

Tesis de Posgrado

El S no proteico sanguíneo

De Meio, Romano Humberto

1935

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

De Meio, Romano Humberto. (1935). El S no proteico sanguíneo. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0187_DeMeio.pdf

Cita tipo Chicago:

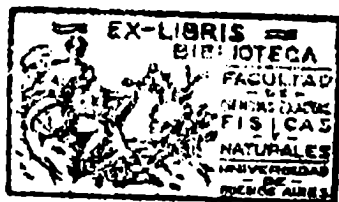
De Meio, Romano Humberto. "El S no proteico sanguíneo". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1935.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0187_DeMeio.pdf

EL S E R V I C I O P R A C T I C O S A N G U I N E O

Tesis de Doctorado
en Química

Romano Humberto De Meio



Rosario, 1933

La presentación de este modesto trabajo, significa para mí, no el cumplir con una obligación, que siempre debe ocupar un lugar secundario, sino mi iniciación en la investigación científica.

Al egresar de esta querida casa con un título y un cúmulo de conocimientos, los problemas que se plantean y con que uno tiene que chocar, se nos aparecen de difícil solución. Tenemos, me creo en el derecho de generalizar, porque me parece ser sólo una voz que expresa el sentir general, que encarar las dificultades que a cada paso se nos presentan y si conseguimos salir airosos de esos pequeños tropiezos, agregamos no sólo mayores conocimientos a nuestra incipiente preparación, sino también un motivo más para confiar en nuestra propia capacidad. Desearía acentuar la importancia de esta segunda manifestación, pues si bien es cierto que la primera tiene suma importancia, no lo es menor el hecho de sentirse día a día con mayores fuerzas materiales y espirituales

Cuantos no habrá, que por el hecho de no haber nunca siquiera intentado la solución de un problema desconocido, se sienten íntimamente incapaces de abordarlos. De aquí que sea de suma utilidad la realización de un trabajo antes de graduarse y palpar así que de ninguna manera son "picos inaccesibles" para el que tiene un poco de voluntad y constancia.

He hablado anteriormente de obligación y podría también agregar "medio" para conseguir otro fin que no sea puramente el hallazgo de la verdad por la verdad misma, que no sea el experimentar esa inmensa satisfacción espiritual que nos produce el hallazgo de un hecho nuevo.

Alentado y aconsejado en el estudio del presente problema por el Dr. Juan T. Lewis, director del instituto de Fisiología de Rosario he deseado me acompañara en la presentación de esta tesis, realizada en los laboratorios de dicho Instituto. Debo por otra parte a sus sabios consejos y sugerencias el que haya podido llevarla a feliz término y creo que la mejor demostración de aprecio y reconocimiento hacia él, ha de ser la conquista de este primer jalón en mi carrera científica.

La exposición de mis trabajos ha de ser un relato más o menos escueto de los hechos, sin extenderme en consideraciones al margen del asunto y solo mencionando lo que realmente tenga atinencia al mismo. La bibliografía servirá para orientar al que desee profundizar algunos puntos.

Hay que procurar, como bien lo ha hecho notar A.V. Hill en su conferencia pronunciada en el Congreso de Fisiología de Roma, que disminuya el volumen de las publicaciones científicas, eliminando el palabrerío inútil. Es tal la impresión que el aumento incesante y desmedido de las publicaciones le produce, que llega a manifestar lo siguiente: "Something, however, must be done, or science will perish under its own weight".

Lo malo, manifiesta, es que la ciencia y las publicaciones se han transformado en un negocio; la práctica del aviso se ha insinuado; el progreso de los profesionales depende, como dijo en Boston hacen tres años, del número de kilogramos de papel publicados.

Estas manifestaciones de Hill, a mi modo de ver, tienen un valor general y abarcan todas las esferas y todos los ambientes.

Después de las consideraciones anteriores, que me ha parecido prudente hacer, solo me resta pedir a mis queridos maestros juzguen el trabajo que presento y que anuncia el despertar de una vocación científica, que ojalá las circunstancias tan cambiantes de la vida me permitan seguir cultivando.

Rosario, Agosto de 1933

Alberto Delleo

TECNICAS DE DOSAJE.

Fundamento de los métodos conocidos.

El análisis de los métodos hasta el presente propuestos y ensayados para el dosaje de sulfatos y otras fracciones del S no proteico en sangre, orina, otros líquidos orgánicos y tejidos, nos conduce a clasificarlos en tres grandes grupos:

a) Precipitación de los sulfatos al estado de sulfato de bencidina según Raschig. El precipitado puede determinarse por métodos:

1) DIRECTOS

Acidimétricos.- Titulación del precipitado con NaOH empleando como indicador rojo de fenol (Pohorecka-Lelesz; Fiske) o fenolftaleína (Lesure et Dunez; Chatron; Cope).

Colorimétricos.- La diazotación de la bencidina y su copulación con fenol (Kahn y Leiboff) o con timol (Cuthbertson y Tompsett) da coloraciones comparables mediante el colorímetro. Su oxidación mediante H_2O_2 y $FeCl_3$ (Hubbard; Wakefield) el tratamiento mediante I, IK y NH_3 (Yoshimatsu Shun-Ichi) coloración marrón o ClH y furfurool (Y.Yamazaki) color amarillo canario, hacen posible su dosaje colorimétrico.

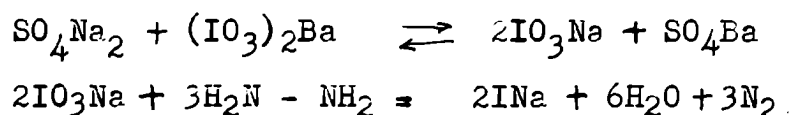
2) INDIRECTOS

El precipitado de sulfato de bencidina es oxidado con $Cr_2O_7K_2$ y el exceso de $Cr_2O_7K_2$ se dosa por iodometría (Power; Wakefield y Power).

b) Precipitación como SO_4Ba .

Desde el método de Hamburger que precipita con $BaCl_2$ cetónico y determina volumen de precipitado centrifugando hasta volumen constante

(en una especie de hematocrito), los métodos gravimétricos en que se emplean microbalanzas, (Robison, Wolf y Osterberg, Konarsky, Loeb y Benedict, Waelsch y Klepetar) para la pesada del sulfato de bario, hasta los nefelométricos en que se adiciona gelatina para efectuar la comparación (Denis, Denis y Reed, Chatron, Maxwell, Bischoff y Blatherwick), podemos considerar a los métodos que denominaríamos físicos. Los métodos químicos incluyen al de Morgulis y Hemphill, para S total, fundado en la precipitación con CrO_4Ba en medio clorhídrico, neutralización para eliminar el exceso y titulación iodométrica del CrO_4H_2 liberado, método que hacen aplicable al dosaje de sulfatos, oxidando previamente con H_2O_2 y FeCl_3 y el de Van Slyke, Hiller y Berthelsen que se basa en las siguientes reacciones:



y el N_2 libre se dosa volumétricamente.

Konrad Lang opera de manera idéntica a Morgulis, pero el CrO_4H_2 liberado es dosado colorimétricamente con difenilcarbocida.

Quéstanos por considerar aquellos métodos que se valen c) de la reducción de los sulfatos a SH_2 .

Ter Meulen reduce en corriente de H en presencia de amianto platinado como catalizador y el SH_2 formado lo determina iodométricamente o si se trata de muy pequeñas cantidades colorimétricamente.

El método de Lorant y Kopetz es indudablemente muy elegante, pero muy engorroso y además de aplicarse al dosaje de S total solamente, necesita el empleo de reactivos muy puros. La reducción del S, que previamente ha sido transformado en sulfatos, a SH_2 se verifica en presencia de IH y fórmico; el SH_2 formado se destila y por la reacción de Caro (con dimetilparafenilendiamina) se transforma en azul de metileno comparando al colorímetro.

Dosaje de los sulfatos según la técnica de Cope.

Me veo en la necesidad de exponer brevemente la técnica ideada por este autor al sólo objeto de hacer más clara la comprensión de mi método; donde la aplico al dosaje del S no proteico total y S oxidado total. Si así no fuera bastaría con referirme a la cita correspondiente.

El método ideado por Cope, salva los inconvenientes encontrados en la precipitación de proteínas por otros autores (Pohorecka-Lelesz), que empleaban ácido acético en caliente a tal fin, debiendo a veces completar la precipitación por agregado de pequeña cantidad de ácido tricloracético. El empleo de este último reactivo de precipitación era dificultado por la formación de un precipitado con el clorhidrato de bencidina en medio acuoso. Estos inconvenientes se salvan en el citado método por el empleo de bencidina al 1% en acetona, siendo así posible desproteínizar con ac. tricloracético.

Técnica de Cope.

A 2 o 5 cc de suero o plasma citratado en un tubo de centrífuga se agrega un volumen igual de ácido tricloracético al 20%, se mezcla bien con una fina varilla de vidrio. Las proteínas precipitadas se centrifugan, el líquido sobrenadante generalmente no requiere filtración.

En un tubo de centrífuga Pyrex de 10 cc terminado en punta se colocan 5 cc de bencidina al 1% en acetona y a estos se adicionan 2 cc. exactamente medidos del líquido centrifugado libre de proteínas. Se tapa el tubo y se coloca en agua helada durante una hora, o hasta que empiece a flocular el precipitado. Se centrifuga y se vuelca el líquido dejando escurrir 5 min. en un recipiente pequeño en cuyo fondo se ha colocado papel de filtro humedecido en acetona. Esto evita la evaporación de la acetona antes

que el drenaje sea completo. Se adicionan 10 cc de acetona; se rompe el precipitado con una fina varilla y se centrifuga; se escurre nuevamente durante 5 min. en las mismas condiciones. Al precipitado así lavado se le agrega 0,5 cc de agua destilada y se titula con NaOH N/50, empleando fenolftaleína como indicador. Al resultado obtenido es necesario restarle el número de mm³ de NaOH, necesarios para conseguir el viraje de la fenolftaleína con 0,5 cc de agua destilada.

La titulación se efectúa de la siguiente manera: al tubo de centrífuga con el precipitado adicionado de 0,5 cc de agua destilada se le introduce una fina varilla de vidrio, que se ha humedecido en solución alcohólica de fenolftaleína al 1%, se coloca en una camisa de vidrio a la cual puede hacerse llegar vapor de agua y se sumerge en el líquido un tubo capilar por el cual llega una corriente de aire desprovisto de CO₂ con el objeto de agitarlo, se agrega mediante una micropipeta o mejor la microbureta de Rehberg (por nosotros modificada) la solución de NaOH N/50, hasta que persista en frío la coloración rosa. En este momento se hace llegar vapor y si el líquido se decolora se adiciona más NaOH hasta que la coloración sea persistente. La descripción del dispositivo puede verse en el trabajo de Cope. Como la microbureta se sumerge por su extremo en el líquido y es calentada por el vapor, es necesario luego retirarla y esperar a que se enfríe, para leer el volumen real empleado, haciendo coincidir el nivel del NaOH N/50 con la punta de la microbureta. Algunos ensayos de recuperación de SO₄(NH₄)₂, agregado a suero pueden verse en el cuadro a continuación.

