'557	Idem y nateína

Se observa un evidente descenso del oxígeno ausente total, las dos veces que toma nateína durante varios días.

La indicación «régimen» equivale a una dieta compuesta de glúcidos, 180; prótidos, 80; lípidos, 150; con un rendimiento calórico total de 2,300 cal., igual a 46 por kilo. Obsérvese el notable aumento del oxígeno ausente en un día de fiesta señalada, con alimentación excesiva para la capacidad oxidativa del sujeto.

Observación II. — Señor A. J. (71 kg.)

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus.		Cl. por 1,000	Coef. oxid. Ov/N	Alimentación
		por 10 cc.	total 24 h.			
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.		
1,100	12	110	12'1	8'9	1,000	Régimen
1,050	12	118	12'2	6'7	1'016	Idem
1,900	12	119	10'7	6'9	0'890	Idem y nateína
1,000	12	102	10'2	7'4	0'888	Idem y nateína

A. J., 25 años, 71 kg. Constitución normal, sin antecedentes patológicos. Pulso, 64 por minuto. Presión arterial, 12'7 mm. (Vaquez-Laubry). Orina de composición normal, sin albúmina, acetona ni glucosa; llama la atención la constancia en la eliminación nitrogenada.

Metabolismo basal normal 1'148 cal. por minuto; 1,653 cal. por 24 h.; 39 cal. por metro cuadrado y hora. Standars correspondientes a su talla, peso, edad y sexo: Krogh, 1'128 cal. por minuto; Benedict, 1,657 cal. por 24 h.; Du Bois, 39'5 cal. por metro cuadrado y hora.

La indicación «régimen» se refiere a una dieta de prótidos, 90; lípidos, 120; glúcidos, 250, con un rendimiento calórico total de 43 cal. por kilo.

Observación III. — L. F., 29 años, 64'6 kg. Sin antecedentes patológicos de importancia, 66 pulsaciones por minuto. Presión arterial, 12'5'5 mm. (Vaquez-Laubry). Orina de composición normal: sin glucosa, acetona ni albúmina.

Metabolismo basal: 1'210 cal. por minuto, 1,744 cal. por 24 h. Standars: Krogh, 1'101 cal. por minuto; Benedict, 1,593 cal. por 24 h. Desviación: más 10 por 100; más 10 por 100. Durante todos los días de observación, dieta compuesta de prótidos, 76; lípidos, 100; glúcidos, 250, con un rendimiento calórico total de 2,200 cal. (35 cal. por kilo).

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus.		Cl. por 1,000	Coef. oxid. Ov/N. t.	Alimentación
		por 10 cc.	total 24 h.			
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.		
1,125	12	97	10'9	8'8	0'908	—
1,010	12	110	11'1	8'6	0'902	—
920	12'5	120	11'1	8'7	0'920	—
1,075	12	94	10'2	8'4	0'850	Nateína
1,130	12'2	87	9'7	8'8	0'795	Idem
1,160	12'1	85	9'8	9'8	0'809	Idem
750	12	100	7'5	6'5	0'626	Idem
930	11'2	95	8'8	8'9	0'721	Idem

Observación IV. — Doña R. R., 34 años, 51 kg. Enfermedad de Addison. Pigmentación extendida por todo el cuerpo. Adinamia. Presión arterial, 10'5. Pulsaciones, 80. Metabolismo basal, 0'516 cal. por minuto; 1,318 cal. por 24 h. Standars: Krogh, 0'945 cal. por minuto; Benedict, 1,375 cal. por 24 h. Desviación: menos 4 por 100; menos 4 por 100. Sobrealimentación: prótidos, 120; lípidos, 100; glúcidos, 350; 2,780 cal. (54 cal. por kilo). Iniciado el tratamiento con rayos X a pequeñas dosis (estimulantes) tres días antes de iniciarse la observación; la segunda y tercera irradiación tienen lugar en los días segundo y séptimo de la observación. Temperatura entre 36'4 y 37'6°.

