

XI

GUILLERMO V. STUCKERT

**OBSERVACIONES EXPERIMENTALES
SOBRE LA ELIMINACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO**

En este trabajo sobre ácido úrico he querido contribuir a la aclaración de algunos puntos todavía oscuros de su fisiología. Entre estos, uno de los más importantes es el estudio de la influencia que tiene la cantidad de agua introducida en el organismo sobre la excreción úrica.

Ya los antiguos médicos habían notado un efecto curativo de la gota por la ingestión de grandes cantidades de ciertas aguas minerales, y lo atribuían a algunas sustancias desconocidas que tenían dichas aguas en disolución. Esas aguas minerales, célebres y concurridas todavía hoy como la de Fiuggi cerca de Roma, han sido analizadas, demostrándose que tenían como única característica una extrema pobreza en sales; sales comunes que por sí solas, difícilmente podrían influir sobre los padecimientos. Es de suponer, entonces, que la cura se hacía, no por la calidad, sino por la cantidad de aguas ingeridas y por sus propiedades osmóticas.

En el tratamiento de la gota siempre ha tenido la ingestión de agua sus defensores, creyéndose empíricamente que en esa forma se limpiaba el organismo del agente pernicioso que causaba trastornos tan profundos de la salud. Sin embargo, solo algunos ensayos clínicos aislados han sido hechos a este respecto, sin obtener resultados positivos, probablemente por haber sido practicados en condiciones defectuosas.

Al mismo tiempo que estudiaba la influencia del agua en la excreción úrica, he querido probar las propiedades antiúricas de un nuevo medicamento, que en estos últimos tiempos se ha recomendado con insistencia: *el atophan*.

Contribuir a la investigación de la excreción úrica es contribuir al conocimiento etiológico y a la terapéutica de un grupo importante de enfermedades. El rol que desempeña el ácido úrico en patología es innegable. Desde el descubrimiento de *Wollaston* y *Tenant* (1797) de que las concreciones gotosas estaban constituidas por uratos, precedido este descubrimiento por el hallazgo del ácido úrico en los cálculos vesicales (*Scheele*, 1775), y seguido más tarde por la célebre demostración de *Garrod* (1848) del mismo ácido en la sangre de los gotosos, cada decenio ha visto aumentar la importancia que se atribuye al ácido úrico en el conjunto de dolencias y síntomas que se encierran en la categoría de la diátesis uricémica o artrítica. Así se explica que se hayan consagrado tan numerosos trabajos a su estudio.

Existe todavía discordancia entre los autores respecto a la cantidad de ácido úrico eliminada en las veinte y cuatro horas; según *Fauvel* el hombre normal excreta diariamente entre 0.50 y 2.00 gr. de ácido úrico, según *Bouchard* entre 0.40 y 0.80, según *Blumenthal* entre 0.40 y 0.70, para citar tan solo algunas opiniones al propósito. La excreción mínima se avalúa en 0.250 gr. en las veinte y cuatro horas.

Dadas las relaciones genéticas existentes entre ácido úrico y bases purínicas, hay que considerar también la excreción de estas últimas; según *Stadhagen*, con dieta mixta eliminamos de 0.025 a 0.035 gr. de purinas, según *Camerer* de 0.08 a 0.10 gr., según *Kruger y Wulff* de 0.0026 a 0.008, según *Zagari y Pace* de 0.51 a 0.265 gr., y según *Fauvel* de 0.120 a 0.150 (las endógenas). Esos valores se refieren por lo general al nitrógeno purínico.

Es sabido que el ácido úrico urinario tiene un doble origen, endógeno y exógeno; ahora bien, *Fauvel* ha encontrado una diferencia de orden químico entre el primero y el segundo. El ácido úrico exógeno precipita incompletamente con el ácido clorhídrico, mientras del endógeno no precipita la más mínima cantidad, por estar combinado con el ácido tímínico. Si a un sujeto normal se le suministra una alimentación privada lo más posible de purinas, la excreción úrica se encuentra limitada a la endógena; en el régimen cárneo el ácido úrico exógeno representa una proporción variable del 20 al 50 % del total eliminado. Según *Minkowski*, la cantidad del ácido úrico urinario oscila en las proporciones siguientes, en las veinte y cuatro horas, según el régimen alimenticio:

- | | |
|--|----------|
| a) con alimentación puramente vegetal, | 0.47 gr. |
| b) con alimentación mixta, | 0.65 gr. |
| c) con alimentación puramente cárnea, | 0.98 gr. |
| d) con alimentación cárnea excesiva, | 1.95 gr. |

Además de los alimentos, hay una serie numerosa de circunstancias normales y patológicas que pueden influenciar la excreción del ácido úrico. Las normales son la temperatura externa, el trabajo muscular, la acción de ciertos agentes externos, tales como los rayos X y las emanaciones del torio. Según *Fauvel*, en invierno se segrega menos ácido úrico que en verano. La influencia del trabajo muscular sería nula según *Fauvel y Siven*; pero las investigaciones de *Laval y Moitessier, Zagari y d'Amato, Gond-*

icrg, *Jundell* y *Fries*, parecen demostrar que en el trabajo muscular, sea excesivo o no, hay excreción aumentada del ácido úrico.

Los rayos X parecen modificar, según *Bloch*, muy débilmente la eliminación del ácido úrico; acción positiva se le ha atribuido al radio por *Gudzent*, *Savornat* y otros; y se la ha negado por *Knaffl-Lenz* y *Wiedowsky* atribuyéndola más bien a las emanaciones del torio X (*Falta* y *Zelm*).

Muy importante es la influencia que algunas sustancias químicas ejercen sobre la eliminación del ácido úrico, lo que constituye la base de los distintos tratamientos propuestos en contra de la uricemia. Resumiendo muy brevemente este tópico, lo que sabemos hasta ahora es, que:

La quinina y el ácido quínico, en todas sus combinaciones, parecen tener una influencia positiva sobre la eliminación del ácido úrico por combinarse con la glicocola, que sintéticamente puede formar ácido úrico.

La piperacina no parece poseer en el organismo las propiedades disolventes para este ácido que se notan *in vitro*; hoy se prefiere su combinación con el ácido quínico (sidonal).

Las sustancias que ponen en libertad el aldehído fórmico, que da combinaciones fácilmente solubles con el ácido úrico, como la urotropina y la quinotropina, lo mismo que la piperacina, actúan más bien como disolventes de las concreciones úricas de las vías urinarias.

El ácido salicílico y sus derivados (aspirina, etc.) aumentan la eliminación del ácido úrico de medio gramo o más por día, por formarse ácido salicílicúrico, muy soluble.

La acción de los ácidos (régimen de *Falkenstein*) y de los alcalinos es discutida.

El cólquico y sus derivados, como la colquicina y los remedios que lo contienen (licor de Laville, urocol, remedio de Albert) por activos que sean sobre los fenómenos doloríficos de la gota, no parecen modificar el metabolismo de las sustancias purínicas.

INVESTIGACIONES ORIGINALES

METODOS DE INVESTIGACION

He ejecutado mis observaciones en el hombre y en el perro.

Entre los animales, elegí para mis experimentos perras jóvenes de 6 a 7 kilogramos, tipo foxterrier; las perras se prestan mejor porque se puede sondarlas, con lo que se consigue la cantidad exacta de orina en las veinte y cuatro horas. El meato urinario, situado en el fondo del vestíbulo vaginal, no es directamente accesible; por eso se practica una pequeña operación preliminar.

La perra es tenida en una jaula recolectora de orina. Todos los días a las cuatro de la tarde se sondaba el animal y se practicaba luego el análisis de la orina de las 24 horas. Al mismo tiempo recibía una ración de carne de 350 gramos, calculando el tamaño de la perra, que correspondía a 1.400 calorías por día; la ración de agua era necesario introducirla por medio de la sonda esofágica. El animal se acostumbraba fácilmente a todas esas manipulaciones.

Los experimentos sobre el hombre han sido ejecutados principalmente en mí mismo, de 24 años de edad, habitualmente sano, de vida sedentaria, con un peso medio de 83 kilogramos, estatura 180 cms. Me he sometido a un régimen adecuado, por supuesto idéntico todos los días. En el primer experimento, pan 340 grs., carne cocida 380 grs., papas 155 grs., batatas 100 grs., caldo 550 grs., leche 530 grs., uva 165 grs., agua normalmente 1150 cc.; esta cantidad de agua y la correspondiente a la leche y el caldo, variaban en mis ensayos.