C U A D R O N^o 1.-

Especie:	en mg. S por 100 cc.				
	Sulfatos inor- gánicos en suero	Sulfato agregado	Valor teórico	Valor en- contrado	Dif.
perro	1,78	1,98	3,76	3,70	- 1,7%
"	1,78	1,98	3,76	3,73	- 0,9"
"	1,78	1,98	3,76	3,87	+ 3 "
"	1,80	1,98	3,78	3,75	- 0,9"
"	1,80	1,98	3,78	3,68	- 3 "

Aplicación de la técnica anterior al dosaje del S oxidado total.

La técnica de Cope permite el dosaje de sulfatos inorgánicos en sangre humana, cuyo contenido expresado en S oscila entre 0,3 y 3 mg %, con un error del 5 %. Dentro de los métodos conocidos y aplicables al dosaje de sulfatos, se presta por su sencillez a una valoración suficientemente exacta.

Los trabajos de Fiske, Pohorecka-Lelesz y otros me hicieron pensar en la posibilidad de aplicar el citado método a la valoración del S oxidado total, es decir, al que corresponde a la suma del S de sulfatos inorgánicos y S de sulfatos etéreos. Para hacer aplicable el procedimiento es suficiente con hidrolizar los sulfatos etéreos en medio ácido con lo cual luego pueden precipitarse al estado de sulfato de bencidina. La hidrólisis ácida puede efectuarse de acuerdo a la técnica de Fiske en medio clorhídrico.

Después de realizar una serie de ensayos he adoptado el siguiente procedimiento:

Una vez separadas las proteínas en la forma indicada empleando ácido tricloracético al 20 %, se mide exactamente 1 cc del líquido sobrenadante separado (esta cantidad es suficiente para el dosaje en sangre humana o de perro) y se coloca en un tubo de centrífuga de 10 cc. terminado

en punta, igual al que puede verse en fig. 1.), se adiciona 0,5 cc. de ClH aproximadamente N y se lleva a sequedad a baño maría. El residuo se disuelve en el mismo tubo con 1,5 a 2 cc. de agua destilada (si se emplea menor cantidad se forma un precipitado voluminoso cuya naturaleza no he podido averiguar). Si se adicionan 5 cc. de bencidina al 1% en acetona y se mezcla el líquido con una fina varilla de vidrio, no se produce precipitación aún enfriando, es necesario acidificar hasta viraje al rosa del azul de timol, para lo cual empleo el ácido tricloracético. Evito el empleo de ClH para no aumentar la proporción de Cl, que según observaciones ya realizadas por Fiske; Kahn y Leiboff y comprobadas por mi, aumentan la solubilidad del sulfato de bencidina. En estas condiciones enfrío con agua helada durante 1 hora o hasta principio de floculación y luego sigo la técnica ya descrita por Cope, empleando en el lavado del pp. 5 cc de acetona en lugar de 10, pues no conduce a diferencias en los resultados.

Los resultados concordantes obtenidos para sueros humano y de perro, que expongo en el cuadro 4 y que se aproximan a los obtenidos por otros autores (Denis y Reed) hacen pensar en la utilidad de la técnica preconizada.

Dosaje del S no proteico total.

Los métodos basados en la precipitación al estado de sulfato de bencidina que se han elaborado con el objeto de valorar el S total necesitan un volumen relativamente grande de suero o plasma, lo que dificulta el hacer dosajes en serie.

De los que tienen otro fundamento podemos mencionar los de Lorant; Morgulis y Hemphill; Waelsch y Klepetar.

Salvo el segundo que es relativamente sencillo, los otros requieren dispositivos más complicados y una técnica laboriosa.

En vista de estos inconvenientes he tratado de conseguir un método más práctico, he llegado así a hacer posible el dosaje de S total en $\frac{1}{2}$ cc de líquido de centrifugación en el caso de perros y 1 cc en el hombre.

Para hacer factible el dosaje es necesario transformar el S neutro y el de sulfoconjugados en S de sulfatos, lo que se consigue por oxidación del primero e hidrólisis de los segundos.

De los varios procedimientos empleados en la oxidación Benedict o modificado por Denis (nitrato de cobre, nitrato de amonio y ClNa) y más tarde por Waelsch y Klepetar; el que emplea Chatron (NO_3H y ClO_4H), el de Lorant (fosfato secundario y ClO_3Na) o el que emplean Pohorecka-Lelesz, Lesure y Dunez (NO_3H fumante y perhidrol) he elegido este último.

El principal inconveniente consistía en la forma de llevar a cabo la oxidación. Hacerla en recipientes de gran superficie (pequeñas cápsulas) presenta la dificultad de las posibles pérdidas por proyección y la ebullición irregular las favorece, a más que el pasaje del residuo a los tubos de centrífuga, podía entrañar pequeñas pérdidas. Estos obstáculos fueron vencidos mediante el dispositivo que muestra la figura 1 y que consta: de un tubo de centrífuga de los antes mencionados A, cerrado por un tubo de aspiración en vidrio Pyrex B, terminado en forma cónica, que presenta lateralmente un pequeño orificio D y que sirve de depósito al vapor que pueda condensarse impidiendo su vuelta al tubo. La aspiración se efectúa por una trompa de agua.

Para hacer que el calentamiento sea lo más uniforme posible en toda la extensión del tubo, va envuelto en una tela de cobre C y se

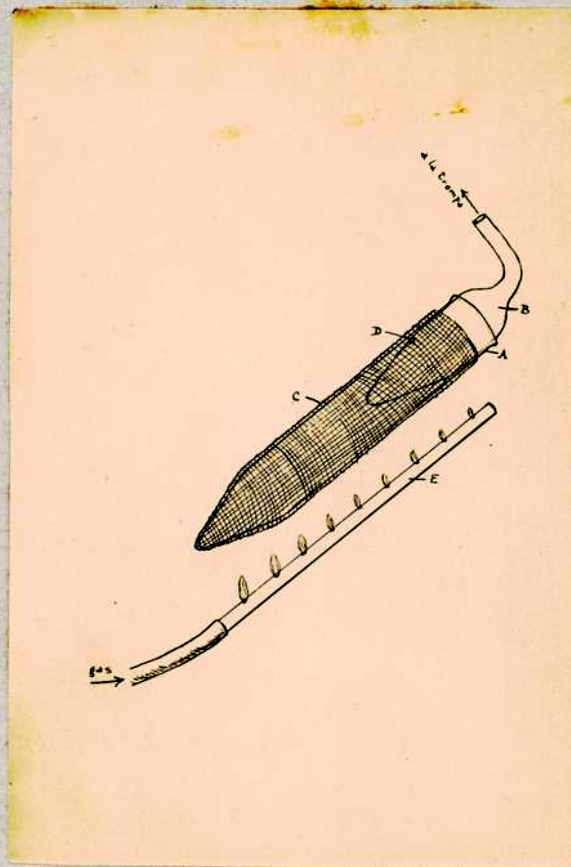


Fig 1.- Dispositivo para la oxidación

emplea un tipo especial de micromechero E, que presenta una serie de orificios, de esta manera es más difícil la condensación del vapor en las partes superiores del tubo.

Se consiguen buenos resultados en la oxidación si se observa la técnica siguiente: a 0,5 o 1 cc. de centrifugado (según el caso), colocados en un tubo de centrifuga, se agregan 0,4 cc de NO_3H fumante y se calientan con buena aspiración, de manera que el líquido no hierva, hasta sequedad, se retira el tubo y se agregan 0,2 cc de perhidrol Merck, llevando nuevamente a sequedad con precaución, evitando que haya pérdidas por proyección. El residuo blanco resultante se disuelve en el mismo tubo con $1\frac{1}{2}$ a 2 cc. de agua destilada, se acidifica hasta viraje al rosa del azul de timol con $\text{CCl}_3 - \text{COOH}$ y se procede como se indicó anteriormente.

Los dosajes de control se realizaron sobre soluciones de cistina preparada de acuerdo al procedimiento de Folin a partir de cabello humano. Previamente se verificó un macrodosaje oxidando con NO_3H y perhidrol y precipitando como SO_4 Ba determinado gravimétricamente. Conocida la concentración de S de la cistina obtenida se prepararon soluciones diluidas, valorando con el método ideado. Se consiguieron así los resultados expresados a continuación que dan un error máximo de 5%.

C U A D R O N°2

Cistina	En mg S por 100 cc.		
	S encontrado	Diferencia	Error
3	3,10	0,10	+3,3 %
3	3,15	0,15	+5 "
3	3,13	0,13	+4,3 "
3	2,88	0,12	-4

C U A D R O N^o 3

Recuperación de S agregado a suero
en mg. de S por 100 cc.

S en suero (A)	S de cistina agregado (B)	(A) + (B)	S total hallado	Dife- rencia	Error
2,45	7,33	9,78	10,1	0,32	+3,2 %
2,45	7,33	9,78	10,07	0,29	+2,9 "
2,45	7,33	9,78	10,27	0,49	+4,9 "
2,45	7,33	9,78	9,8	0,02	+0,2 "

Queda así demostrada la utilidad del procedimiento confirmada por los resultados obtenidos en perros y hombres, que concuerdan con los mencionados por otros autores: Denis y Reed, Lorant, Waelsch y Klepetar, Koehler. El cuadro a continuación consigna algunos resultados.

C U A D R O N^o 4

Especie	en mg. de S por 100 cc. de suero		
	S to- tal	Sulfatos totales	S neu- tro
R.D.M. (hombre)	6,04	3,45	2,6
L.F. "	6,45	3,6	2,85
F.L. "	5,38	1,75	3,63
A.J.C. "	4,28	1,46	2,82
T.J.C. "	4,74	3,21	1,53
P.C. "	5,06	3,36	1,70
E.S.T. "	7,34	3,34	4,00
Z.A. (mujer) asma	4,17	3,17	1,00
F.A. (mujer) tuberculosis	4,68	3,6	1,08
E.G. " apirética	5,80	4,00	1,80
J.T.L. (hombre)	4,24	2,4	1,84
O.L. (mujer)	4,26	2,8	1,46
Perro	10,75	7,7	3,05
"	9,75	7,1	2,65
"	9,85	8,8	1,05
"	9,25	6,55	2,70
"	10,45	7,8	2,65
"	10,5	7,68	2,82
"	13,75	9,95	3,80
"	8,8	7,05	1,75
"	7,77	4,91	2,86
"	10,84	6,01	4,83
"	7,45	5,10	2,35
"	11	7,19	3,81
"	9,14	6,24	2,90
"	7,68	4,34	3,34
"	8,34	5,04	3,30

C U A D R O N^o 4. continuación

Especie	en mg. de S por 100 cc de suero		
	S total	Sulfatos totales	S neutro
perro	9,24	5,16	4,08
"	10,5	5,6	4,9
"	8,8	4,80	4,0
"	7,52	6,28	1,24
"	7,32	4,60	2,72

Las determinaciones se efectuaron en ayunas

Modificaciones a la microbureta de Rehberg

La microbureta empleada en las titulaciones es la de Rehberg modificada. Como la de Rehberg, consta de un tubo capilar A (fig.2), que en la nuestra es de una sola pieza, que está graduado y dividido en mm³. La por nosotros empleada tiene un volumen total de 0,2 cc y el líquido es empujado por mercurio, que sube desde la parte inferior.