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus.			Cl. por 1,000	Coef. oxid. O aus./N. t.	Alimentación
		por 10 cc.	total 24 h.				
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.			
975	11'7	65	6'3	9'3	0'539	—	
900	10	70	6'3	9'78	0'630	—	
870	10'6	73	6'4	7'5	0'603	—	
520	10'3	57	5'2	8'2	0'500	Natefina	
1,410	12	30	4'2	7'6	0'350	Idem	
870	11	37	3'2	10'5	0'290	Idem	
680	11'5	45	3'0	8'9	0'260	Idem	
1460	11'8	25	3'6	7'2	0'305	Idem	

*Observación V.* — M. T., 39 años. Anemia grave, a consecuencia de hemorragia causada por traumatismo; 3.214.000 hematíes por milímetro cúbico. Hemoglobina, 47; (Sháli) 61 kg. Orina de composición normal. Tratamiento por reposo, solución adrenerum. Régimen: prótidos, 100; lípidos, 80; glúcidos, 400; 2,270 cal. (44 cal. por hora). Metabolismo basal: 1'382 cal. por minuto; 1,988 cal. por 24 h. Standards: Krogh, 1'025 cal. por minuto; Benedict, 1,479 cal. por 24 h. Desviación: más 25 por 100; más 36 por 100.

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus.			Cl. por 1,000	Coef. oxid. O aus./N. t.	Alimentación
		por 10 cc.	total 24 h.				
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.			
1,430	11'5	103	15'7	10'6	1,365	—	
1,265	11'	100	12'6	9'1	1,145	—	
1,400	11'3	133	18'6	7'2	1,654	Natefina	
1,630	11'9	106	17'2	12'2	1,445	Idem	
1,370	11'5	122	16'7	10'1	1,452	Idem	
1,525	11'5	115	16'5	10	1,434	Idem	
1,600	11'3	104	16'6	10	1,443	Idem	

Obsérvese en este caso — el único negativo de nuestra serie — la cifra elevadísima del oxígeno ausente y coeficiente de oxidación, por las dificultades opuestas a la llegada de oxígeno a los tejidos a causa de la anemia. La aportación de vitamina B no puede resolver el problema de la oxidación, si no llega oxígeno suficiente.

*Observación VI.* — P. P., 10 años. Sin antecedentes patológicos de interés. Bien desarrollado, 34'5 kg., 76 pulsaciones. Orina de composición normal. No se ha determinado el metabolismo basal.

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus.			Cl. por 1,000	Coef. oxid. O aus./N. t.	Alimentación
		por 10 cc.	total 24 h.				
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.			
1,100	11'2	77	8'4	4'4	0'750	—	
1,100	11'5	74	8'1	5'4	0'704	—	
1,200	11	71	8'5	5'5	0'770	—	
950	11	55'8	5'2	1'2	0'472	—	
1,250	11'5	35	6'1	3'4	0'530	—	
950	11	53	5'0	5'4	0'454	—	
1,000	11'2	51	5'1	4'9	0'455	—	

*Observación VII.* — Doña T. B., 60 años. Diabética leve desde hace tres años. Ingresa en el Hospital hace 12 días con glucosuria abundante (43 gr.), poliuria (3,300). Albuminuria a los 32 años durante y al terminar un embarazo, que desaparece luego. Actualmente, buena eliminación renal, con prueba de dilución y concentración normal. Sin albúmina ni acetona en los días de la observación. Ha sido obesa (96 kg. hace tres años). Peso actual, 77'8 kg. Se la mantiene aglucosúrica con un régimen de : prótidos, 50; lípidos, 130; glúcidos, 60. Durante los días de observación, a fin de que orinara glucosa, se le ha indicado un régimen de : prótidos, 60; lípidos, 130; glúcidos, 75, con un rendimiento calórico total de 1,700 cal., equivalentes a 22 cal. por kilo de peso.

Curva de glucemia, con 77 gr. de glucosa por la boca : 1'22, 2'12, 1'66, 1'09.