En el segundo experimento: pan 310 grs., carne 330 grs., papas 250 grs., caldo 550 grs., leche 440 grs., café 310 grs., man-

— 343. —

teca 15 grs., queso 135 grs., bananas 70 grs., dulce de leche 60 grs., azúcar 30 grs., agua 1265 cc.

En el experimento del atophan tomaba los mismos alimentos anteriores, sustituyendo 50 grs. de queso por un huevo y tomaba 1500 grs. de agua normalmente.

Para nuestros experimentos los elementos de investigación de la orina eran:

- 1.) Cantidad.
- 2.) Densidad.
- 3.) Úrea.
- 4.) Acido úrico.
- 5.) Cuerpos xanto-úricos.

He usado para la determinación de la úrea el método del hipobromito de sodio y el aparato de Regnard.

He empleado para determinar el ácido úrico el uricómetro de Ruhemann, que es de un manejo cómodo, fácil y es bastante exacto, teniendo la precaución de renovar de tiempo en tiempo la solución, a causa de la fácil evaporación del yodo.

El acidurímetro de Lassalle es de manejo algo más complicado; por eso solo lo he usado de vez en cuando para comprobar los datos suministrados por el método de Ruhemann.

Este procedimiento se basa sobre la propiedad que posee el ácido úrico urinario de combinarse con el yodo formando aloxana (*Reale y Arena*), de manera que no queda yodo libre en la orina cuando la combinación es completa. *Ruhemann* vió que 1 cgr. de yodo fija 0.00137 gr. de ácido úrico en las orinas. El método no es rigurosamente exacto como los de *Salkowski-Ludwig* y de *Hopkins* o el más reciente de *Ganassini* (puede haber un error en exceso de 1|12), pero permite hacer en breve tiempo numerosas determinaciones analíticas, como era necesario en nuestro caso.

El manual operatorio del uricómetro es el siguiente:

Para determinar cuantitativamente el total del ácido úrico

en la orina, se llena el tubo hasta la letra S del aparato con sulfuro de carbono, que sirve para reconocer la presencia del yodo, de manera que el límite inferior del menisco que forma el sulfuro de carbono venga a quedar encima de la raya. Después se agrega una solución yodo-yodurada, compuesta de 0.5 grs. de yodo, 1.25 grs. de yoduro de potasio, 7.5 grs. de alcohol absoluto, 5 grs. de glicerina y 100 cc. de agua destilada, hasta la raya J, de modo que la base superior del menisco esté por encima de la raya.

Ahora se agrega lentamente la orina a examinar, hasta que toma un color igual a la orina de prueba y después de cerrar se agita durante quince segundos. Agregando cuidadosamente más orina y agitando siempre, toma el sulfuro un color rosa muy claro. Entonces ha terminado la reacción, porque al agitar sin agregar más orina toma el indicador un aspecto blanco de porcelana y se lee la graduación a que alcanza el líquido del tubo. Si la orina es muy concentrada, bastan algunas gotas para terminar la reacción. Se necesita para la prueba de seis a quince minutos.

La solución de yodo debe guardarse herméticamente cerrada en frasco con tapón de cristal.

Si la orina contiene menos ácido úrico de lo que indique el aparato, se agrega la solución de yodo hasta la raya entre S y J y se llena hasta J con agua; después se divide el resultado obtenido por dos.

Cuando la orina es alcalina hay que acidificarla con ácido acético. Si contiene mucho sedimento de urato de sodio, éste se disuelve en caliente. La albúmina y el azúcar no tienen influencia sobre la determinación.

Para determinar cuantitativamente las purinas he empleado el método de Walker Hall, con una pequeña modificación en el manual operatorio, que consiste en sustituir el aparato graduado original con un tubo más delgado de graduación más exacta.

El principio de este método se basa en la precipitación de las purinas bajo forma de nitratos por medio de una solución de ni-

trato de plata en presencia de amoníaco y de la mezcla de magnesia de Ludwig; las purinas se calculan después como nitrógeno.

El procedimiento analítico es el siguiente: a 90 cc. de orina, previamente desembarazada de la albúmina contenida y bien filtrada, se le agrega 20 cc. de la solución N° 1 de Walker Hall, para precipitar los fosfatos, se mezcla bien y se deja en un vaso abierto, precipitando los fosfatos en el fondo del vaso. Después de un tiempo no menor de 12 horas, se decanta ya al líquido claro se agrega 20 cc. de la solución de nitrato de plata. Se agita, formándose un precipitado amarillento de nitrato de purinas en casi su totalidad.

En la probeta el precipitado ocupa el fondo, quedando la parte superior completamente clara; esa parte, más o menos de 50 cc., se desprecia porque no contiene más purinas y los restantes 50 cc. con el precipitado se introducen en un tubo graduado dividido en milímetros. Se deja durante veinte y cuatro horas en un lugar obscuro y después se lee en la escala por el nitrato el valor correspondiente de las purinas. Por cálculo se deduce empleando las tablas de Walker Hall, cuanto nitrógeno de purinas hay en las veinte y cuatro horas. Los resultados obtenidos se refieren, pues, al total del nitrógeno de todas las purinas, debiendo uno, si quiere tener el valor aproximado de las purinas, calcularlas, basándose en el peso molecular de una purina, la xantina, por ejemplo.

A.) LAS VARIACIONES EN LAS CANTIDADES DE BEBIDA Y EL 'ACIDO URICO

Hasta ahora se había admitido que la cantidad de bebida tenía muy poca acción sobre la eliminación del ácido úrico. *Von Noorden*, en su manual de patología del cambio nutritivo, cita,

a este respecto, los trabajos de *Schöndorf*, *Laguer* y *Schreiber*, que habían llegado a resultados negativos, por circunstancias que no es fácil indicar (alimentación, duración del experimento, temperatura, etc.).

Otros experimentos de *Burian* y *Schur* habían tenido en el perro resultado positivo, en cuanto al aumento de las purinas durante el primer período de la diuresis artificial; los datos eran, pues, contradictorios.

Para probar el efecto que tenía la cantidad ingerida sobre la eliminación del ácido úrico, he practicado los siguientes experimentos, que se encuentran en los cuadros adjuntos:

- 1°. dos series en una perra A, del 15 de abril al 27 de mayo y del 19 de junio al 9 de julio de 1913. (cuadros 1 y 2).
- 2°. dos series en mí, personalmente, del 19 de mayo al 7 de junio y del 2 de julio al 19 del mismo mes. (cuadros 3 y 4).
- 3°. una serie de comprobación en otra perra B, del 25 de julio al 24 de agosto. (cuadro 5).

1°. — INFLUENCIA DEL AUMENTO DE AGUA INGERIDA

Sobre la base de la uniformidad en la alimentación, he variado la cantidad de bebida, distribuyéndola en las veinte y cuatro horas todos los días de la misma manera.

a) *Aumento limitado de agua.*

Pasando, en el perro, de la cantidad normal de bebida a un aumento que no llegue a la doble cantidad, no sufre casi ninguna alteración la curva del ácido úrico excretado durante el día (véase cuadro 5, del 10 al 11 de agosto).

En el segundo y tercer día, queda en sus límites de oscilaciones fisiológicas la excreción del ácido úrico.

Al volver del poco aumento a la normal de la bebida, el ácido úrico aumenta hasta 7 cgrs. por día (en el cuadro 1, día 26 al 27 de abril).

b) *Introducción de gran cantidad de agua en el hombre y en el animal durante varios días.*

Primera fase. — Dando doble cantidad de agua o más, en un experimento efectuado en una perra, aumenta el ácido úrico hasta 22 cgrs., en el hombre, o a un 37 por 100 y en el animal, hasta 23 cgrs. o sea un 164 por 100, (véase cuadro 1, día 28 a 29 de abril, 13 a 14 y 15 a 16 de mayo; cuadro 2, día 23 a 24 y 25 a 26 de junio; cuadro 3, 26 a 27 de mayo y 1 a 2 de junio; cuadro 4, día 6 a 7 y 15 a 16 de julio; cuadro 5, día 11 a 12 de agosto).