En la original de Rehberg el mercurio sube merced a la introducción de un tornillo en el mismo, contenido en un ensanchamiento inferior del tubo capilar. Este dispositivo presentó algunos inconvenientes, principalmente la dificultad de evitar la salida del mercurio por la rosca; por tal motivo la modificamos adaptando por uno de sus extremos un tubo de goma de paredes gruesas B al extremo inferior del capilar, que puede cargarse con mercurio por el otro extremo y luego cerrarse mediante la pinza C. Para hacer ascender el mercurio se comprime el tubo de goma B por medio de una planchuela de metal D₂, que obedece a dos tornillos E₁ y E₂. Es necesario que el tubo de goma sea de paredes gruesas para evitar las oscilaciones que de lo contrario se producen en la columna de mercurio.

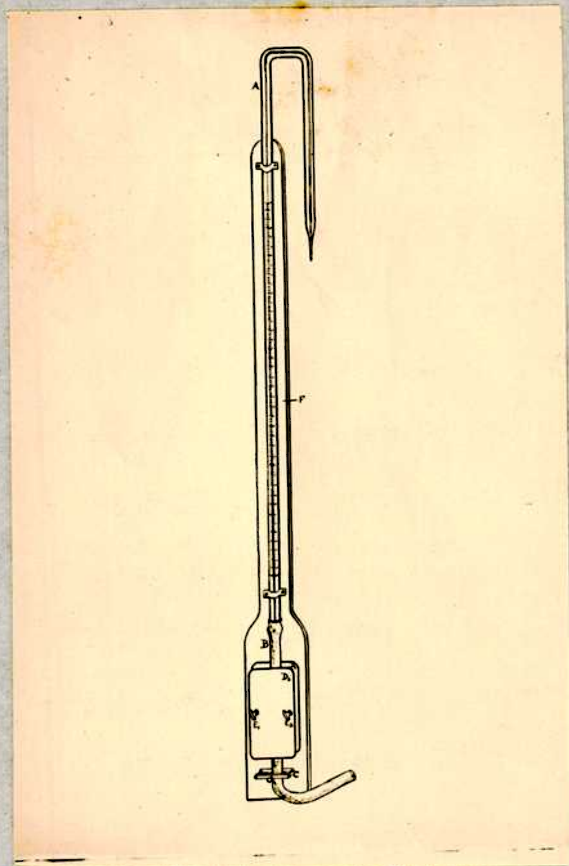


Fig 2.- Micro bureta de Rehberg(modificada)

BIBLIOGRAFIA

- Benedict.- J. Biol. Chem. 1909, 3, 363; 1910, 8, 499.
- Chatron M.- Bull. Soc. Ch. Biol. 1931, 13, 300.
- Cope C.L.- Bioch. J. 1931, 25, 1183.
- Cuthbertson D.P. and Tompsett S.L.- Bioch. J. 1931, 25, 1237.
- Denis W.- J. Biol. Chem. 1921, 49, 311.
- Denis W. and Reed L.- J. Biol. Chem. 1926, 71, 191.
- Fiske C.H.- J. Biol. Chem. 1921, 47, 59.
- Folin O.- Laboratory Manual Physiol. Chem. 4th. Ed. N.Y. 1926.
- Hamburger.- Bioch. Z. 1916, 77, 168.
- Hubbard R.S.- J. Biol. Chem. 1927, 74, V; 1930, 38, 663.
- Kahn B.F. and Leiboff S.L.- J. Biol. Chem. 1928, 80, 623.
- Konarsky A.- Bioch. Z. 1927, 187, 398.
- Koehler A.E.- J. Biol. Chem. 1928, 78, LXX
- Lang K.- Bioch. Z. 1929, 213, 469.
- Lesure A. et Dunez A.- Bull. Soc. Ch. Biol. 1928, 10, 379
- Loeb R.F. and Benedict E.M.- J. Clin. Invest. 1927, 4, 33.
Berichte Physiol. & Pharmac. 1928, 44, 249.
- Lorant I.S., Hajdu N. und Weil W.- Z. Physiol. Chem. 1931, 200, 121.
- Lorant I.S. und Kopetz L.- Bioch. Z. 1931, 238, 67.
- Maxwell L.C., Bischoff F. and Blatherwick W.R.- J. Biol. Chem. 1927, 72, 51.
- Morgulis S. and Hemphill M. J. Biol. Chem. 1932, 96, 573.
- Pohorecka-Lelesz E.- Bull. Soc. Ch. Biol. 1927, 9, 263.
- Power M.H.- Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic 1931, 6, 401.
B. Chem. Abstr. (A) 1932, August, 869.
- Rehberg P.B.- Bioch. J. 1925, 19, 270.

- Robison R.- Bioch. J. 1922, 16, 134
- Ter Meulen.- Chem. Weekbl. 1922, 19, N^o 18, 191
Trav. Chim. Pays Bas 1922, 41, 4
Berichte Physiol. & Pharm. 1923, 15, 178.
- Van Slyke D.D.; Hiller A. and Berthelsen K.C.- J. Biol. Chem. 1927, 74, 659
- Waelsch H. und Klepetar G.- Z. Physiol. Chem. 1932, 211, 47.
- Wakefield E.G.- J. Biol. Chem. 1929, 81, 713
- Wakefield E.G. and Power M.H.- J. Biol. Chem. 1930, 87, XV.
- Wolf C.G.L. und Gesterberg E.- Bioch. Z. 1910, 29, 429
- Yoshimatsu Shun Ichi.- Tohoku J. Exp. Med. 1926, 7, 119.
Berichte Physiol. & Pharm. 1926, 37, 633.
- Yunzo Yamazaki.- Bull. Chem. Soc. Japan 3, 183 (cit. por Lorant y Kopetz)

EL S NO PROTEICO SANGUINEO

Antes de entrar de lleno al tema, creo oportuno el hacer algunas consideraciones a su respecto.

El metabolismo nitrogenado ha sido objeto de numerosas investigaciones y en este terreno se han conseguido indudablemente resultados que han conducido a interpretaciones más y más acertadas respecto al comportamiento de las proteínas en el organismo animal. Sin embargo, salvo los trabajos que se refieren a balance de S, la parte sulfurada de la molécula proteica ha sido objeto, posiblemente por falta de métodos adecuados, de menor estudio.

El hecho que el S forma casi siempre parte de la molécula proteica, conduce a pensar que el estudio del comportamiento de los compuestos sulfurados en el organismo animal debe tener mucha importancia. Como veremos se ha puesto en parte de relieve por trabajos de Hopkins y colaboradores.

La importancia de la investigación del comportamiento de la parte sulfurada de la molécula proteica ha sido sugerida por Wilson quien la considera como la más activa en el anabolismo y también en el catabolismo. Es curioso además el proceso de excreción del S después de ingestión de proteínas. Ya desde 1905 von Wandt, Folin y otros investigadores encuentran que el S es excretado antes que el N, porqué la relación N/S es en los primeros días inferior a los siguientes, de donde concluyen que la fracción sulfurada de la molécula proteica es más lábil. Estos resultados han sido confirmados posteriormente, pero lo notable es que Fay y Mendel, Morgulis, han encontrado en el perro variaciones individua-

les de la relación N/S. Morgulis atribuye esto a la raza de los perros.

Decimos que el S forma casi siempre parte de la molécula proteica, porque todas las proteínas vegetales y animales, salvo las protaminas, lo contienen.

El contenido en S está principalmente relacionado a la presencia de aminoácidos como la cistina y cisteína conocidas desde mucho tiempo y al descubierto hacen relativamente pocos años por Mueller (1921) la methionina. No es indudablemente la única forma en que se presenta, existe en las glucoproteínas en forma de ácidos mucoítin y condroitin-sulfúricos, que constituyen a las mucinas y a los tejidos cartilagosos. La presencia de S oxidado en las proteínas no puede desecharse, pues la mayor parte de las determinaciones se han realizado previa oxidación, lo que transforma el S orgánico en S de sulfatos.

Nos hemos referido exclusivamente al S proteico, pero al considerar el S no proteico sanguíneo, no podemos pensar que esté exclusivamente constituido por productos derivados de proteínas. Por lo pronto no se elimina la posibilidad de la presencia de sulfolípidos y de compuestos tales como la taurina, ergotioneína, sulfatos etéreos y otros, que aunque puedan tener un origen proteico, no todos resultan directamente del metabolismo de estas sustancias.

Si algo me ha guiado al emprender este trabajo, debo confesar que preferentemente lo ha sido el hecho, puesto en evidencia por Meyerhof, Hopkins y otros, de la importancia de los compuestos a radical SH en los procesos de oxidación celulares. Que este hecho tenga cierta importancia en los mencionados fenómenos no cabe duda, pero de ahí a que se le atribuya una importancia capital, es necesario reflexionar y prestar atención a los trabajos de Warburg y otros respecto a la influencia de

los elementos metálicos en los procesos oxidativos.

Como se sabe, después del descubrimiento del glutathion por Hopkins (1921) se han sucedido innumerables trabajos relacionados a su importancia con los procesos de oxidación celulares. El estudio de su constitución química ha traído como resultado se le considere como un tripéptido constituido por cisteína, ácido glutámico y glicina, en su forma reducida.

Es quizás un tanto simple la hipótesis de que partí, pues consideré probable hallar alguna variación en la distribución del S no proteico sanguíneo, por el hecho muy conocido de la disminuída resistencia a los tóxicos de los animales suprarrenoprivos, en cuyo mecanismo de desintoxicación en condiciones normales, deben tener importancia los procesos de oxidación. Además los trabajos realizados por Loeper y que se refieren a variaciones de la "tiemia" después de la suprarrenectomía unilateral, me afirmaron en mi suposición. Supúse también que, como ya lo habían observado Denis y Reed, la concentración de las distintas fracciones del S no proteico sanguíneo (S de sulfatos inorgánicos, de sulfatos etéreos y neutro) debía variar por alimentación. Alteraciones notables de los procesos oxidativos celulares, como las que se producen por influencia de la tiroides, debían para mí también traer aparejadas variaciones, que después encontré habían sido observadas para la tiemia total por Parhon y Cahane.