Cantidad orina 24 horas	N. total 24 horas	Oxígeno aus. descontando el que corresponde a la gluc.		Cl. por 1,000	Coef. oxid. Ov/N	Alimentación
		por 10 cc.	24 horas			
cc.	gr.	mgr.	gr.	gr.		
1,650	15	83	13'5	6'8	0'900	Régimen
1,350	14'9	84	11'3	4'9	0'758	Idem y nateína
2,000	15	56	11'2	9'7	0'746	Idem y nateína
1,500	14'6	72	10'8	4'3	0'738	Idem y nateína

Durante las observaciones la enferma orina cantidades de glucosa entre 4 y 7 gr., con una ligera tendencia a la disminución, probablemente por una tendencia a la compensación. La curva, empero, es gradual, y no se observa el descenso brusco a partir de la administración de vitamina B, probablemente por ser dos fenómenos distintos y en gran parte independientes.

Bickel había observado ya en la diabetes un cociente C/N aumentado, aun descontando el carbono correspondiente a la glucosa (55). Este carbono restante aumentado es probablemente el que se oxida mejor en nuestro caso, aun sin disminuir la glucosuria. Por otra parte, Robert Peskin (54) ha observado en la diabetes florhidzínica un aumento del carbono disoxidado, también descontando el correspondiente a la glucosuria. ¿Sería, también, disminuído por la administración de vitamina B?

\* \* \*

Queda ahora una cuestión : la relativa a la importancia de la cantidad de oxígeno ausente en relación al oxígeno que ingresa en la economía. En relación con esto, la importancia de la cifra del carbono urinario.

Hemos visto en nuestros cuadros, y las cifras de los autores que se han ocupado de estas cuestiones coinciden con las nuestras, que el oxígeno ausente total en la orina en el hombre oscila entre 5 y 15 gr. El carbono urinario, en casos normales, alcanza valores entre 10 y 15 gr., aproximadamente.

Veamos, en cambio, lo que representa la respiración. Por término medio, alternando en día y noche, horas de trabajo y reposo, se absorben en las veinticuatro horas, según Mc Dowall (56), unos 350 a 400 litros de oxígeno, y se eliminan de 300 a 350 litros de CO<sub>2</sub> en las veinticuatro horas.

El peso de 1 litro de oxígeno es igual a 1'4292 gr.; el de 1 litro de ácido carbónico, a 1'9652 gr., de los que 0'531 corresponden al carbono.

Multiplícando estos pesos por las cantidades absorbidas o eliminadas por vía respiratoria se verá que la cantidad de oxígeno absorbida en veinticuatro horas es igual a unos 500 a 570 gr. de oxígeno, y el carbono eliminado, 312 a 365 gr.

De manera que el oxígeno que falta para una absoluta oxidación de las materias representa menos de un 2 por 100 del oxígeno absorbido, y el carbono, que marcha disoxidado por la orina, un 3 por 100 aproximadamente de la totalidad del carbono eliminado. Lo que significa, en conjunto, que el metabolismo humano llega muy lejos en la descomposición material, y, como afirma A. V. Hill (57), es la máquina que rinde un mayor aprovechamiento energético.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. *Randoin, L., et Simonnet, H.*, La question des vitamines. Les Presses Univ. de France, 1927.
2. *Walshe*, Quart. Journ. Med., XI, 320; 1920.
3. *Abderhalden, E.*, Pflüger's Arch., CLXXXVII, 80; 1921.
4. *Abderhalden, E.*, Pflüger's Arch., CXCII, 163; 1921.
5. *Okada*, Japan Med. World., III, 102; 1925. Cita de Bickel (21).
6. *Ramoino*, Archiv. Ital. Biol., LXV, 1; 1916.
7. *Groebels*, Zeitschr. Biol. Chem., CXXII, 104; 1922.
8. *Groebels*, Zeitschr. Biol. Chem., CXXXVII, 14; 1924.
9. *Asada*, Bioch. Zeitschr., CXLIII, 387; 1923.
10. *Bickel, A.*, Klinisch. Wochens., I, 110; 1922.
11. *Bickel, A.*, Deutsche Med. Wochens., XXIX, 965; 1922.
12. *Bickel, A.*, Biochem. Zeitschr., CXLVI, 473; 1924.
13. *Bickel, A.*, Biochem. Zeitschr., CLXVI, 251; 1925.
14. *Anderson y Kulp*, Journ. Biol. Chem., LII, 69; 1922.
15. *Bickel y Collazo*, Deutsch. Med. Wochens., XLV, 1408; 1923.
16. *Farmer y Radenbaugh*, Amer. Journ. of Physiol., LXXV, 27; 1925.
17. *Shinoda*, Bioch. Zeitschr., CII, 1; 1924.
18. *Ahlgren, G.*, Skandin. Archiv. f. Physiol., XLIV, 186; 1923.
19. *Mc Collum*, Lectures on Nutrition (Mayo Foundation). Saunders and Co. Filadelfia, 1924.
20. *Duchter*, Journ. Biol. Chem., XXXVI, 73; 1918.
21. *Bickel, A., y Kauffmann-Cosla*, Virchow's Arch., CCLIX, 186; 1926.
22. *Bouchard*, Maladies par ralentissement de la nutrition. Ed. F. Savy. Paris, 1882.
23. *Pi Suñer, A.*, Libro-homenaje a Marañón. Madrid, 1929.
24. *Pi Suñer, A.*, Les distrofies per retard. Mon. mèdiques, 1928.