A veces ese aumento de ácido úrico es poco, como vemos en el cuadro 4, día 15 a 16 de julio, es decir, no llega a un 2 %, pero es entonces compensado por una gran eliminación de cuerpos purínicos de 10 mgrs. a 28 mgrs. ó sea un 180 por 100; (cuadro 1, día 13 a 14 de mayo; cuadro 2, día 23 a 24 de junio; cuadro 4, día 15 a 16 de julio).

El aumento no está en proporción rigurosa con la cantidad de agua ingerida.

Si durante varios días se sigue suministrando grandes cantidades de agua, sucede a veces que el segundo día aumenta el ácido úrico eliminado, hasta 15 cgms., en un ensayo sobre mi persona, ó sea un 100 por 100, (véase cuadro 3, del 27 al 28 de mayo).

Si el aumento anterior ha sido escaso, se establece la constante normal ya en el segundo día y así encontramos disminuciones de 2 a 4 cgrs. en mí (cuadro 4, del 7 al 8 de julio, y del 16 al 17 del mismo mes).

En el tercer día la disminución es uniforme, hasta quedar en una constante ese día, o en los días siguientes si se prolonga el experimento, (véase por ejemplo cuadro 4, del día 9 al 11 de julio).

Segunda fase. — Ahora, volviendo de la doble cantidad al volumen normal, aumenta el ácido úrico de nuevo, hasta 8 cgrs. en el hombre ó sea hasta un 10 por 100, y hasta 7 cgrs. en la perra ó sea hasta un 50 por 100, (véase cuadro 4, del 11 al 12 y del 17 al 18 de julio; cuadro 3, del 4 al 5 de junio y cuadro 5, del 16 al 17 de agosto).

Resultado tardío. — El aumento se produce a veces tardíamente (véase cuadro 1, día 7 a 8 de mayo; cuadro 3, día 31 de mayo al 1° de junio).

El aumento era, entonces, en el primer caso de 10 cgrs. en el perro, ó sea un 55 por 100 y de 31 cgrs. en el hombre ó sea un 42 por 100.

c) *Aumento de agua durante un solo día.*

Dando durante un solo día una gran cantidad de agua que se hará descender al día siguiente a la normalmente consumida, aumenta el ácido úrico el primer día y disminuye el segundo en la perra 3 cgrs. respectivamente, (véase día 23 a 25 de junio).

d) *Oscilaciones espontáneas.*

En el primer experimento sobre mi persona (véase cuadro 3, día 1 y siguientes de junio) tendríamos el mismo resultado que en los demás, pero no habíamos dejado intervalo suficiente para volver al equilibrio entre el ensayo con doble cantidad de agua y con triple; además de haberse manifestado el ascenso de la cantidad de ácido úrico, recién el segundo día, es decir tardíamente para la doble cantidad de agua ingerida, como vimos más arriba, quedó entonces estacionario en ese nivel, por cierto muy por encima de la constante normal al pasar a la triple cantidad de bebida. Después siguió la curva perfectamente como en los otros experimentos.

Un comportamiento irregular encontramos en el primer experimento de la perra 'A', (véase cuadro 1, desde el día 28 al 6 de junio); es decir, tenemos el mismo aumento el primer día de la ingestión de gran cantidad de bebida volviendo a la normal al tercer y cuarto día, pero siguiendo con la misma cantidad de agua,

repunta el quinto día otra vez, para quedar a ese nivel hasta el día siguiente de haber vuelto a la cantidad normal de bebida. Comparando con la eliminación de las purinas, vemos que esas han quedado durante todo el tiempo del experimento a una gran altura (42 mgrs. de nitrógeno de purinas o sea un aumento con respecto a la normal, de 200 por 100). En ese cambio puede haber tenido influencia la temperatura, pues eran los días 1^o y 2 de junio, de un calor sofocante, raro en la estación de invierno.

También en la misma serie hay algo inesperado; pasando de la ingestión de la cantidad normal de agua a triple cantidad, ocurre que el ácido úrico, que tenía su curva debajo de la normal, apenas sube a la cantidad media, mientras que no sucede lo mismo con las purinas que aumentan considerablemente, como compensando esa falta de mayor eliminación úrica.

2°—LA DISMINUCIÓN O SUPRESIÓN DEL AGUA

Si se disminuye o suprime completamente la bebida, se produce una pequeña baja en la cantidad del ácido úrico eliminado

Así, en un experimento en mi persona disminuye hasta 10 mgrs. al tercer día de tomar solo la mitad de líquido y al segundo de haber vuelto a la bebida normal hay otra disminución de 9 mgrs.; en conjunto una disminución de un 24 por 100.

También en la perra disminuía hasta 2 mgrs. o sea un 15 por 100.

Al volver a la cantidad normal se establece el equilibrio recién el segundo o tercer día, (véase cuadro 2, del 5 al 8 de junio; cuadro 3, del 21 al 25 de mayo; cuadro 5, del 31 de julio al 4 de agosto).

Las variaciones de eliminación del ácido úrico son en los experimentos en la perra A', serie I, de la perra B, y de la primera serie sobre mi persona, mucho más intensas que en los otros dos.

3°.— LOS CUERPOS PURINICOS Y LAS VARIACIONES DE LA BEBIDA

De la manera como se comporta la eliminación del ácido úrico con los cambios de cantidades de agua, deberíamos deducir que las demás bases purínicas, ya que tienen un parentesco tan grande con el ácido úrico, siguen en un todo su línea de conducta. Sin embargo no es así.

Comparando la cantidad de agua ingerida con el nitrógeno de las purinas eliminadas, se deduce de la mayoría de los casos que al aumentar la cantidad de agua, aumentan proporcionalmente las purinas en la orina. En el perro, por ejemplo, al pasar de 150 cc. a 500 cc. de agua, suben las purinas de 14 mgrs. y al aumentar de 150 cc. de agua a un litro por día, varían las purinas de 13 mgrs. a 59 mgrs. ó sea un 330 por 100 en este último caso. En el hombre, con triple cantidad de agua, aumenta el nitrógeno de las purinas a 61 mgrs. ó sea un 650 por 100 de purinas (véase cuadro 1, día 26 a 28 de abril, y 12 al 14 de mayo; cuadro 3, día 1º de julio y siguientes).

La eliminación del agua y de las purinas son, pues, más o menos paralelas.

Cierto es que estas últimas tienen a veces oscilaciones en su cantidad, que traspasan los límites habituales. Así, casi siempre hay el segundo o tercer día de la ingestión de grandes cantidades de bebidas una disminución franca en la eliminación de las purinas, volviendo a subir en seguida otra vez. En la perra A, bajan en el primer experimento de 37 a 32 mgrs. del 29 al 30 de abril, y de 59 a 48 mgrs. del 14 al 15 de mayo; en mi persona de 31 a 20 mgrs. en el segundo experimento del día 7 a 8 de julio (además véase cuadro 2, día 24 a 25 de junio; cuadro 5, día 13 a 14 de agosto).

También encontramos en algunos casos un ligero aumento de las purinas el segundo o tercer día después de haber vuelto de una cantidad grande a la normal de bebida (véase cuadro 1, día 5 al 6 de mayo, y día 19 al 20 del mismo).

Confrontando ahora la eliminación del ácido úrico y del nitrógeno de los cuerpos purínicos, vemos que el aumento del ácido

úrico en cada cambio de cantidad de bebida es proporcionalmente mucho menor que el de las purinas.

Se nota también que en los casos donde hubo apenas un aumento de ácido úrico, los cuerpos purínicos, compensando a aquel, se eliminaban en cantidad mucho mayor. Resulta de esto, que la influencia de las variaciones de la ración de agua ingerida, no es siempre directa sobre el ácido, sino que hay veces substitución del ácido por las purinas. Es de suponer en estos casos que los cuerpos purínicos no se han transformado sino en menor escala en su último producto de oxidación, que es el ácido úrico.

Ejemplo. — En el experimento de la perra A, serie 1, es compensada la falta de gran eliminación de ácido úrico, por eliminación de cuerpos purínicos en general (véase cuadro 1, día 1° y 2 de mayo; 5 y 6, 13 al 18 y 19 al 21 del mismo mes).

En los experimentos sobre mí, durante los cambios de cantidad de agua, el ácido úrico aumenta desde 65 cgrs. a 1 gr. y el nitrógeno de las purinas desde 10 cgrs. a 60 cgrs. (véase cuadro 3).