Adoptando esta hipótesis, un tanto simplista, es indudable que a mi juicio solo se podría conseguir resultados que orientaran y abrieran nuevos caminos a la investigación. Por lo pronto es necesario tener en cuenta, que la determinación de las diversas fracciones del S no pro-

teico se realiza de tal manera, que no permite distinguir dentro del llamado S neutro, las variaciones particulares de cada una de las sustancias que lo forman. Dado el origen diferente que tienen, es posible esperar que no sean igualmente influenciadas por los factores en estudio. Con el solo objeto de aclarar el punto, podemos recordar que la taurina está relacionada a la formación de ácidos biliares, el glutathion y cistina a los procesos de oxidación y existen otros compuestos sulfurados cuya función aún no se conoce.

El decir que la cistina y el glutathion intervienen en los procesos oxidativos, no significa el excluir la posibilidad de su intervención en otros mecanismos aún no conocidos. Lo cierto y completamente aceptado es que el organismo animal no es capaz de formar cistina y que por lo tanto no es suficiente el aporte de S en otra forma para mantener el equilibrio nitrogenado y el crecimiento, en consecuencia para el organismo de los animales superiores es indispensable el aporte de S de cistina. Sin embargo Pirie, al parecer encuentra posible la sustitución de cistina por methionina.

EL S NO PROTEICO SANGUINEO Y SU RELACION A LAS SUPRARRENALES.

No es necesario remontarse a muchos años atrás para hallarse con los primeros trabajos realizados en este sentido. Los más numerosos son los de Loeper y colaboradores. Después de estudiar las variaciones en las melanodermis de addisonianos en que encuentran aumento del S total, investigan el efecto de la suprarrenectomía unilateral (en perros) en que encuentran aumento del S total y especialmente del S neutro con un máximo al 5º día. Observan posteriormente aumento del contenido de S de las

suprarrenales (en cobayos) por inyección de S, sangre o albúmina y de aquí afirman la función tiopéxica de las suprarrenales. Sería necesario conocer el error del método empleado en las determinaciones por ellos realizadas, para aceptar o no sus conclusiones, pues las diferencias que ellos han obtenido nunca exceden de un 5%.

En un trabajo posterior (Loeper, Decourt et Lesure) concluyen que la elevación de la tiemia en la insuficiencia suprarrenal trae como consecuencia: no solo un aumento en la eliminación renal, sino también una acumulación del S en ciertos tejidos y especialmente en piel.

Lurie pudo observar que la fricción con pomada de S de un tercio de la espalda de ratas, diariamente durante un mes, produce un aumento del contenido de S de las suprarrenales. En ratas normales encuentra como término medio 1,52% y en ratas tratadas 3,526%.

Koehler en addisonianos encuentra 12 a 18 mg de S neutro % en glóbulos y 3,5 a 5 mg % en plasma, valores que evidentemente son elevados.

Si seguimos en orden cronológico no debemos olvidar los trabajos de Binet y Giroud, que se refieren al contenido en glutathion de las suprarrenales, donde manifiestan que la zona cortical es más rica que la medular, siendo en cobayos jóvenes la parte más interna de la cortical que reacciona más intensamente con el nitroprusiato.

Audo Gianotti estudiando algunos addisonianos llega a resultados idénticos a los de Loeper, el encuentra además que el tratamiento con adrenalina puede producir una disminución de la tiemia. Para este autor las suprarrenales desempeñan el papel más importante en el metabolismo del S y su aumento o disminución dependería del estado del sistema neurovegetativo.

Tasaka encuentra en tres perras adultas, a las cuales administraba polvo de corteza suprarrenal, aumento en la excreción de N y S y disminución de los sulfatos etéreos, lo que le hace concluir que la corteza suprarrenal impide el metabolismo sulfurado. No es posible juzgar este trabajo con los pocos datos que tenemos, pero da la impresión de control insuficiente.

Llegamos así a los más recientes trabajos de Winter y Reiss, quienes comprueban aumento del S total, en conejos después de suprarrenectomía bilateral y observan además que: la administración de extracto de corteza suprarrenal activo, conduce a una disminución del contenido de S. La suprarrenectomía unilateral conduce en algunos casos a aumento, en otros permanece prácticamente constante, mientras en la bilateral alcanza un máximo y vuelve al valor normal después de cierto número de horas (60 hs). Winter, Reiss y Valdecasas se ocupan de la relación de suprarrenales a glutathion. Es precisamente interesante considerar este trabajo, porque aportaría pruebas, según los autores, en favor de la relación estudiada y admitida por Wälsch, de la función del glutathion en los procesos de desintoxicación. Ellos observan (en conejos) un aumento de 40 % del glutathion sanguíneo por inyección de hormona córtico-suprarrenal. Respecto al efecto de suprarrenectomía total no son categóricos, porque observan que la narcosis y la laparatomía influyen en el contenido en glutathion; sin embargo en 3 casos encuentran una disminución franca del glutathion.

MARCHA Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACION.

La extirpación se realizó en dos tiempos, iniciando por la suprarrenal derecha. Una vez restablecidos de la primera operación y al cabo de 10 días más o menos, se procedió a extirpar la 2ª suprarrenal.

Se procedió a efectuar, antes de la 1ª operación, 3 o 4 dosajes para poder conocer los valores normales en ayunas, que en algunos casos mostraron variaciones considerables, como puede verse en los cuadros.

Después de suprarrenectomía derecha se realizaron determinaciones con objeto de comprobar los resultados de Loeper y como puede verse en los cuadros al final, a los 5 o 6 días los valores correspondientes a S total no habían variado o por lo menos sus variaciones estaban dentro de las normales observadas. Solo se constató en 4 de 8 casos un aumento del S neutro, con una disminución correlativa del S oxidado total.

No podríamos realmente efectuar una comparación con los resultados de Loeper, porque ellos, al parecer, se relacionan a la tiemia total en suero, dado los valores que consignan en su trabajo.

Los efectos de la suprarrenectomía total pueden observarse en los cuadros que corresponden a los resultados obtenidos con 8 perros, cuyas supervivencias variaron entre 24 y 120 horas.

En general podemos decir que el S total y el S oxidado total han permanecido aproximadamente constantes o han experimentado pequeños aumentos en los primeros períodos, pero se han manifestado aumentos considerables al aproximarse a la muerte, alcanzando valores 3 y hasta 5 veces los normales. El S neutro en 5 de 8 casos ha aumentado también, pero no en la proporción observada para el S oxidado total.

¿Como explicar esa notable variación en el S oxidado? Pensemos en la posibilidad de una simple retención por mal funcionamiento renal.

Con el objeto de comprobar o por lo menos de fundamentar mejor esta hipótesis, resolvimos determinar al mismo tiempo N no proteico, por el método de Folin con nesslerización.

Los resultados obtenidos en los 6 perros restantes, si no prueban que el aumento sea exclusivamente debido a la retención, por lo menos demuestran que es un factor muy importante y posiblemente el único. En relación a esto es importante hacer referencia a un trabajo de Denis, Hermann y Reed, quienes encuentran aumento más rápido del S inorgánico en sangre total que en plasma en insuficiencias renales, cardíacas y hepáticas, pero no guardando relación el S al N no proteico. Sin embargo las variaciones que se observan en el S y en el N no proteico manifiestan la misma modalidad: constancia o débil aumento en las primeras horas que siguen a la suprarrenectomía total, para experimentar un aumento brusco y pronunciado poco antes de la muerte. Observaciones semejantes a las nuestras ha hecho Swingle (en gatos) después de suprarrenectomía total.

El aumento observado para el S neutro podría evidentemente ser atribuido a retención, aunque como ya hicimos notar es una fracción compleja dentro de la cual pudieran efectuarse variaciones compensadoras. Solo el estudio de las variaciones de las diferentes sustancias que lo constituyen, podrá resolver el problema.

Se conoce ya por una multitud de trabajos el aumento de concentración de sulfatos en sangre y su más difícil eliminación. Así Anderson y Thompsett encontraron valores mayores en eclampsia que en gestación normal y toxemias de embarazo. Cope encuentra que la actividad excretora del riñón humano para sulfatos inorgánicos es solo aproximadamente 1/3 de la relacionada a creatinina y Denis y Hobson observan en insuficiencia renal (nefritis) valores hasta 3000 por ciento sobre el valor normal, llegando a conclusiones semejantes Denis y Reed en perros intoxicados con nitrato

de uranio.

El aumento de concentración del SO_4^{--} está ligado también, como lo han demostrado Denis y Leche, a la poca absorción por tejidos, pues por inyección de SO_4Na_2 hipertónico, no hay aumento notable del contenido de SO_4^{--} de músculos y vísceras, aunque después de 2 hs. de la inyección los valores en sangre eran 10 veces el inicial.

Más de cerca nos interesa el trabajo de Swingle y Wenner, que han estudiado la variación de los sulfatos en la suprarrenectomía. Es de interés consignar sus principales resultados: al aparecer los primeros síntomas de insuficiencia después de suprarrenectomía bilateral (en perros) se observa retención de sulfatos inorgánicos, que aumenta paralelamente a los fosfatos inorgánicos y al N. Para los mencionados autores, además de determinadas clases de nefritis con retención de N y acidosis, la insuficiencia suprarrenal parece la única causa de retención de sulfatos.-

Perro 1 (9,55 kg)

Condición	en mg. S por 100 cc. suero			en mg. N %
	S total	Sulfatos totales	S neutro	sangre total: N no proteico
1-4-1933 en ayunas	10,75	7,7	3,05	
5-4-1933 " "	10,85	8,3	2,55	
10-4- " "	10,7	9	1,7	
17-4 " " extirpación suprarrenal derecha				
24-4 " "	10,64	8,59	2,05	
11-5 " "	10,5	7,8	2,7	
17-5 " "	10	8,63	1,37	28,6
17-5 extirpación suprarrenal izquierda				
a las 24 hs 15 min.	17,54	14,38	3,16	61,9
" 48 " 40 "	---	---	---	85,6
" 72 " "	18,36	16,49	1,87	87,5
" 80 " muerte				

Perro 2 (12,5 Kg)

Condición	en mg. S por 100 cc. suero		
	S total	Sulfatos totales	S neutro
16-3-1933 en ayunas	14,9	11,9	3
21-3 " "	9,75	7,1	2,65
28-3 " "	9,1	6,2	2,9
1-4 " "	9,45	7,55	1,9
4-4 extirpación suprarrenal derecha.			
10-4 " "	11,3	7,3	4
28-4 " "	10,79	8,92	1,87
3-5 " "	10,75	8,11	2,64
3-5 extirpación suprarrenal izquierda			
a las 25 hs. 10 min.	16,7	12,1	4,6
" 29 hs. 45 "	28,5	23,6	4,9

