

25-5

H. Margen

DERIVADOS INDOXÍLICOS
EN LA ORINA

No

4865

81-1-2-12

SU GÉNESIS Y VALOR DIAGNÓSTICO.

TESIS DOCTORAL:

POR *Angel Fito y Zubany*

no. 2409

1905.

(1865)

Al digno y respetable

Tribunal

Habiendo llegado al término en el cual según lo prescrito por la ley, se exige la presentación de un tema escrito a libre elección para obtener el honoroso título de Doctor, he creído a mi humilde entender de oportunidad presentar mi trabajo sobre los "Derivados indolíticos en la orina su génesis y valor diagnóstico", ya que este tema abarca asuntos de patología y clínica de señalado interés para la Medicina y a más que he tenido ocasión de practicar algunos trabajos e investigaciones particulares en varios casos clínicos en la provincia de Barcelona y realizar algunas observaciones en el Laboratorio de Química Biológica que para tal efecto me cedió el ilustre profesor de dicha asignatura Dr. Carracido.

En este pequeño trabajo, se efectúa la labor de recopilación^{3.} y ordenación metódica de los estudios e investigaciones hechas hasta el presente sobre estos compuestos, exponiendo los resultados en ellos obtenidos y las ideas que sobre los mismos se han emitido, estableciendo al propio tiempo las relaciones y aclaraciones que la observación personal permite enriquecer con los resultados que en la misma pueden atquirirse. Todo lo cual he podido utilizar para hacer sobre este punto un estudio lo más completo posible:

Madrid a 4 de Junio del año 1905.

Angel Fito
4 Junio

A.



Introducción

5.

Los derivados indosílicos en la orina fueron, antes confundidos en uno sólo que era lo que se conocía con la denominación de índican urinario, confusión debida a presentar todos ellos idénticas reacciones.

Más tarde se señaló al índican como especie química definida, asignándosele la composición de indosilsulfato potásico.

Pero posteriores investigaciones han señalado la presencia de otros derivados indosílicos, con lo que se ha venido en conocimiento de que el indosilo, que no se encuentra libre en las orinas, puede entrar en combinación con otros cuerpos dando lugar a la producción de los derivados Sulfo-conjugados indosílicos, de los cuales=

es objeto de estudio esta humilde tesis.

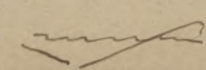
6.

Estos compuestos no se encuentran en el recién nacido, pero acostumbra a presentarse en pequeña cantidad en las orinas normales, sin llegar a constituir regla absoluta, pues que son varios los casos en los cuales los reactivos no llegan a denunciar vestigios del indoxisulfato, lo cual he tenido ocasión de comprobar varias veces.

Pero en determinadas condiciones patológicas que se estudian y desarrollan en el curso de esta tesis, puede presentarse en cantidad y proporción constituyendo una hiper-indoxisulfaturia, que tiene un reconocido valor patológico y clínico.

Para poder realizar en lo posible un estudio ordenado y metódico del objeto del presente trabajo, empezaré en primer término por ocuparme de las reacciones y procedi-

= mientos más aceptables para revelar su presencia y de ⁷
terminar sus proporciones cuantitativas, pasando luego
a estudiar lo pertinente a su naturaleza y propiedades
químicas, tratando seguidamente su origen y fuer-
tes productoras estudiando después de los agentes y circums-
tancias que influyen en las proporciones en que puede
producirse enumerando luego las diversas enfermedades
y alteraciones orgánicas en las cuales se presenta in-
dicando al propio tiempo la intensidad en su produc-
ción en relación con los diferentes afecciones y demás
circunstancias que puedan ser estimadas de valor
clínico, pasando en último término a referir la im-
portancia diagnóstica que como síntoma queda tener
la hiper-indoxilsulfaturia, para terminar por fin con
las conclusiones que de la síntesis de los anteriores estu-
dios se desprendan.

inf. 

I

Siendo el indoxilsulfato potásico el más importante y frecuente de los derivados indoxílicos y presentando como se verá más adelante las mismas reacciones y análogo origen e idéntica significación patológica, para la mejor claridad en la exposición a él me referiré al ocuparme sobre lo que hace referencia de las reacciones características y métodos de investigación empleados para denunciar la presencia de tales cuerpos, lo propio que las proporciones cuantitativas que se trate de averiguar.

Determinación cualitativa.

El procedimiento que con mayor frecuencia se veía empleando antes era el de Jaffé, el cual se funda en la acción oxidante del hipoclorito cálcico con el ácido clorídrico, á los cuales añadiendo después 1 ó 2 cm³ de cloroformo, este se tinte de azul con intensidad

proporcional a la cantidad de indosilsulfato contenida en la orina. 2.