En la perra tiene el ácido úrico su mínimo de 10 cgrs. y su máximo de 37 cgrs. y el nitrógeno de las bases purínicas su mínimo de 10 mgrs. y su máximo de 59 mgrs.

La cantidad de úrea eliminada sigue, con grandes oscilaciones, la cantidad de agua ingerida.

CONCLUSIONES

Resumiendo todo lo anteriormente dicho, establecemos las siguientes conclusiones:

1°. *La cantidad de ácido úrico aumenta en cada cambio ascendente o descendente de gran cantidad de agua ingerida.*

El aumento de poca cantidad, lo mismo que la disminución o la supresión del líquido, no altera sensiblemente la eliminación del ácido úrico.

2°. Las variaciones del ácido úrico son transitorias.

3°. El aumento puede producirse tardíamente.

4°. Otras bases purínicas pueden substituir el ácido úrico.

5°. Las purinas aumentan y disminuyen proporcionalmente a la cantidad de agua ingerida.

6°. Al pasar de grandes cantidades de bebidas a pequeñas, casi todas las purinas se eliminan en forma de ácido úrico.

7°. La úrea aumenta y disminuye proporcionalmente con la bebida.

¿Por qué aumenta el ácido úrico en cada cambio importante de cantidad de agua ingerida?

Es una pregunta difícil de contestar.

La hipertensión y respectivamente la hipotensión arterial, por ser apenas pasajeras y débiles, no pueden explicarlo satisfactoriamente.

En la eliminación de las purinas que se efectúa proporcionalmente al agua ingerida, podría influir en algo la hipertensión.

Creo que debemos buscar la clave del fenómeno en los cambios de tonicidad de los líquidos del organismo que, a pesar de ser débiles y transitorios, producen un estímulo insólito para los elementos celulares y un esfuerzo de adaptación para cada órgano. No faltan manifestaciones al respecto: todos conocemos el efecto deprimente sobre el estado psíquico y físico de los cambios de la presión atmosférica repentinos, el malestar general con altas o bajas temperaturas, la depresión a causa de ciertos vientos o debido a días nublados. Es que el sistema nervioso, el gran regulador de nuestro organismo, lo mismo que los demás aparatos, no pueden adaptarse a cambios bruscos, y su poder de resistencia lucha a veces sin conseguir el equilibrio.

Podíamos pensar también en la existencia de una reserva (por cierto no demostrada) de ácido úrico en el organismo, y que bajo la influencia de la acción antes citada se pone en circulación y se elimina con facilidad por una especie de movilización. Pero se trata en este caso también de una simple hipótesis.

Cuadro N.º 1

Experimentos sobre la influencia de las variaciones en las cantidades de bebida

Perra A. Serie I

Fecha	Temp. ambiente media "sotano"	Presión atmosf. media	Peso del animal en gramos	Rebida en las 24 horas en c. c.	Cantidad de orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico eli- minado en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en las 24 horas en gramos	Nitrog. de las bases purinicas en gramos	Observaciones
Abril				4 p.m.						
14			6550	150						Sin análisis
15	22°	727	6550	150	555	1035	0,1776	25,728	0,01945	
16	19°	728	6550	150	557		0,1821	26,646	0,02142	
17	19°	725	6500	150	370	1051	0,1961	26,048	0,01998	
18	20°	725	6400	150	325	1055	0,1925	25,576	0,01700	
19	21°	721	6400	150	358	1057	0,1758	27,789	0,01714	
20	21°	720			385	1037	0,1900	30,554	0,01948	Análisis conjunto 3 días
21	21°	725			385		0,1900	30,554	0,01944	
22	20°	726	6400	150	370	1053	0,1900	29,365	0,01900	
23	20°	724	6400	250	360	1055	0,1476	29,050	0,01856	
24	20°	721	6400	250	418	1025	0,1594	31,488	0,02050	
25	20°	721	6500	250	450	1025	0,1620	21,845	0,01800	
26	21°	725	6500	150	420	1026	0,1428	21,386	0,01952	
27	20°	728		150	390		0,2225	22,965	0,01482	Análisis conjunto 2 días
28	20°	726	6500	500	390	1030	0,2225	22,965	0,01482	
29	20°	724	6500	500	690	1014	0,5727	24,729	0,05450	
30	20°	722	6500	500	650	1016	0,3445	25,446	0,02714	
Mayo										
1	22°5	720		500	710		0,1846	26,555	0,04278	Calor húmedo Análisis conjunto 2 días
2	22°5	617	6500	500	710	1014	0,1846	26,555	0,04278	

Sigue

La eliminación del agua ingerida por la orina corresponde al día siguiente.

Continuación

Perra A. Serie I

Fecha	Temp ambiente media 'gotano'	Presión atmosf. media	Peso del animal en gramos	Bebida en las 24 horas en c. c.	Cantidad de orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido trico eliminada en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en las 24 horas en gramos	Nitrog. de las bases purinicas en gramos	Observaciones
Mayo										
3	20°	719	6450	500	750	1013	0,5212	28,032	0,04580	
4	19°	724		250	710		0,5375	20,000	0,01875	
5	18°5	724	6400	150	240	1018	0,5575	20,000	0,01875	Analisis conjunto.
6	19°5	717	6350	180	580	1026	0,1824	22,574	0,02556	
7	18°	724	6500	100	500	1039	0,1800	20,736	0,01520	
8	17°	732	6500	65	290	1045	0,2784	20,172	0,01160	
9	17°	731	6250	70	220	1060	0,2684	19,994	0,00792	
10	18°5	725	6250	67	225	1054	0,2745	19,296	0,01055	
11	17°	732		68	210		0,1029	19,910	0,01344	Analisis conjunto.
12	15°	730	6250	350	210	1049	0,1029	19,910	0,01344	
13	16°	737	6250	990	520	1020	0,1326	27,955	0,02288	
14	16°	722	6250	960	1180	1009	0,1499	24,880	0,05900	
15	16ª	723	6200	990	920	1010	0,1380	24,880	0,04784	
16	17°	722	6200	990	1180	1007	0,1817	24,510	0,05428	
17	18°5	720	6200	150	1240	1008	0,2604	29,440	0,04216	
18	20°	720		90	275		0,1320	19,910	0,01980	Analisis conjunto.
19	20°	722	6200	80	275	1041	0,1320	19,910	0,01980	
20	16°	730	6200	80	280	1042	0,1204	10,354	0,02352	

Experimento

Perra A. Serie II

Fecha	Temp. ambiente media "sobano"	Presión atmosf. media	Peso del animal en gramos	Bobida en las 24 horas en c. c.	Cantidad de la orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido trico elimi- nado en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en las 24 horas en gramos	N. de las bases purinicas en gra.	Observaciones
Junio										
19			6650	100						
20	14°	727	6650	100	345	1035	0,1415	24,2880	0,01380	
21	13°5	728	6700	100	327	1056	0,1275	23,8579	0,01177	
22	14°5	727	6700	100	330	1055	0,1320	23,2330	0,01036	
23	14°	721	6700	300	325	1036	0,1268	23,7120	0,01233	
24	14°	724	6700	250	765	1013	0,1530	22,9716	0,01989	
25	14°	730	6700	500	495	1027	0,1256	23,2128	0,01462	
26	13°5	732	6650	500	725	1017	0,1341	27,8400	0,02310	
27	13°5	730	6600	500	700	1017	0,1400	26,8800	0,01810	
28	14°	728	6550	0	705	1017	0,1385	28,2209	0,01074	
29	14°	727	6550	0	250	1045	0,1200	22,4000	0,01000	Análisis conjunto
30	14°	728	6550	100	250	1044	0,1200	22,4000	0,01000	
Julio										
1	16°	727	6550	100	310	1040	0,1209	27,3792	9,01116	
2	16°5	723	6550	100	340	1032	0,1287	24,6948	0,01014	
3	19°5	721	6600	100	365	1032	0,1424	25,8959	0,01314	
4	16°5	722	6500	100	320	1035	0,1312	22,9216	0,00960	Con diarrea
5	17°	720	6500	0	372	1030	0,1376	22,5795	0,01255	
6	17°	724	6500	0	245	1047	0,1127	23,2064	0,00637	
7	16°5	723	6500	100	225	1053	0,1125	23,0400	0,00450	
8	17°	721	6500	100	285	1041	0,1254	24,8064	0,00341	
9	17°	725	6500	100	310	1035	0,1178	22,2988	0,01488	