Perro 3. (13 kg)

en mg S por 100 cc, suero

Condición	S total	Sulfatos totales	S neutro
16-3-1933 en ayunas	12,8	9,9	2,9
21-3 " "	9,85	8,8	1,05
28-3 " "	10,2	6,25	3,95
1-4 " "	9,35	6,5	2,85
4-4 extirpación suprarrenal derecha			
10-4 en ayunas	12,75	7	5,75
28-4 " "	10,24	6,22	4,02
3-5 " "	10,75	6,65	4,1
3-5 extirpación suprarrenal izquierda			
a las 18 hs 45 min.	12,9	8,8	4,1
" 25 " 50 "	12,6	8,9	3,7
" 51 " 5 "	21,7	16,85	4,85
" 74 " 15 "	31,3	24,95	6,35
" 105 " muerte			

Perro 4 (21,2 kg)

en mg S por 100 cc, suero

en mg N %
sangre total

Condición	Sulfatos			N no proteico
	S total	totales	S neutro	
1-4-1933 en ayunas	9,25	6,55	2,7	
10-4 " "	13,8	7,5	6,3	
17-4 extirpación suprarrenal derecha				
24-4 " "	11,72	8,71	3,01	
8-5 " "	9,82	8,3	1,5	
11-5 " "	10,5	7,63	2,86	
17-5 " "	9,41	7,33	2,08	33,1
17-5 extirpación suprarrenal izquierda				
a las 23 hs 30 min.	15,4	13,57	1,83	51,3
" 47 " 50 "	18,2	16,45	1,75	66,95
" 68 " 30 "	27,61	21,57	6,04	96,25
" " " muerte				

Perro 5 (21,2 kg)

Condición	en mg S por 100 cc, suero			en mg N %
	S total	Sulfatos totales	S neutro	sangre total N no proteico
19-4-1933 en ayunas	13,75	9,95	3,80	
11-5 " "	13,4	10,18	3,22	
19-5 " "	13,64	10,22	3,42	
19-5 extirpación suprarrenal derecha				
24-5 " "	13,61	10,33	3,28	
30-5 " "	12	5,5	6,5	44,4
30-5 extirpación suprarrenal izquierda				
a las 16 hs 45 min.	10,86	6,66	4,2	38,5
" 24 " 55 "	17,63	14,66	2,97	68,75
muerte				

Perro 6 (10,1 kg)

Condición	en mg S por 100 cc, suero			en mg N %
	S total	Sulfatos totales	S neutro	sangre total N no proteico
19-4-1933 en ayunas	8,8	7,05	1,75	
11-5 " "	12,75	9,05	3,7	
19-5 " "	10,15	7,36	2,79	
19-5 extirpación suprarrenal derecha				
24-5 " "	8,37	6,03	2,34	
30-5 " "	10,94	4,39	6,55	43,54
30-5 extirpación suprarrenal izquierda				
a las 16 hs. 5 min	9,42	5,6	3,82	38,5
" 24 " 20 "	8,81	5,04	3,77	47,53
" 47 " 20 "	15	13,91	1,09	84,61
" 52 " muerte				

Perro 7 (18,6 Kg)

Condición	en mg S por 100 cc. suero			en mg N %
	S total	Sulfatos	S neutro	sangre total
		totales		N no proteico
24-5-1933 en ayunas	7,77	4,91	2,86	
26-5 " "	3,57	5,12	3,45	
5-6 " "	8,12	6,45	1,67	
5-6 extirpación suprarrenal derecha				
9-6	10	6,18	3,82	
20-6	9,22	4,5	4,72	59,2
20-6 extirpación suprarrenal izquierda				
a las 6 hs. 10 min.	8,8	4,4	4,4	46,4
" 24 "	10	7,43	2,57	55,8
" 30 "	11,96	8,75	3,21	59,2
" 55 "	13,30	11,08	2,22	70,6
" 79 " 40 min.	18,58	15,20	3,38	88,5
" 103 hs. (muerte)	27,50	22,27	5,23	140

Perro 8 (11,7 kg)

Condición	en mg S por 100 cc. suero			en mg N %
	S total	Sulfatos	S neutro	sangre total
		totales		N no proteico
24-5- 1933 en ayunas	10,84	6,01	4,83	
26-5 " "	7,66	5,88	1,78	
5-6 " "	9,74	6,28	3,46	
5-6 extirpación suprarrenal derecha				
9-6 " "	9,18	6,72	2,46	
20-6 " "	8,44	4,83	3,61	73,7
20-6 extirpación suprarrenal izquierda				
a las 6 hs 30 min.	8,44	7,1	1,34	49,7
" 24 "	8,58	7,1	1,48	55
" 30 "	10,34	9	1,34	56,2
" 55 "	12,91	10,54	2,37	64,7
" 79 "	15,60	13,47	2,13	96,3
" 103 "	26,54	23,8	2,74	116,6
" 120 " (muerte)	37,14	29,76	7,38	118,5

Aumentos expresados en % del valor normal

	S total	Sulfatos totales	S neutro	N no proteico
Perro 1. en ayunas	100	100	100	100
	suprarrenectomía total			
a las 24 hs. 15 min.	175	167	231	216
" 48 " 40 "	--	--	--	299
" 72 "	184	191	137	306
" 80 " muerte				
Perro 2. en ayunas	100	100	100	
	suprarrenectomía total			
a las 25 hs. 10 min.	155	149,2	174	
" " 29 " 45 "	265	291	186	
Perro 3. en ayunas	100	100	100	
	suprarrenectomía total			
a las 18 hs 45 min.	120	132	100	
" 25 " 50 "	117	134	90	
" 51 " 5 min.	202	253	118	
" 74 " 15 "	291	375	155	
" 105 " muerte				
Perro 4. en ayunas	100	100	100	100
	suprarrenectomía total			
a las 23 hs 30 min.	163	185	88	154
" 47 " 50 "	193	224	84	202
" 68 " 30 "	293	294	290	291
" " " muerte				
Perro 5. en ayunas	100	100	100	100
	suprarrenectomía total			
a las 16 hs. 45 min.	91	121	65	87
" 24 " 55 "	147	267	46	155
" " " Muerte				
Perro 6. en ayunas	100	100	100	100
	suprarrenectomía total			
a las 16 hs 5 min	86	128	58	88
" 24 " 20 "	81	115	57	109
" 47 " 20 "	137	317	17	194
" 52 " muerte				

Aumentos expresados en % del valor normal

	S total	Sulfatos totales	S neutro	N no proteico
Perro 7 en ayunas	100	100	100	100
	suprarrenectomía total			
a las 6 hs 10 min.	95	98	93	78
" 24 "	108	165	54	94
" 30 "	130	194	68	100
" 55 "	144	246	47	119
" 79 " 40 "	202	338	72	149
" 103 muerte	298	495	111	236
Perro 8 en ayunas	100	100	100	100
	suprarrenectomía total			
a las 6 hs 30 min.	100	147	37	67
" 24 "	102	147	41	75
" 30 "	123	186	37	76
" 55 "	153	218	66	88
" 79 "	185	279	59	131
" 103 "	314	492	76	158
" 120 " muerte	440	616	204	161

CONCLUSIONES

Después de suprarrenectomía derecha se observó: S total practicamente constante y en 4 de 8 casos aumento del S neutro con disminución correlativa del S oxidado total.

En suprarrenectomía total: S total y S oxidado total aproximadamente constantes en los primeros periodos con aumento considerable (hasta 3 y 6 veces los normales) al aproximarse la muerte; en cambio: S neutro aumento final en 5 de 8 casos, con variaciones muy irregulares.

En consecuencia y merced a la comparación con las variaciones del N no proteico, podemos considerar como factor principal del aumento en el S oxidado total la retención por mal funcionamiento renal, no pudiendo concluir nada respecto al S neutro.

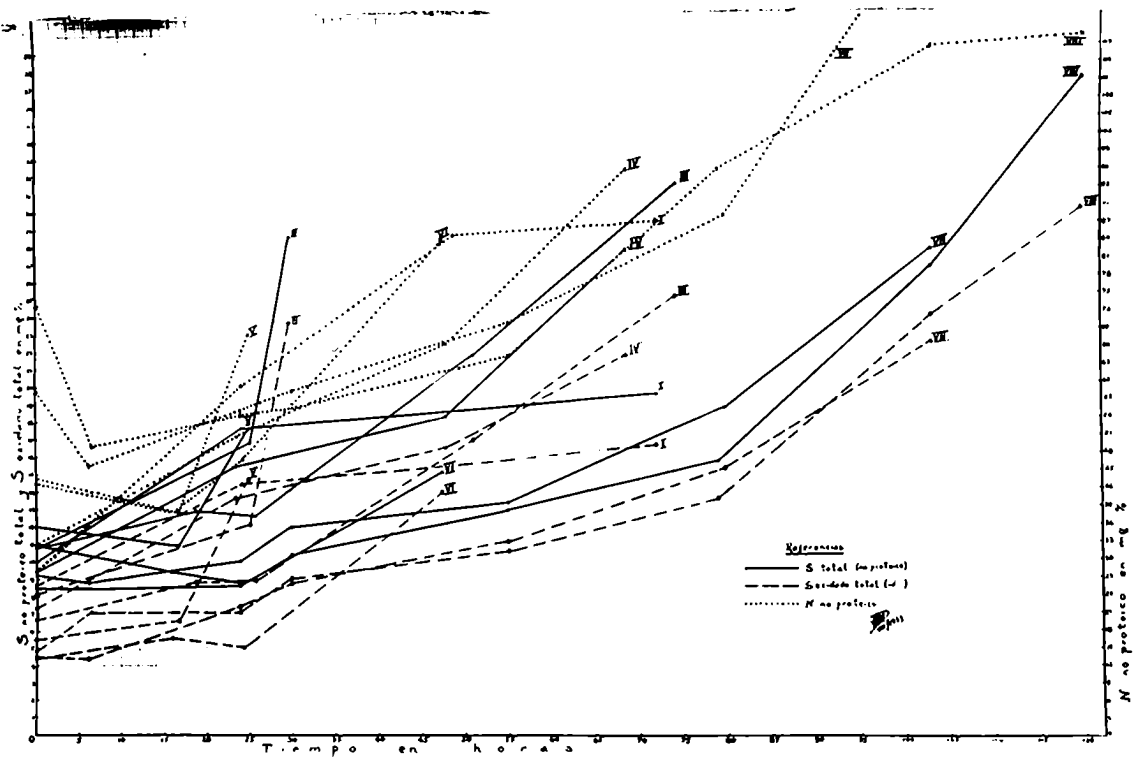


Gráfico 1.- Variaciones del S no proteico total, del S oxidado total y del N no proteico