Otro procedimiento es el de Obermayer el cual se vale como oxidante del percloruro de hierro disuelto al 3 por 1000 en el ácido clorhídrico, defecando antes la orina con el sub-acetato de plomo.

El primer procedimiento de los indicados (que es el que había empleado en mis primeras investigaciones y que más tarde sustituí con ventaja por el de Lon Bionni) adolece del grave inconveniente de que un exceso de hipoclorito puede destruir el índigo formado y por tanto puede producir decoloración por actuar un exceso de compuesto de cloro y a no calcular con exactitud la proporción del hipoclorito se expone el observador a producir un gran error en las investigaciones que trate de practicar.

10

Este inconveniente se evita empleando el procedimiento de Lon Biour, que es el que he venido empleando en mis observaciones en el Laboratorio de Química Biológica de la Universidad de Madrid, con la cual he podido observar que se presenta con mayor claridad y esplendor, ofreciendo mayores garantías la observación que con los métodos anteriores por cuanto un exceso de oxidante que pudiera verse al operar, no modifica en lo más mínimo la limpieza de la reacción.

El oxidante aquí empleado es el agua oxigenada y en cuanto al modus operandi se reduce al siguiente:

Se coloca en un tubo de ensayo de 1 a 2 cm³ de orina y añadiendo luego un volumen igual de cloroformo y vertiendo luego 1 cm³ de agua oxigenada y añadiendo dos volúmenes de ácido clorhídrico

co. puro y fumante, y se calienta suavemente la mezcla ^{11.} y se invierte 10 o 12 veces sin producir agitación alguna en la masa líquida y al dejarlo en reposo se separará en el fondo el cloroformo coloreado en azul siempre que la orina contenga el indocilsulfato aún que sea en pequeña cantidad.

Análisis o determinación cuantitativa

Existen varios procedimientos para el mismo, pero adolecen del grave inconveniente para poder ser utilizables en la práctica de ser muy complicados y exigir en su empleo una serie de operaciones que les hace muy poco prácticos y casi inaplicables para las labores clínicas.

Sin embargo existe el método colorimétrico de Obermayer, que si bien adolece de los defectos generales de los procedimientos colorimétricos, esto es, que nos suministra datos de aproximación, pero no datos exactos.

Este procedimiento analítico es el que he venido empleando en mis observaciones particulares y realmente su sencillez en el modus-operandi y en su

mecanismo en que se funda lo hacen ser utilizable en las labores clinicas, siendo de advertir que me ha da do su aplicacion buenos resultados.

Para valerse del mismo se toman 10 cm³ de ori na y se diluyen en agua destilada hasta un volu men de 50 cm³, se añaden luego 50 cm³ de acido clo rhidrico concentrado que contenga en solucion 0,10 gramos de percloruro de hierro y vertiendo a continua cion 25 cm³ de cloroformo se invierten varias veces ve ces la mezcla de los liquidos sin producir agitacion, con lo cual se separa el liquido cloroformico que que da al fondo por decautacion y se guarda.

Entonces en el liquido del cual se ha separa do el cloroformo se añade otros 10 cm³ de cloroformo de nuevo y repitiendo la misma operacion que en el caso anterior separando la nueva cantidad de liquido cloroformico despues de invertido, y se jun

ta al cloroformo anteriormente separado y una vez reunidos los dos cloroformos se evaporan en capsula de porcelana y el residuo se disuelve mediante 5 cm³ de ácido sulfurico concentrado y sometiendo previamente durante 15 minutos esta solución sulfurica al calor moderado en baño-maria de 60° a 70°, se somete bajo su acción a una disolución de permanganato potásico al 0'025 gramos por litro el cual para tal objeto se colora en una bureta graduada, y cada centímetro de esta solución que sea decolorada corresponde a 0'00025 gramos de indigotina.

Como es natural antes de proceder a este análisis cuantitativo es conveniente cerciorarse antes de la presencia del indoxilsulfato en la orina objeto del examen, mediante un análisis cualitativo de tantes por el procedimiento ordinario.

[Handwritten signature]

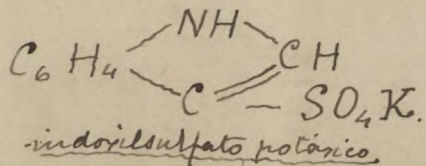
II.

14

El indorilsulfato potásico, llamado también indican urinario, cuya denominación de indican de biera reservarse exclusivamente al indican vegetal (que es un glucósido que se encuentra en el organismo de ciertos vegetales del género Indigofera) debiendo emplearse para el primero la nomenclatura de indorilsulfato potásico, nombre que estaría en realidad más adecuado y en mejor armonía con la química.