Experimento Stuckert

Serie I

Fecha	Temp. ambiente media	Presión atmosf. media	Peso en gramos	Bebida en las 24 horas en c. c.	Cantidad de la orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico elimi- nado en gramos	Urea eliminada en gramos	N. de las bases purínicas en grs.	Observaciones
Mayo	20,2									
18	19,6	720		2230						
19	10,8	722	85,000	id	1710	1018	0,7524	56,9088	0,51806	
20	9,9	530	85,200	id	1460	1024	0,7008	56,8640	0,15744	Dolores articulares
21	14,5	728	85,150	id	1950	1016	0,8190	64,8900	0,50810	
22	19,7	625	82,750	1115	1460	1022	0,8046	41,9584	0,17453	
23	20,5	725	82,050	id	1380	1027	0,7904	60,0576	0,19904	Diarrea
24	21,5	722	81,450	id	1180	1029	0,6844	48,5528	0,07788	Mucho ejercicio
25	16,2	720	81,600	2230	1280	1027	0,7168	56,2440	0,07424	
26	11,5	726	82,000	id	1230	1028	0,6150	33,5296	0,07134	Mucho ejercicio
27	17,3	729	85,000	4460	2770	1011	0,8510	67,3664	0,30470	
28	15,0	725	85,300	id	3840	1003	0,0792	68,2118	0,45008	
29	12,7	730	85,000	id	4150	1006	0,0522	69,1200	0,45884	
30	13,2	727	82,300	id	3970	1008	0,8734	60,9792	0,41288	Coriza
31	15,2	725	82,250	2330	1700	1017	0,7480	52,2240	0,08500	Coriza
				id						
Junio										
1	12,6	725	82,500		1700	1013	0,0540	56,7936	0,09500	
2	11,8	722	82,750	6690	5170	1004	0,0598	52,5400	0,45496	Orina oscura
3	11,4	722	85,000	id	6180	1005	0,9270	63,2832	0,61804	
4	9,7	724	82,550	id	2120	1004	0,7956	54,8352	0,47736	Dolor articular
5	8,8	725	82,630	2330	2490	1017	0,8715	61,0627	0,15446	" "
6	11,0	726	82,650	id	1790	1022	0,8950	59,8005	0,08950	" "
7	11,8	727	82,600	id	1860	1021	0,8928	52,1388	0,11904	

*) Corresponde hasta las 4 p. m. de la fecha

Experimento Stuckert

Serie II

Fecha	Tem ambiente media	Presión atmosf. media	Peso en gramos	Bebida en las 4 horas en c. c.	Cantidad de la orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico eliminado en gramos	Urea eliminada en gramos	N. de las bases purínicas en grs.	Observaciones
Julio										
1	15,7	727		2560						
2	16,5	725	85,250	id						
3	16,5	721	85,400	id	1855	1021	0,8162	48,6752	0,16324	
4	16,7	725	85,550	id	1780	1024	0,8010	47,8464	0,17088	
5	15,9	720	85,550	id	2350	1019	0,7990	55,6480	0,14100	
6	15,7	724	85,550	id	2365	1018	0,8514	58,0504	0,18447	
7	13,3	725	85,500	5120	4190	1009	0,9218	56,3156	0,51006	
8	14,6	721	85,450	id	4229	1010	0,9073	56,7160	0,20256	
9	10,9	725	85,500	id	4120	1011	0,8054	62,2830	0,28016	
10	12,1	720	85,400	id	4355	1009	0,8057	61,3184	0,51356	
11	12,1	726	85,650	id	4070	1012	0,7937	50,9104	0,35816	
12	12,6	726	85,550	2560	2820	1016	0,8742	64,4864	0,11280	
13	15,0	721	85,400	id	1570	1025	0,7579	50,2420	0,17584	Calor y viento.
14	15,6	722	85,600	id	1680	1025	0,7728	50,5544	0,18144	
15	14,4	727	85,700	id	2020	1026	0,8080	58,1760	0,10100	
16	15,3	725	85,790	5120	5280	1012	0,8200	54,5792	0,27764	Ejercicio prolong.
17	14,9	725	85,800	id	4460	1010	0,7805	54,2336	0,30328	
18	15,8	719	85,600	2560	2670	1015	0,8544	61,5168	0,27768	
19	11,4	726	85,800	id	1810	1025	0,8096	50,6358	0,08484	

Experimento

Perra B. Serie I

Fecha	Tem. ambiente media	Presión atmosf. media	Peso del animal en gramos	Bebida en las 24 horas en c. c.	Cantidad de la orina en c. c.	Densidad de la orina	Acidúrico eliminado en gramos	Urea eliminada en gramos	N. de las bases purínicas en grs.	Observaciones
Julio										
24				100						
25	15°	732	6400	id	265	1047	0,1246	22,0480	0,00689	Diarrea
26	14°5	730	6400	id	280	1045	0,1344	23,9588	0,00504	
27	13°5	731	6400	id	285	1048	0,1329	23,9701	0,01169	Análisis conjunto
28	13°5	731	6500	id	225	1048	0,1329	23,9701	0,0	
29	14°	727	6400	id	290	1047	0,1329	23,9701	0,01169	
30	14°5	722	6400	id	295	1042	0,1212	26,4320	0,01298	
31	15°	725	6400	100	270	1041	0,1107	24,1922	0,01350	
Agost.										
1	14°5	731	6400	id	254	1047	0,1173	18,6758	0,01173	
2	14°5	727	6400	id	290	1048	0,1305	25,3840	0,00812	
3	15°5	720	6400	100	240	1050	0,1152	25,1904	0,01008	
4	15°5	722	6400	id	225	1052	0,1170	23,6160	0,00855	
5	16°5	726	6400	id	222	1038	0,1288	26,3720	0,01288	
6	15°	724	6500	id	280	1052	0,1368	25,0192	0,01672	
7	14°	726	6400	id	255	1053	0,1491	25,3732	0,01704	
8	13°	725	6400	id	235	1040	0,1340	23,5884	0,01072	

Sigue

Continuación

Experimento. Perra B. Serie I.

Fecha	Tem. ambiente media	Presión atmosf. media	Peso del animal en gramos	Bebida en las 24 horas en c. c.	Cantidad de la orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico elimi- nado en gramos	Urea eliminada en gramos	N.º de las bases purínicas en grs.	Observaciones
Agost.										
9	15°5	751	6550	100	550	1041	0,1520	24,5008	0,00924	
10	15°5	729	6500	180	558	1040	0,1565	25,0440	0,01260	
11	14°5	725	6250	500	405	1051	0,1296	27,5600	0,01458	
12	14°5	725	6250	500	655	1019	0,1638	28,5056	0,02489	
13	15°5	722	6500	500	715	1018	0,1537	25,1680	0,05003	
14	17°5	719	6500	500	645	1019	0,1355	24,7680	0,02064	
15	18°	719	6550	500	675	1109	0,1354	24,1920	0,02565	
16	19°	721	6550	100	695	1018	0,1355	25,3556	0,02625	
17	17°	722	6550	id	565	1040	0,2117	21,0240	0,01533	
18	16°	724	6500	id	—	—	—	—		
19	15°	725	6500	id	—	—	—	—		
20	14°5	724	6500	id	500	1041	0,1170	24,5761	0,00960	
21	15°5	725	6550	id	295	1040	0,1092	21,9008	0,00590	
22	10°	751	6550	id	500	1041	0,0946	51,5600	0,01220	Hielo, frío
23	12°	736	6500	id	565	1053	0,1314	27,0976	0,01022	intenso
24	12°5	733	6500	id	510	1037	0,1085	29,5656	0,01116	

B. — EXPERIMENTOS SOBRE LA ACCION DEL ATOPHAN

Después de los estudios de *Nicolaier* y *Dohrn*, que habían demostrado que los ácidos derivados del quinolin-carbónico aumentaban considerablemente la eliminación del ácido úrico, otros investigadores han señalado el interés terapéutico de estos ácidos.

Conseguir un medicamento capaz de eliminar de un uricémico sin trastornos del organismo el ácido úrico en exceso, ha sido ya durante largo tiempo un problema planteado por los terapeutas. Con el descubrimiento de los mencionados autores, parece se está llenando un vacío en el arte de curar.