BIBLIOGRAFIA

- Anderson D.F. and Tompsett S.L.- Brit. J. Exp. Pathol. 1932, 13, 130
B. Chem. Abstr. (A) 1932, Nov. ,1158.
- Audo Gianotti G.B.- Arch. Sci. med. 1929, 53, 369.
Berichte Physiol. und Pharm. 1930, 56, 132.
- Binet L. et Giroud A.- C.R.Soc. Biol. 1928, 98, 434.
- Cope C.L.- J. Physiol. 1932, 76, 329
- Denis W. and Hobson S.- J. Biol. Chem. 1923, 55, 183
- Denis W. and Leche S.- J. Biol. Chem. 1925, 65, 565
- Denis W. and Reed L.- J. Biol. Chem. 1927, 73, 41
- Denis W., Hermann G.R. and Reed L.- Arch. of internal med. 1928, 41, 385
Berichte Physiol. und Pharm. 1928, 46
697.
- Koehler A.C.- J. Biol. Chem. 1928, 78, LXX
- Loeper M., Ollivier J. et Tonnet J.- C.R.Soc. Biol. 1925, 93,95
- Loeper M.,Ollivier J. et Tonnet J.- Progr. méd. 1925, 53, 1279
Berichte Physiol. und Pharm. 1926,35,686
- Loeper M.,Decourt J. et Ollivier J.- Progr. méd. 1926, 54, 364
Berichte Physiol. und Pharm. 1927, 41, 378
- Loeper M., Garcin R. et Lesure A.- C.R.Soc. Biol. 1926, 95, 620
- Loeper M.,Decourt J. et Tonnet J.- C.R.Soc. Biol. 1926, 94, 332
- Loeper M.,Lesure A. et Tonnet J.- Progr. med. 1926, 54, 524
Berichte Physiol. und Pharm. 1926,37,270
- Loeper M.,Decourt J. et Garcin R.- La Presse Médicale 1926, 77, 1209.
- Loeper M., Garcin R. et Lesure A.- C.R.Soc. Biol. 1927, 96, 1107
- Loeper M.,Decourt J. et Lesure A.- C.R.Soc. Biol. 1928, 98, 1098
- Lurie M.- Endocrinology 1928, 12, 84
- Swingle W.W.- Am. J. Physiol. 1927, 79, 666
- Swingle W.W. and Wenner W.F.- Physiol. Zoöl. 1928, 1, 37
Berichte Physiol. und Pharm. 1928, 45, 666
- Tasaka S.- Fol. endocrin. japon. 1930, 6, 70
- Winter K.A.und Reiss M.- Endokrin. 1932, 10, 404

Winter K.A., Reiss L. und Valdecasas J.- Endokrin. 1932, 11, 171

Zunz C.- C.R.Soc. Biol. 1932, 110, 651.

EL S NO PROTEICO SANGUINEO EN RELACION
A LA ALIMENTACION.

En el mismo sentido que el presente trabajo sólo está orientado el de Denis y Reed (6), cuando estudian las variaciones del S no proteico en relación a la dieta. Pero a más de que él se refiere a las variaciones en sangre total, lo hace en períodos de 7 días. Nosotros hemos encarado el problema de diferente manera, fundados en la posibilidad de encontrar variaciones por absorción de los productos de digestión y también en la posible importancia de los procesos putrefactivos intestinales, en la génesis de ciertos compuestos sulfurados.

Es necesario fundamentar estas opiniones y podemos hacerlo merced a los trabajos en que se han relacionado estos diferentes procesos a la excreción de las distintas fracciones del S no proteico por vía renal. Interesa conocer el origen probable de las distintas fracciones e iniciaremos su estudio por los sulfatos inorgánicos. Es indudable que los sulfatos inorgánicos absorbidos como tales pasan a enriquecer esta fracción, pero pueden también como lo demuestra Hele (10), al administrar SO_4Na_2 por vía oral o subcutánea, contribuir a la formación de fenil e indoxilsulfato, opinión no compartida por otros investigadores.

Los procesos bacterianos en el intestino pueden dar lugar a la formación de compuestos sulfurados (CH_3SH , SH_2). En lo que se refiere al comportamiento de SH_2 y sulfuros existen varios trabajos: Denis y Reed (5) demuestran que la adición de S a la dieta conduce a un aumento en la eliminación de S oxidado por orina y concluyen que posiblemente los cuerpos que contienen S no se originan exclusivamente del metabolismo intracelular

de los fragmentos proteicos, sino en parte del SH_2 intestinal. Por otra parte ya Haggard (8) ha demostrado el destino de los sulfuros, que se hidrolizan fácilmente en presencia de sangre o plasma, dando SH_2 ; cuya velocidad de oxidación en sangre es tal, que en un período comparativamente corto, puede administrarse por vía intravenosa muchas veces la dosis letal de SNa_2 sin efecto aparente, lo que explica las débiles propiedades tóxicas de los sulfuros absorbidos por vía intestinal. Además Denis y Reed (4) encuentran que la inyección de SNa_2 intravenoso o en intestino, produce algunas veces aumento en sulfatos inorgánicos, pero nunca en S neutro.

Las variaciones de los sulfatos etéreos se complican por la intervención en su proceso de elaboración de los fenoles, indol y escatol. Un trabajo de Underhill y Simpson (26) estudia detenidamente el efecto de la dieta en la excreción de fenol e indicano en 3 hombres y un perro y llegan a la conclusión que: la excreción varía directamente con el contenido de proteínas de la dieta, la constipación produce gran aumento y que al aumentar la excreción de fenol se estimula el proceso de conjugación, comprobando también que con una dieta que contenga gran cantidad de lactosa, la excreción de indicano y fenoles es menor que con dieta rica en proteínas. Posteriormente Underhill y Kapsinow (25) demuestran que la inyección subcutánea de indol aumenta los sulfatos etéreos de orina.

La formación de los sulfatos etéreos es posible se verifique por combinación del SO_4^{--} con fenol e indol, como lo sostiene Hele (10), o bien a expensas de otros compuestos sulfurados (cistina) que pueden tener un origen endógeno. Hele (9) (en perros) observa que la administra-

ción de sulfato, bisulfito de Na o cistina, conjuntamente con carbonato de guayacol, conduce a una excreción parcial en forma de sulfatos etéreos.

Rhode (18) (en conejos) encuentra que la administración de fenol, con sonda estomacal (0,2 g/kg) aumenta la eliminación de sulfatos etéreos, si se administra al mismo tiempo cistina, taurina o sulfito de Na; pero no tiene efecto en cambio la administración de sulfato o ticsulfato de sodio.

Shiple, Muldoon y Sherwin (23) estudian la eliminación de sulfatos etéreos en el cerdo y observan que colocado en condición de catabolismo nitrogenado endógeno (en dieta hidrocarbonada) excreta 4 mg de sulfatos etéreos por día. Si en esta condición administran bromobenceno, fenol o p-clorofenol hay aumento de sulfatos etéreos. cuyo origen no puede ser más que endógeno, pero el agregado de sulfatos inorgánicos no aumenta la eliminación. Si se adiciona cistina se observa aumento en el caso de fenol, pero disminución con los otros. Para estos autores aparentemente hay dos caminos de desintoxicación: uno combinando con radical sulfato, que se obtiene por destrucción de tejidos; el otro utilizando cistina exógena, formando eventualmente ácido mercaptúrico. Este ácido mercaptúrico puede luego ser excretado como tal, sumándose al S neutro y disminuyendo los sulfatos etéreos o puede sumarse a estos últimos después de oxidación (cistina y fenol). En apoyo de esta hipótesis han conseguido demostrar que los ácidos mercaptúricos (derivados acetilados de cisteína) de fenol, p-clorofenol y bromobenceno, están sujetos a oxidación en el organismo en 58,43 y 23 % respectivamente en 24 hs. El origen endógeno de los sulfatos etéreos es también sostenido por Morgulis. Por otra parte Craig y Harlington (3) (en el hombre) han podido comprobar que con una dieta pobre en proteínas, la excreción de sulfatos inorgánicos es mayor que la ingestión.

El S oxidado de orina y en consecuencia el sanguíneo pueden tener también su origen en el S neutro. De las sustancias que constituyen esta fracción, la que ha sido mejor estudiada en su comportamiento es la cistina (Schmidt C.L.A., Clark G.W. (21)). No deja de ser curioso el comportamiento de la cistina en los cistinúricos, en quienes podría esperarse se eliminara en forma inalterada. Sin embargo no es esto lo que se observa. El S de la cistina administrada por boca (Alsberg y Folin (1)). es normalmente oxidado a ácido sulfúrico en los cistinúricos, ya se haya obtenido de cabello, de otra proteína o de orina de cistinúricos. Si se aumenta la cantidad de proteínas en la dieta se observa un aumento en la cistina excretada; pero si previamente se ha hidrolizado la proteína y se administra la cistina obtenida su S es oxidado a SO_4H_2 . La administración por vía parenteral (subcutánea o intravenosa) no conduce a los mismos resultados, pues se excreta principalmente en forma de S neutro; no sucede lo mismo con la cisteína, cuya excreción se reparte entre sulfatos inorgánicos y S neutro. Sin embargo Stearns y Lewis (24) han conseguido aclarar este raro comportamiento. De sus experiencias en conejos han llegado a las siguientes conclusiones: la absorción de cantidades moderadas de cistina del tubo digestivo, no se produce con suficiente rapidez para superar la capacidad oxidativa del organismo; la oxidación de la cistina absorbida y la excreción de ^{los} productos de oxidación, después de administración oral, se producen rápidamente; de 60 a 85 % del S administrado como cistina se elimina dentro de 24 hs, principalmente como sulfatos inorgánicos. En la inyección subcutánea ellos observan que: si la cistina es rápidamente absorbida del lugar de inyección, el efecto es semejante al notado por Blum cuando se

inyecta en la circulación periférica, es decir que una parte considerable se excreta como tal en orina; pero si se absorbe lentamente el curso de la oxidación y excreción es el mismo que cuando se administra por boca.

El proceso de oxidación de cistina ha sido estudiado y merced a los trabajos realizados se sabe que posiblemente la primera etapa consiste en la transformación en cisteína, porque si se administra a conejos feniluraminocistina (Lewis H.B. y Mc Ginty D.A. (13); Lewis y Root (14)) aparece en orina feniluraminocisteína. La no oxidación de este último compuesto se debería a su conjugación, que impide la desaminación.

Parece indispensable que los grupos SH y NH₂ estén libres para que se produzca la oxidación (Rose A.R., Shiple y Sherwin (19)).

Lewis, Updegraff y Mc Ginty (15) demuestran que la dibenzoilcistina no es oxidada en conejos y en cambio la cistina lo es completamente, siendo la feniluraminocistina eliminada en un 50 % en forma de feniluraminocisteína.