25. *Karr*, Journ. Biol. Chem., XLIV, 255 y 277; 1920.
26. *Karr*, Proceed. Soc. Exp. Biol. Med., XVII, 84; 1920.
27. *Green*, South. African Journ. Sc., XIV, 843; 1918. Cita de Randoín y Simonnet (1).
28. *Dennstedt*, Micrométodos (Pincussen). Segunda edición española. Barcelona, 1929.
29. *Lambling*, Tratado de Quím. Biol. Trad. esp. Ed. Pubul, 1923.
30. *Voit*, Zeitschr. f. Biol., I, 69, 109, 203; 1865.
31. *Scholz*, Zentralbl. f. inn. Med., n.º 15 y 16; 1897.
32. *Bouchará*, Traité de Pathol. Gen., II. Masson, París, 1897.
33. *Camerev*, Monatschr. f. Kinderheilk., II, 1.
34. *Rubner*, Zeitschr. f. Biol., XII, 109; 1886.
35. *Meyer*, Pflüger's Arch., XVII, 164; 1878.
36. *Pi Suñer*, A., Gaceta Médica Catalana, 1906.
37. *Müller*, Bioch. Zeitschr., CLXXXVI, 451; 1927.
38. *Pregl*, Pflüger's Arch., LXXV, 87; 1899.
39. *Zuntz y Loewy*, Lehrb. der Physiol. des Menschen, 690. Verlag, Vogel, 1920.
40. *Straub*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., XXVIII, 139; 1897.
41. *Collazo*, Deutsch Med. Wochenschr., LI, 1614; 1925.
42. *Grafe*, Die Patohl. Physiol. des Gesamtstoff. und Kraftwechsels. Verlag, Vogel, 1923.
43. *Pi Suñer*, A., Inst. de Fisiol. Barcelona, II, 241; 1928.
44. *Pi Suñer y Puche*, Soc. de Biol. Barcelona, 1929.
45. *Pi-Suñer Bayo*, Resumen-avance para el XII Congreso Int. de Fisiología. Boston, 1929.
46. *Puche*, J., Idem id. id.
47. *Kauffmann-Costa*, Bioch. Zeitschr., CLXXVI; 1926.
48. *Schimizu*, Bioch. Zeitschr., CLIII, 424; 1924.
49. *Strebiger*, Zeitschr. anal. Chem., LVIII, 97; 1919.
50. *Funk*, The Vitamines, trad. inglesa. Williams and Wilkins. Baltimore, 1922.
51. *Bickel*, A., Bioch. Zeitschr., CIC, 195; 1928.
52. *Goldbloom*, A. A., Bioch. Zeitschr., CIC, 202; 1928.
53. *Goldschmidt*, E., Bioch. Zeitschr., CIC, 207; 1928.
54. *Robert Peskin*, A., Bioch. Zeitschr., CII, 5; 1928.
55. *Bickel*, A., y *Kauffmann-Costa*, Klin. Wochens., n.º 28, 1924.
56. *Mc Dowall*, Clinical Physiology. Appleton and Co. New York, 1927.
57. *Hill*, A. V., Muscular activity. Williams and Wilkins. Baltimore, 1926.

Publicado en *Revista Médica de Barcelona*, n.º 66, vol. XI; 1929.