De los numerosos experimentos, resulta que los únicos compuestos activos quinolin-carbónicos son los que tienen en la molécula 2 un radical fenilo; su acción puede no sufrir, si en la molécula 4, 6 u 8 hay sustituciones diversas.

Los cinco compuestos más activos de la serie son: el *atophan*, el *paratophan*, el *isatophan*, el *novatophan* y la *diapurina*.

Los observadores prefieren de estas substancias unas u otras, según sus ventajas; así el *atophan* es el eliminador más poderoso, el *novatophan* no tiene el sabor amargo de aquel y la *diapurina* no produce enturbiamiento de la orina.

Hasta aquí el *atophan* ha sido el mejor estudiado y a él se refieren también nuestros experimentos.

El *atophan*, o ácido 2-fenilquinolin-4-carbónico, es un polvo cristalino, blanco o blanco amarillento, inodoro, de sabor amargo y picante a la vez, insoluble en el agua, pero soluble en el alcohol y éter. Funde de 208° a 209°.

El *novatophan* va substituyendo al *atophan*; es un polvo amarillo-blanquecino, sin sabor, sin olor, insoluble en el agua, soluble en el alcohol, éter y benzol. Funde a 75°.

La acción terapéutica del atophan ha sido estudiada por *T'schernikow, Deutsch, Weintraud, Heller, Skorzewsky y Brugsch*, habiendo obtenido todos resultados excelentes, en cuanto a su acción eliminadora del ácido úrico. La excreción úrica puede llegar a ser con altas dosis de atophan tan considerable, que el ácido úrico se deposita en el riñón formando concreciones calcúscas que dan lugar a cólicos nefríticos. Se previene ese inconveniente administrando abundante bebida que facilita la salida del ácido.

En cuanto a su empleo en la artritis úrica, no se ha llegado todavía a resultados definitivos. Unos sostienen que es un poderoso eliminador del ácido úrico en toda artritis, mientras que otros no han obtenido sino en ciertos y determinados casos alivio o curación, sobre todo en la gota aguda.

El artritismo gotoso crónico es poco mejorado por el atophan.

La interpretación del mecanismo de la acción que tiene este medicamento es muy discutida y numerosas son las teorías para explicarlo.

Dohrn sostiene que el ácido úrico es eliminado en gran cantidad por el atophan, a causa del aumento del catabolismo que sufren las substancias capaces de formarlo (nucleoprotéidos, etc).

A esto se opone la teoría de *Weintraud*, según la cual el ácido úrico es eliminado en gran cantidad por la mayor permeabilidad del riñón.

Retzlaff cree que a causa de la administración del atophan hay un proceso fermentativo mayor de las substancias que forman las purinas, aumentado así el ácido úrico.

Brugsch y Klemperer sostienen que hay una movilización mayor del ácido úrico o de sus substancias madres en los tejidos, producida por el atophan.

Skorzewsky cree que hay una disminución de la uricolisis.

Según *Luzzatti y Ciusa*, que han estudiado detenidamente estos puntos, la acción de estos medicamentos es debida a dos causas:

1°. — Al aumento de la permeabilidad del riñón para con el ácido úrico (teoría de *Weintraud*).

2°. — A la movilización de los residuos de los nucleoproteidos depositados en los tejidos y a la facilidad de oxidación de las purinas hacia el ácido úrico.

Los experimentos fueron hechos de la siguiente manera:

1°, dos series en mí personalmente, desde el 19 de agosto al 8 de septiembre y del 16 de septiembre al 1° de octubre de 1913. usando el régimen alimenticio indicado en la primera parte de esta nota.

2°, dos series en el señor D., del 27 de agosto al 7 de septiembre, con alimentación variada y del 17 de septiembre al 30 del mismo mes, con alimentación uniforme. El señor D., que se ha prestado amablemente a este experimento, es ingeniero, de 62 años, 85 kilogramos de peso, alto, habitualmente sano, a pesar de su diátesis artrítica; no se sometió en su primer experimento a régimen especial. En el segundo experimento tenía la siguiente alimentación: pan 260 grs., carne 140 grs., verdura de puchero (papa y repollo) 400 grs., naranjas 400 grs., azúcar 30 grs., leche 1200 grs., té 350 cc., vino 350 cc.

3°, una serie corta en la señora H., de 60 años, obesa, con diátesis úrica, del 16 de septiembre al 22 del mismo mes, (dieta lacto-vegetariana constante).

4°, dos series en la perra B, del 27 de agosto al 6 de septiembre y del 17 de septiembre al 30 del mismo mes.

En los cuadros adjuntos he anotado el peso de la persona o del animal, la temperatura ambiente, la bebida ingerida o el atophan ingerido, la cantidad de orina en las veinte y cuatro horas, su densidad, el ácido úrico, la úrea y los cuerpos purínicos en grs.

Para hacer una investigación rigurosa sobre la influencia de un medicamento en los cambios orgánicos, es necesario poner al sujeto que se estudia bajo un régimen constante; es decir, que ingiera todos los días la misma cantidad de los mismos alimentos

de una composición determinada, y la misma cantidad de bebida.

Al cabo de algunos días se tendrá una eliminación constantemente igual de los elementos normales, y recién entonces puede empezarse con el tratamiento a ensayar. Solamente en esas condiciones se puede obtener datos serios.

En clínica, ese procedimiento es difícilmente practicable.

ACCION GENERAL DEL ATOPHAN

He podido notar que el atophan es un medicamento inofensivo para el hombre, no habiendo nunca causado el más mínimo trastorno.

Algunos autores han sostenido que hay una pequeña diuresis al administrar el atophan. En los experimentos sobre mí, he podido ver que la diuresis no se producía durante los días de la administración del medicamento y se notaba al contrario una disminución de la cantidad de orina; lo mismo sucedía en el señor D., en la señora H. y en la perra. El primero o segundo día después de la administración de atophan hubo casi siempre un aumento de orina, aumento que en mí llegó, después de tomar durante tres días 3 grs. de atophan, desde 2000 cc. a 2840 cc. La acción diurética sería, pues, tardía.

El enturbiamiento de la orina, que según algunos se produce en un grado notable, no fué observado en mis orinas, mientras que en las del señor D. hubo dos veces gran enturbiamiento; lo mismo sucedió con la orina de la señora H.

Todas las orinas eran después de uno o dos días de la administración del atophan de un color muy oscuro, sin ser, entonces, turbias.

En la perra no hubo tampoco diuresis y el enturbiamiento

era muy poco acentuado, pero las orinas eran de un color obscurísimo.

Después de haber tomado durante tres días $1\frac{1}{2}$ grs. de atophan, se notó en la perra el día siguiente una diuresis marcadísima; de 315 cc. que eliminó el día anterior, pasó a 750 cc., siendo su color igualmente muy oscuro, (véase cuadro 11). Ese día comía la perra, pero el siguiente no quizo probar nada, bebiendo a voluntad 550 cc. de agua. El peso también había disminuído 400 grs. durante la diuresis. En la autopsia practicada en seguida, no se encontró ninguna alteración macroscópica en los órganos internos.

El poder eliminador selectivo del atophan sobre el ácido úrico se desprende en nuestros experimentos, indiscutiblemente, de los cuadros adjuntos.

Dosis pequeñas en el hombre. — Administrando 2 grs. de atophan, repartidos en cuatro veces al día, hubo un aumento de ácido úrico desde 60 cgrs. hasta 87 cgrs. ó sea 45 por 100 en los experimentos sobre mí, (véase cuadro 6, día 26 al 27 de agosto, y 2 al 3 de septiembre; cuadro 7, del 18 al 19 de septiembre).

La acción ha durado una vez hasta el día siguiente, pero en menor grado, (véase cuadro 7, día 19 al 20 de septiembre). Las demás veces se estableció el equilibrio normal al siguiente día bruscamente.

En el señor D., que en su primer experimento variaba su alimentación y que por ese motivo no podemos tomar en cuenta mayormente los resultados, mientras que nos son útiles los de la segunda serie, se ha conseguido con la dosis de 2 grs. aumentos desde 50 hasta 63 grs. o sea un aumento de un 26 por 100, (véase cuadro 9, día 19 al 20 de septiembre). En el primer experimento, aumentó el ácido úrico de 50 cgrs. a 90 cgrs., o sea en un 80 por 100.