Para Sherwin, Shiple y Rose (22) el bloqueo del grupo SH o NH₂ tiene un efecto inhibitor semejante sobre la oxidación, por lo cual deducen que la desaminación no es un pasaje esencial en el catabolismo de cistina y afirman que la oxidación no es posible cuando están bloqueados ambos grupos. El bloqueo lo efectuaban por introducción del radical bencilo en el SH o feniluramino y fenilhidantoína en el NH₂.

Es interesante observar (Schmidt y Clark (20)) que los derivados sulfónicos son difícilmente oxidables en el organismo (perros) así la administración de taurina, ácido isetiónico y ácido cisteico no conduce a aumento de los sulfatos, se eliminan inalterados, salvo el ácido cisteico que sufre el proceso de desaminación.

Hill y Lewis (11) de experiencias realizadas en conejos con ácido tioláctico, tioglicólico y tiodiglicólico, admiten como probable que de los diferentes compuestos orgánicos sulfurados, sólo aquellos que contienen el grupo mercapto (SH) o que pueden ser fácilmente transformados en compuestos conteniendo este grupo, son oxidados con facilidad en el organismo.

A pesar de haberse realizado relativamente pocos trabajos en lo que se refiere al comportamiento de la metionina en el organismo animal. dado su descubrimiento relativamente reciente por Mueller (1921), ya se tienen muchos datos que hacen pensar en que existe gran semejanza con el de la cistina. Posteriormente a uno de Pirie N.W. (17) y para no analizar más que el más importante me referiré al de Virtue R.V. y Lewis H.B. (27), quienes trabajan en conejos y llegan a las siguientes conclusiones: cuando se administra por boca cantidades moderadas de metionina (equivalentes a 400 mg de S) su S es fácilmente oxidado y la distribución del S urinario es aproximadamente la misma que cuando se usa cistina; lo mismo se observa por inyección subcutánea; no es lo mismo cuando se hace inyección subcutánea de un derivado de metionina en que se ha "bloqueado" el amino grupo (benzoilmetionina) en cuyo caso no se obtuvieron pruebas de oxidación al compuesto, aumentando el S orgánico excretado por vía renal y no los sulfatos inorgánicos. Como vemos se conduce en forma completamente análoga a la cistina.

RESULTADOS DE NUESTRA EXPERIMENTACION

A una primera serie de 4 perros (II, III, XIV y XV) se los alimentó con carne después de haberles hecho una primera toma de sangre, dosando

posteriormente en los intervalos de tiempo que figuran en el cuadro. Una observación atenta de los resultados nos permite concluir que ha habido en todos los casos un aumento en el S total más o menos acentuado, que podemos atribuir principalmente a una variación en el mismo sentido del S oxidado total. No sucede lo mismo con el S neutro que ha disminuído en 3 de los 4 casos, observándose un aumento en el otro.

No es de extrañar se haya observado un aumento constante en el S oxidado. Los trabajos ya mencionados y comentados de Stearns y Lewis(24) y de Virtue y Lewis (27), demuestran la facilidad de oxidación del S orgánico (de cistina y metionina) y su no muy rápida absorción; hecho además corroborado por Andrews y Johnston (2) al estudiar en un ansa aislada de yeyuno (en perros) la velocidad de absorción de l-cistina, dl-cistina, cisteína, ácido cisteico y sulfato de sodio.

Era por otra parte de esperar un comportamiento semejante, ya Holin (7) había observado que la mayor parte del S era excretado en forma de sulfatos inorgánicos (90%) con dieta rica en proteína (N excretado 16,8 g. diarios) y solo 60 % en dieta pobre (N excretado 3,6 g.).

De la segunda serie (perros XVI, XVII, XVIII y XIX) a todos se los sometió a ayuno, dos (XVI y XVII) fueron purgados con vaselina líquida y los otros dos (XVIII y XIX) con aceite de ricino. Los dos primeros fueron alimentados con pan y leche, observándose en uno de ellos pequeña variación del S total, mientras en el otro una disminución, experimentando el S oxidado total idénticas variaciones y el S neutro, como de costumbre, comportamiento irregular. En los otros dos alimentados a carne, el S total permaneció prácticamente constante (diferencia con los 4 casos mencionados anteriormente) mientras que el S oxidado y el neutro variaron irregularmente.

A pesar de haber observado cierta regularidad en la variación de algunas fracciones en los primeros 4 casos, de poder hacer notar una cierta influencia de la dieta en los alimentados a pan y leche y de la posible importancia del estado del intestino (perros purgados) no podemos hacer una afirmación categórica en ese sentido, dado el número reducido de casos.

Con el fin de ilustrar al lector mencionaré las deducciones que hacen Denis y Reed (6) de su trabajo, realizado en las condiciones mencionadas al principio. Para dichos autores las concentraciones de S neutro, inorgánico y etéreo de la sangre parecen no guardar relación a la velocidad de excreción, a la concentración de estas fracciones en orina o al contenido de S y N de la ración. El nivel de sulfatos inorgánicos de sangre está aparentemente relacionado al volumen de orina excretada, pero parece que las variaciones de las distintas fracciones de S en sangre dependen de otros factores no conocidos.

No debemos tampoco olvidar la posible influencia de la raza de perro, supuesta por Morgulis (16), al realizar determinaciones de la relación N/S en orina.

CONCLUSIONES

La administración de carne conduce a aumento del S no proteico total y sulfatos totales dentro de las 8 hs. (4 casos) lo que no se observa con dieta de pan y leche (2 casos) o bien habiendo purgado previamente a los perros con dieta cárnea (2 casos).

El S neutro experimenta variaciones irregulares.

Resultados obtenidos.

	en mg S por 100 cc suero		
	S total	Sulfatos totales	S neutro
Perro II en ayunas ingiere carne (410 g.)	9,75	7,1	2,65
a las 5 hs.	13,7	13,55	0,15
" " 8 hs.	--	12,35	---
Perro III en ayunas ingiere carne (520 g.)	9,85	8,8	1,05
a las 5 hs.	14,25	12,4	1,85
" " 8 hs.	12,9	11,25	1,65
Perro XIV en ayunas ingiere carne (420 g.)	9,24	5,16	4,08
a las 3 hs. 45 min.	9,12	6,35	2,77
" " 7 hs. 20 min.	9,94	6,05	3,89
Perro XV en ayunas ingiere carne (420 g.)	10,5	5,6	4,9
a las 3 hs. 45 min.	10,54	5,87	4,67
" " 7 hs. 20 min.	12,22	8,89	3,33
Perro XVI en ayunas dieta pan y leche	7,52	6,28	1,24
a las 4 hs. 30 min.	7,88	4,67	3,21
" " 7 hs.	7,35	5,21	2,14
Perro XVII en ayunas dieta pan y leche	7,32	4,60	2,72
a las 4 hs. 30 min.	6,58	4,10	2,48
" " 7 hs.	6,52	4,37	2,15
Perro XVIII en ayunas dieta carne	8,72	5	3,72
a las 4 hs. 15 min.	8,66	5,1	3,56
" " 7 hs. 45 "	8,79	4,73	4,06
Perro XIX en ayunas dieta carne	10,88	4,64	6,24
a las 4 hs. 15 min.	10,88	5,37	5,51
" " 7 hs. 45 min.	10,48	6,01	4,47

Nota.- A los perros XVI y XVII se les administró previamente vaselina líquida y a los XVIII y XIX aceite de ricino, ayunaron aproximadamente 36 horas antes de la primera toma de sangre.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alsberg C.L. and Folin O.- Am. J.Physiol. 1905, 14, 54
- 2.- Andrews J.C. and Johnston Ch.G.- J. Biol. Chem. 1933, 100, vii
- 3.- Craig J.Mc. C. and Harlington Ch.R.- Bioch. J. 1924, 18, 85
- 4.- Denis W. and Reed L.- J. Biol. Chem. 1927, 72, 385
- 5.- Denis W. and Reed L.- J. Biol. Chem. 1927, 73, 51
- 6.- Denis W. and Reed L.- Am. J. Physiol. 1927, 83, 47.
- 7.- Folin O.- Am. J. Physiol. 1905, 13, 99
- 8.- Haggard H.W.- J. Biol. Chem. 1921, 49, 519
- 9.- Hele T.S.- bioch. J. 1924, 18, 110
- 10.- Hele T.S.- Bioch. J. 1931, 25, 1736
- 11.- Hill R.M. and Lewis H.B.- J. Biol. Chem. 1924, 59, 557
- 12.- Kahn and Goodridge.- Sulfur metabolism. (Lea y Febiger, Philadelphia and New York, 1926).
- 13.- Lewis H.B. and Mc Ginty D.A.- J. Biol. Chem. 1922, 53, 349
- 14.- Lewis H.B. and Root L.E.- J. Biol. Chem. 1922, 50, 303
- 15.- Lewis H.B., Updegraff H. and Mc.Ginty D.A.- J. Biol. Chem. 1924, 59, 59.
- 16.- Morgulis S.- J. Biol. Chem. 1928, 77, 627
- 17.- Pirie N.W.- Bioch. J. 1932, 26, 2041
- 18.- Rhode H.- Z. physiol. Chem. 1922, 124, 15
- 19.- Rose A.R., Shiple G.J. and Sherwin C.P.- Am. J. Physiol. 1924, 69, 518
- 20.- Schmidt C.L.A. and Clark G.W.- J. Biol. Chem. 1922, 50, p.XXI y XXII
- 21.- Schmidt C.L.A. and Clark G.W.- J. Biol. Chem. 1922, 53, 193
- 22.- Sherwin C.P., Shiple G.J. and Rose A.R.- J. Biol. Chem. 1927, 73, 607

- 23.- Shiple G.J., Muldoon J.A. and Sherwin C.P.- J. Biol. Chem. 1924, 60, 59
- 24.- Stearns G. and Lewis H.B.- J. Biol. Chem. 1930, 86, 93.-
- 25.- Underhill F.P. and Kapsinow R.- J. Biol. Chem. 1922, 54, 717
- 26.- Underhill F.P. and Simpson G.E.- J. Biol. Chem. 1920, 44, 69
- 27.- Virtue R.W. and Lewis H.B.- J. Biol. Chem. 1933, 100, p.XCV

EL S NO PROTEICO SANGUINEO EN LA TIRO Y TIROPARATIROIDECTOMIA

Hemos tratado de reunir, dentro de nuestras posibilidades, todos los trabajos que se relacionan más o menos de cerca al tema que nos ocupa. En el reducido número de publicaciones encontradas se encara el tema de bien diversos puntos de vista; así mientras unos estudian variaciones en tejidos y órganos, otros lo hacen en sangre y algunos también en orina. Estas observaciones se relacionan ya a casos clínicos o bien a diversas especies animales empleadas en la experimentación. Kitamura Kunitaro (6) al estudiar la influencia de la función tiroidea en el contenido de glutatio de diversos órganos y tejidos (en conejos) llega a las siguientes conclusiones: por administración de tiroides hay aumento de glutatio en suprarrenales, en menor proporción en testículos, bazo y riñón; mientras en los demás órganos permanece invariable. En cambio Takuwa Manao (14) encuentra disminución en sangre por la acción de tiroidina.