El día 2 y más el día 3 de septiembre, en el experimento primero el señor D. tomó alimentos libres de purinas, y hubo, a pesar de la administración de atophan, una disminución del ácido úrico en la orina.

Hablaría esto en favor de la teoría de *Skorzewsky*. Es decir, que disminuye el ácido úrico por diferencia de purinas de origen exógeno (dieta láctea y vegetariana).

La acción del atophan no se prolongó en el señor D. el segundo día.

He hecho también una sola prueba de administración de 2 grs. de atophan en la señora H.; aumentó en ella la eliminación del ácido úrico desde 22 cgrs. hasta 36 cgrs., o sea en un 74 por 100.

Dosis mayores prolongadas. — Siguiendo durante tres días con tres grs. repartidos en veinte y cuatro horas, cada vez un gramo de atophan, aumenta la eliminación del ácido úrico en el experimento sobre mí, como en el del señor D., durante el primer día bruscamente, de 62 cgrs. a 101 y de 48 a 69 cgrs., respectivamente, o sea en un 63 y 44 por 100.

Continuando, el segundo día baja a 94 por 100 en mí y a 8 por 100 en el señor D. La disminución es en el tercer día respecto al primero, en mí un 7 por 100 y en el señor D. un 10 por 100.

Al suspender el medicamento vuelve ese día o el siguiente a su constante normal la cantidad eliminada de ácido úrico.

En el ensayo sobre mí, como sobre el señor D., hubo el tercer o cuarto día después de haber suspendido el medicamento una nueva eliminación mayor del ácido úrico, emitiéndose unos 20 cgrs. más que normalmente. Habría en ese caso una acción tardía.

Comportamiento de las purinas. — Los cuerpos xanto-úricos no siguen la curva de eliminación del ácido úrico, sino que son segregados en mayor cantidad recién el segundo o tercer día de la administración atophánica y llega hasta 26 cgrs. en mí, lo que corresponde a un aumento de un 100 por 100; en los otros ensayos ese aumento es más o menos igual. Nada preciso se puede sacar

en cuanto a las purinas en el señor D. y tan luego aumentan como disminuyen.

Comparando la cantidad de purinas con la de orina eliminada, vemos que aumentan casi proporcionalmente.

Respecto a la úrea, notamos que aumenta tan solo con dosis mayores en mí, mientras que en el señor D. el aumento se produjo siempre.

Resultado en la perra. — En la perra causó la primera administración de atophan una gran diarrea, por la cual no pueden tomarse en cuenta los datos conseguidos (véase cuadro 11, día 28 y 29 de agosto).

Al dar un gramo de atophan en una sola vez por día aumentaba el ácido úrico unos 3 cgrs. o sea un 30 por 100, volviendo el día siguiente a la normal, (véase cuadro 11, día 3 y 4 de septiembre; cuadro 12, día 19 y 20 de septiembre).

Las purinas disminuyen el día de la administración de 15 cgrs. a 5 cgrs. o sea en un 66 por 100, para aumentar otra vez el segundo día.

La úrea no sufrió variaciones considerables.

Administrando durante tres días seguidos $1\frac{1}{2}$ grs. de atophan aumentaba el ácido úrico cada día 2 cgrs., aproximadamente, durante los tres días de 10 cgrs. a 16 cgrs., o sea en un 60 por 100. Al suspenderse el medicamento hubo todavía una eliminación mayor que normalmente, el día siguiente 14 cgrs., descendiendo después la eliminación por debajo de la normal del ácido úrico (7 cgrs.).

Las purinas se comportan como en el hombre, es decir, que sufrieron un ascenso el día que se suspendió el medicamento, (7 mgrs. el día 28 y 29 de septiembre, cuadro 12).

Durante la administración del atophan disminuyó la úrea; suspendido aquel, oscilaba considerablemente la cantidad de úrea eliminada, para reducirse al final hasta la mitad de la normal (véase cuadro 12, día 26 y siguientes de septiembre).

CONCLUSIONES

De lo que antecede dedúcese lo siguiente con respecto a la acción de atophan:

1°. — *Esta substancia a dosis terapéuticas no es tóxica para el hombre.*

2°. — *El atophan no es diurético durante su administración; al suspenderse se produce la diuresis.*

3°. — *El atophan hace aumentar la eliminación del ácido úrico; su acción se manifiesta recién en dosis diarias de 2 grs. Con esta dosis el aumento oscila entre 9 cgrs. hasta 40 cgrs., término medio 20 cgrs. por encima de la cantidad normal; o sea una mayor eliminación desde un 13 por 100 hasta un 84 por 100, con un promedio de 37 por 100 por encima de la cantidad normal. Con dosis de 3 cgrs. el aumento medio es de 25 cgrs. o sea un 47 por 100 de la cantidad normal.*

La acción es brusca y cesa inmediatamente al suspenderse el remedio, cuando se suministra durante un solo día.

Siguiendo durante algunos días con la administración del medicamento, disminuye la acción eliminadora en el hombre, progresivamente, y aumenta en el perro.

Después de administrar durante algunos días el atophan, se observa una acción tardía sobre la eliminación del ácido úrico.

4°. — *El atophan hace aumentar la cantidad del nitrógeno de las purinas urinarias en el segundo tiempo; con dosis de 3 grs. hasta en un 100 por 100, pero su acción es inconstante.*

5°. — *Produce generalmente un aumento de la úrea eliminada en el hombre y una disminución en el perro.*

BIBLIOGRAFIA

Se citan exclusivamente algunas monografias.

Bouchard, Lambling. Tratado de Patología General. Vol III.

Cantani. Patología e terapia del ricambio materiale. Vol. II.

Fauvel. Physiologie de l'acide urique. París, 1907.

Kindborg. Teoría y práctica de la medicina interna. Tomo II, 1913.

Magnus Levy. En v. Noorden. *Handbuch der Stoffwechselskrankheiten.* II Bd.

Minkowski. Ueber die Physiologie und Pathologie d. Harnsaure, 1908.

Primavera. A. L'acido urico. Sua genesi etc. Napoli, 1913.

Zagari é Pace. La genesi dell' ácido úrico e della gotta. Napoli, 1897.

Ensayos sobre la acción del atophan

Experimento Stuckert. Serie I

Fecha	Temp. media	Bebida en las 24 horas en c. c.	Atophan ingerido en gramos	Peso en gramos	Cantidad de la orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico eliminado en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en gramos	N.º de las bases purínicas en gr.	Observaciones
Agost.										
19	10,7	2890		84,100	1410	1022	0,6204	44,5556	0,09588	
20	9,5	id		84,000	2740	1016	0,7809	56,1152	0,14996	
21	12,6	id		84,000	2185	1020	0,6992	48,7424	0,11799	
22	3,2	id		84,100	2240	1019	0,7056	57,3440	0,09856	
23	3,5	id	1,50	84,000	2710	1017	0,7317	62,4584	0,15176	
24	5,3	id		84,000	2290	1019	0,7786	58,6240	0,13282	
25	9,3	id		84,050	2475	1019	0,7301	60,1920	0,26730	
26	12,1	id	2,00	84,000	2225	1020	0,7120	55,5582	0,15575	
27	10,8	id		84,200	2010	1019	0,8040	48,8832	0,15960	
28	12,6	id		84,150	2670	1015	0,7076	59,8080	0,15098	
29	15,5	id		84,000	2250	1019	0,7136	55,6351	0,20962	
30	15,1	id		84,000	2110	1020	0,7174	62,1184	0,16338	
31	14,0	id		84,000	—	—				Paseo
Sept.										
1	11,5	id		84,000	1940	1018	0,6790	57,1156	0,15520	
2	13,4	id	2,00	84,000	2290	1017	0,6756	57,1815	0,20152	
3	14,5	id		84,100	1750	1024	0,8575	49,2800	0,11900	
4	13,1	id		84,150	2440	1018	0,6954	62,4640	0,21472	
5	14,2	id		84,000	2560	1017	0,5888	63,9232	0,27648	
6	15,1	id		84,200	1850	1022	0,6660	50,2920	0,08990	
7	14,4	id		84,000	2480	1019	0,6572	61,9256	0,24394	
8	15,7	id		84,000	1880	1020	0,6586	52,9408	—	