Según Kubo (8) al alimentar ratas blancas con S, aumenta el peso y el contenido de grasa de corazón, riñón y músculos, mientras el contenido de grasa de hígado tiende a disminuir. Si al mismo tiempo se administra tiroides y S se impide la disminución de peso consiguiente a la administración de tiroides solamente y también la de grasa en los órganos. En otra publicación (9) aporta los siguientes datos: el polvo de tiroides, "per os", conduce a una disminución del S total y neutro en suprarrenales, tiroides, parótidas, bazo, hígado y testículos y aumento del S de sulfatos en suprarrenales, parótidas, hígado y testículos, con disminución en bazo, músculos y piel.

Para Horiguchi (4) las cantidades de S neutro y S de ácidos oxiproteicos, que normalmente experimentan solo pequeñas variaciones, se

excretan en cantidades mayores en hipertiroidismo por ingestión de grandes cantidades de proteína y en el ejercicio extenuante. No muy claras resultan las conclusiones de Tasaka y Nisikori (15) quienes dicen que la insulina impide el aumento del metabolismo nitrogenado y sulfurado en el bocio exoftálmico.

Llegamos así muy rápidamente a los trabajos más importantes y vinculados más de cerca al nuestro, me refiero a los de Parhon y Cahane.

Estos autores (10) administran "per os" a 6 perros, de 2 a 12 g. de polvo de tiroides por día, manteniéndolos en tratamiento de 21 a 38 días alcanzan a un total que oscila entre 88 y 238 g. de tiroides seca. Se observan disminuciones de peso que van de 1300 a 3900 g. El estudio del S total da como resultado: antes de tratamiento valores que oscilan entre 0,052 y 0,118 ‰, con un T.M. 0,085 ‰ y después de tratamiento 0,038 a 0,075 ‰, T.M. 0,056 ‰. Los autores dicen haber encontrado en 3 perros ligero aumento al iniciar el tratamiento con disminución consecutiva y en todos los perros una franca disminución después de hipertiroidización.

En dos conejos que recibieron 0,3 cg. de polvo de tiroides diarios, durante 12 días, observan ligero aumento del S total, que estiman comprendido dentro de las variaciones habituales.

Investigaron posteriormente (12) la influencia de la tiroxina y el polvo de tiroides sobre el contenido de S y agua de diversos órganos en ratas y cobayos. Por administración de 1 a 2,5 mg de tiroxina o 1,1 a 2,5 g. de polvo de tiroides se observó una disminución de S en hígado en 7 de 8 casos, de 1,70 - 2,34 ‰ (T.M. 1,89‰) en animales tratados a 1,82 - 2,46 ‰ (T.M. 2,06 ‰) en controles de casi la misma edad y peso.

El contenido de S de cerebro, por idéntico tratamiento, disminuyó en 5 de 6 casos de 1,228 ‰ en controles a 1,2 ‰ en animales tratados. Las variaciones en el contenido de agua de los mismos órganos por el tratamiento no pueden explicar estas diferencias.

De acuerdo a los mismos autores (13) un tratamiento análogo al anterior en cobayos y ratas, determina un aumento del S de las glándulas suprarrenales; así de un valor de 1,526 ‰ en los testigos se eleva a 1,976‰ en los sometidos a tratamiento.

Zunz (16) estudiando la acción de la tiroxina y tiroglobulina en el contenido en glutatión reducido de sangre no encuentra variación por inyección de 1 a 4 mg por kg. de la primera en perro cloralosado; mientras 1 a 4 mg de tiroglobulina produce un aumento moderado del coeficiente glutatiónico (relación de mg de glutatión en 100 cc de sangre arterial a número de glóbulos rojos en 1 mm³ expresados en millones).

MARCHA DE NUESTRA EXPERIMENTACION

Se practicaron dosajes de S en cuatro perros y luego se procedió a la extirpación de la tiroides cuidando en lo posible de dejar intactas las paratiroides. En dos perros (XI y XIII) se pudo conseguir este propósito, pudiendo comprobar que sustituyendo la dieta de pan y leche adicionada de lactato de calcio por dieta cárnea, aún después de tres días no se observaron síntomas de tetania. En cambio los otros dos (X y XII) manifestaron síntomas, por cuyo motivo se los volvió a la dieta rica en Ca.

Para considerar los resultados mejor sería separarlos en dos grupos: perros que manifestaron síntomas de tetania, a los que podemos considerar como privados de sus paratiroides o por lo menos con hipofunción paratiroidea (X y XII) y perros que no manifestaron síntomas de

tetania, por lo cual podríamos considerar que conservaron sus paratiroides en condiciones fisiológicas (XI y XIII).

En el primer grupo observamos lo siguiente: a los 3 días de la extirpación (perro X) y a los 5 días (perro XII) aumento del S total con aumento del S oxidado total, no así el S neutro que se mantiene prácticamente constante. En los días subsiguientes podemos comprobar: para el perro X un máximo en el S total y el S oxidado total a los 18 días, con un mínimo correspondiente del S neutro y luego a los 28 y 36 días baja, permaneciendo constante. La aparición de ese máximo no se observa en cambio aún a los 25 días en el perro XII. La razón de esta diferencia en el comportamiento podríamos atribuirla a las condiciones diferentes en que se han mantenido a los dos perros, pues el X ha recibido antes de los 18 días 45 U. Collip de extracto de paratiroides.

Según Zunz (16) la inyección de extracto de paratiroides produce un aumento del glutatión reducido, lo que estaría en contradicción con lo observado por nosotros, pues hay disminución del S neutro, pero no hay que olvidar que nosotros operamos con suero y Zunz lo hace con sangre total y la mayor parte del glutatión se encuentra en glóbulos. En el segundo grupo, que podemos considerar que solo ha sufrido la tiroidectomía (perros XI y XIII), el aumento en el S total es más tardío (14 días) y el aumento neto en el S oxidado total solo se observa a los 25 días, con variaciones irregulares del S neutro.

Los hechos constatados nos permiten afirmar una influencia de la función tiroidea en el contenido de S no proteico del suero, que se hace notar entre los 5 y 14 días y el aumento observado se puede atribuir casi exclusivamente a una variación en el mismo sentido del S oxidado total.

En la excreción de azufre mientras Hirschstein (3) ha encontrado en un tipo de hipotiroidismo (denominado pletórico) una resistencia a la desintegración de tejidos por tratamiento con tiroides, Halverson, Bergeim y Hawk (2) concluyen que la excreción de S no da ninguna idea respecto a la desintegración tisular.

Craig y Harlington (1) (en el hombre) encuentran en bocio exoftálmico una disminución del S neutro urinario, lo que explican fácilmente suponiendo que la aceleración de los procesos metabólicos produce un aumento en la oxidación de los compuestos sulfurados. En apoyo de su hipótesis observan lo contrario en mixedematosos.

Koehler (7) observa un comportamiento irregular: en algunos casos de bocio exoftálmico agudo, de corta duración, el S neutro de sangre total es elevado (14 a 16 mg%) volviendo a su valor normal después de tiroidectomía; en otros casos de hipertiroidismo con denutrición y emaciación el S neutro de plasma y glóbulos se mostró por debajo de valores normales. Para este autor los valores bajos de S neutro estarían ligados comunmente a estados de denutrición y emaciación.

Parhon y Cahane (11) llegan a resultados semejantes a los nuestros en la tiroparatiroidectomía con relación al S total de suero. En 10 perros normales el contenido de S variaba entre 0,053 y 0,108 %, después de la tiroparatiroidectomía el valor medio era de 0,0816 %, mientras en normales se observó un término medio de 0,075 %, lo que significa un débil aumento después de la extirpación. Hacen notar también que en algunos animales pudieron encontrar valores por debajo de los normales.

CONCLUSIONES

La tiroidectomía produce un aumento en el S no proteico total en perros, a los 14 días aproximadamente, atribuible principalmente a aumento del S oxidado total.

En los tiroparatiroprivos el aumento también se observa, pero aparece más pronto.

El número de casos estudiados no permite hacer afirmaciones generales.

Al terminar mi trabajo debo dejar constancia de mi agradecimiento al Dr. Juan T. Lewis por su colaboración en la parte quirúrgica y sus útiles consejos y al Dr. Roque Arnolt por su ayuda en la realización de algunas determinaciones.

Rosario, Agosto de 1933

Alfredo Delleio

Quemados, 25 Agosto 1933
Longo en consecuencia,
a un efecto reglamentario, de la
Comisión Especial formada por
los señores Delleio, Moreno, &c.

Sabido
7 a las 10.

[Signature]
Alfredo Delleio

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Craig J.Mc.C. and Harlington C.R.- Bioch. J. 1924, 18, 85
- 2.- Halverson, Bergeim and Hawk.- Arch. Int. Med. 1916, 18, 800 (cit. Kahn y Goodridge)
- 3.- Hirschstein.- Med. Klin. 1914, 10, 1569 (cit. Kahn y Goodridge)
- 4.- Horiguchi S.- J. Biochem., Japan 1931, 14, 265-273
- 5.- Kahn and Goodridge.- Sulfur metabolism. Philadelphia and New York, 1926.
- 6.- Kitamura Kunitaro.- Mitt. med. Akad. Kioto 1929, 3, 176
Berichte Physiol. und Pharm. 1929, 51, 203
- 7.- Koehler A.E.- J. Biol. Chem. 1928, 78, p. LXX
- 8.- Kubo S.- Bol. endocrin. jap. 1930, 6, 65. Berichte Physiol. und Pharm.
1931, 60, 421
- 9.- Kubo S.- Fol. endocrin. jap. 1931, 7, dtsh. Zusammenf. 186
Berichte Physiol. und Pharm. 1932, 67, 346
- 10.- Parhon C.J. et Cahane M.- C.R.Soc. Biol. 1930; 103, 191
- 11.- Parhon C.J. et Cahane M.- C.R.Soc.Biol. 1931, 108, 994
- 12.- Parhon C.J. et Cahane M.- C.R.Soc. Biol. 1931, 108, 1004
- 13.- Parhon C.J. et Cahane M.- C.R.Soc. Biol. 1932, 110, 641
- 14.- Takuwa Manao.- Mitt. med. Akad. Kioto 1929, 3, dtsh. Zusammenfassung
57.
- 15.- ~~Taska~~ S. and Misikori S.- Folia endocrinol. Japon. 1931, 7, 1
E. Chem. Abstr. (A) 1932, Nov. 1157
- 16.- Zunz C.- C.R.Soc. Biol. 1932, 110, 1003.