Ensayos sobre la acción del atophan

Experimento Stuckert. Serie II

Fecha	Temp. ambiente media	Atophan ingerido en gramos	Peso en gramos	Cantidad de orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido urico eliminado en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en gramos	N.º de las bases purinicas en gra.	Observaciones
Sept.									
15	9,1		84,500						
16	12,0		84,500	2210	1017	0,6237	68,0064	0,22638	
17	14,9		84,500	1950	1019	0,5755	61,1520	0,10140	
18	15,3		84,400	2290	1017	0,6069	65,0208	0,12824	
19	18,3	2,00	84,400	2070	1018	0,8694	52,9920	0,09956	
20	21,7		84,200	1850	1023	0,7400	62,0860	0,0830	
21	25,8		84,200	1620	1026	0,5670	54,3672	0,12844	
22	16,9		84,000	1510	1026	0,6495	59,9168	0,08154	
23	13,4		84,300	1730	1025	0,6191	58,0588	0,15454	
24	15,6	3,00	84,200	2300	1020	0,0120	71,6560	0,21620	Paase
25	17,9	3,00	84,400	1980	1024	0,9504	70,9352	0,11088	
26	13,8	3,00	84,400	2000	1022	0,9400	51,2000	0,12000	
27	12,3		84,400	2840	1016	0,7952	50,8928	0,16492	
28	11,1		84,200	2650	1017	0,7155	52,5760	0,22790	
29	11,5		84,000	2320	1018	0,7424	57,9072	0,12992	
30	12,6		84,200	1990	1021	0,9353	65,6800	0,22686	
Octub.									
1			84,000	2400	1018	0,7680	53,7600	0,18729	

Ensayos sobre la acción del atophan
Experimento del Sr. D. Serie I

Fecha	Carne ingerida en gramos	Temp. media amb.	Atophan en gramos	Cantidad de bebida en c. c.	Cantidad de orina en las 24 horas en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico eliminado en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en gramos	Nitrog. de las bases purínicas en gramos	Observaciones	
Agost.											
27	140	10,8		1900	1750	1015	0,4550	53,600	0,2065		
28	120	12,6		1950	1675	1016	0,4866	25,944	0,1608		
29	120	15,5	2,00	1800	900	1026	<u>0,8820</u>	<u>28,809</u>	<u>0,0792</u>	Orina turbia	
30	140	15,1		1950	1600	1017	0,6120	27,648	0,1536		
31	140	14,0		2000	1800	1016	0,4410	26,496	0,2052		
Septb.											
1	50	11,5		1900	1200	1020	0,5280	27,648	0,0696		
2	125	13,4		1900	1750	1014	0,6475	29,120	0,1610		
3	0	14,3	2,00	1900	1325	1015	<u>0,2981</u>	<u>21,200</u>	<u>0,1404</u>		
4	50	13,2		1900	1400	1014	0,4200	26,880	0,1540		
5	140	14,2	2,00	1900	1400	1017	0,5460	27,776	0,0980		
6	140	15,1		1900	1400	1016	<u>0,6720</u>	<u>26,880</u>	<u>0,0980</u>		
7	140	15,4		2000	1500	1017	0,3909	25,920	0,1980		



Cuadro N.º 9

Experimento del Sr. D. Serie II

Fecha	Temp. ambiente media	Atophan ingerido en gramos	Cantidad de bebida en c. c.	Cantidad de la orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico eliminado en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en gramos	N. de las bases purínicas en grs.	Observaciones
Septb.									
17	14,9		1900	1550	1017	0,5847	27,648	0,1525	
18	15,5		id	1650	1015	0,4558	25,344	0,1881	
19	18,3		id	1100	1021	0,5170	23,936	4,0902	
20	21,7	2,00	id	1150	1020	<u>0,6525</u>	<u>26,496</u>	<u>0,0736</u>	
21	25,8		id	1200	1018	0,4440	24,576	0,1632	
22	16,9		id	900	1026	0,4250	24,192	0,0810	
25	15,4		id	1000	1024	0,4800	26,240	0,0700	
24	15,6	3,00	id	1500	1014	<u>0,6900</u>	<u>28,800</u>	<u>0,2340</u>	Orina turbia
25	17,9	3,00	id	1100	1021	<u>0,6050</u>	<u>27,456</u>	<u>0,0616</u>	" "
26	15,8	3,00	id	1225	1019	<u>0,6248</u>	<u>25,560</u>	<u>0,0858</u>	
27	12,3		id	1700	1014	0,5440	25,936	0,1122	
28	11,1		id	1750	1013	0,4200	24,640	0,1820	
29	11,5		id	1675	1014	0,6198	25,584	0,5111	
30	12,6		id	1350	1017	0,4860	23,192	0,1701	

Experimento de la Sra. H.

Fecha	Temp media	Cantidad de orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico eliminada en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en gramos	N.º de las bases purínicas en gramos	Observaciones
Septb.							
16	12,7	1750	1012	0,315	29,120	0,0840	
17	14,9	1500	1010	0,270	24,000	0,1680	
18	15,3	1200	1015	0,300	18,452	0,1592	
10	18,3	1000	1018	0,225	12,800	—	2 grs. de atophan
20	21,7	800	1021	<u>0,560</u>	<u>21,120</u>	<u>0,0280</u>	Orinas turbias
21	23,8	600	1024	0,210	13,824	0,0528	

Cuadro N.º II

Ensayos sobre la influencia del atophan

Perra B. Serie I

Fecha	Tem ambiente media	Peso del animal en gramos	Atophan ingerido en gramos a las 4 p. m.	Cantidad de la orina en o. o.	Densidad de la orina	Acido úrico eliminado en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en gramos	N. de las bases purínicas en gra.	Observaciones
Agost.									
27	15°5	6200		273	1048	0,1018	22,1760	0,01056	
28	14°	6250		285	1047	0,1112	24,0768	0,01140	
29	15°	6200		300	1043	0,1170	24,1920	0,01560	
30	16°	6200	1,00	200	1050	<u>0,0960</u>	<u>19,4560</u>	<u>0,00520</u>	Diarrea (esta observación no puede tomarse en cuenta)
31	16°	6200		390	1027	0,1131	23,9616	0,01638	
Septb.									
1	15°	6200		320	1036	0,1022	25,8048	0,01344	
2	16°	6200							
3	17°	6200		315	1041	0,1071	27,8784	0,01260	
4	17°	6200	1,00	270	1045	<u>0,1350</u>	<u>26,5464</u>	<u>0,00756</u>	
5	15°	6250		315	1045	0,1229	27,0144	0,01512	
6	16°	6150		290	1044	0,1044	22,6442	0,01218	Vomitó

Ensayos sobre la influencia del atophan

Perra B. Serie II

Fecha	Temp. ambiente media	Peso del animal en gramos	Atophan ingerido en gramos a las 4 p. m.	Cantidad de orina en c. c.	Densidad de la orina	Acido úrico eliminado en las 24 horas en gramos	Urea eliminada en gramos	N. de las bases purinicas en grs.	Observaciones
Septb.									
17	16°	6250		245	1050	0,0789	25,8356	0,00335	
18	16°	6250		275	1045	0,1018	27,8090	0,00660	
19	16°5	6500		270	1048	0,0972	26,9568	0,00864	
20	18°5	6300	1,00	260	1052	<u>0,1248</u>	<u>26,6240</u>	<u>0,00416</u>	
21	19°	6500		297	1046	0,1000	27,1140	0,00715	
22	19°	6500		205	1042	0,1015	28,2112	0,01592	
23	18°	6550		380	1045	0,1020	29,1840	0,01080	
24	18°	6300		240	1050	0,1120	26,1632	0,00840	
25	18°	6300		250	1040	0,1117	24,3040	0,01078	
26	18°	6350	1,50	255	1044	<u>0,1275</u>	<u>18,6858</u>	<u>0,00010</u>	
27	17°	6400	1,50	215	1051	<u>0,1456</u>	<u>23,6800</u>	<u>0,00400</u>	Orina oscura
28	16°5	6400	1,50	550	1041	<u>0,1707</u>	<u>20,9664</u>	<u>0,00756</u>	Orina oscura
29	17°5	6050		525	1014	0,1465	27,8400	0,02250	Orina oscura
30	16°	6950		300	1018	0,7056	11,9600	0,01210	Parece enferma No comió. Bebida 55 c. c.

La ingestión del atophan corresponde al día antes de la acción