Espués, este cuerpo un derivado sulfocconjgado del indoxilo, que a su vez se deriva del indol, cuerpo que se encuentra entre los productos de descomposición de las materias albuminoides protoplasmáticas y que pertenece al grupo de las materias "cloroformicas azules", esto es, que producen coloración azul por oxidación en medio ácido retenida por el cloroformo.

Se le ha asignado como formula de constitución la siguiente:



Maillard ha obtenido

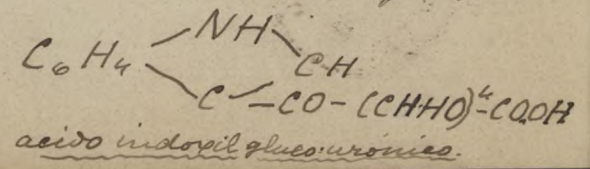
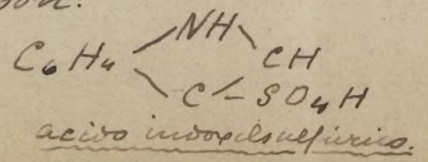
cristales puros del indorilsulfato potásico, introduciendo a un conejo experimentalmente mediante sonda estomacal:

el. el ácido orto-nitro-fenil propiólico en solución con el carbonato sódico
 Así obtuvo unos cristales incoloros, en la orina de estos animales mediante un procedimiento análogo al empleado por Hoppe-Sailer, y presentaban además los caracteres de ser insolubles en el alcohol y fácilmente solubles en el agua.

McCaillard cree puro al indosilsulfato por el aislado, pues que trató de buscar las impurezas que pudiera contener (tales como oxalatos, carbonatos, acetatos fenil-sulfatos) etc. pero no tardó en convencerse de su ausencia absoluta.

Su solución es fácilmente descompuesta por el ácido clorhídrico produciendo indigo en abundancia y lo filtrado daba con el nitrato de barita la reacción del ácido sulfúrico.

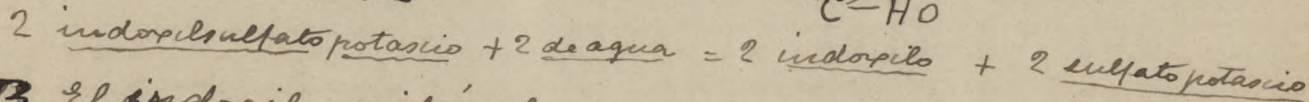
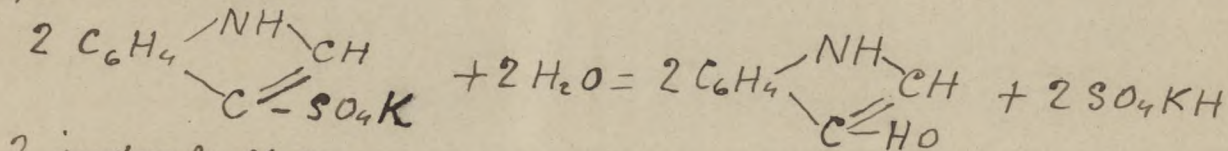
Pueden aparecer además el indosilo bajo la forma de otros derivados en las orinas, tales como el ácido indosilsulfúrico e indosil y el ácido indosilgluco-urónico cuyas fórmulas son:



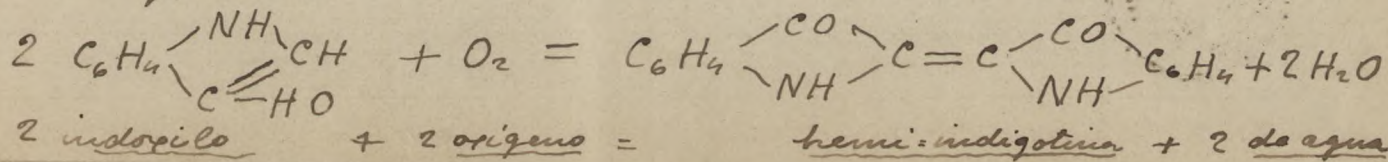
El indoxilsulfato, pasa por oxidación a formar la hemi-indo 16.
 tina cuerpo nuevo, diferente de la indigotina que colorea tam
 bién en azul el cloroformo mezclado con orina ácida.

La hemi-indigotina abandonada en solución clorofo
 rina ácida se polimeriza transformándose en la indigo
 tina rapidísimamente; acciones que en el estado actual de la
 ciencia puede representarse por medio de las siguientes for
 mulas y reacciones.

A. El indican por acciones hidrolíticas (ácidos diluidos,
 ciertos agentes microbianos etc) se descompone en indoxilo y
 sulfato potasio ácido.

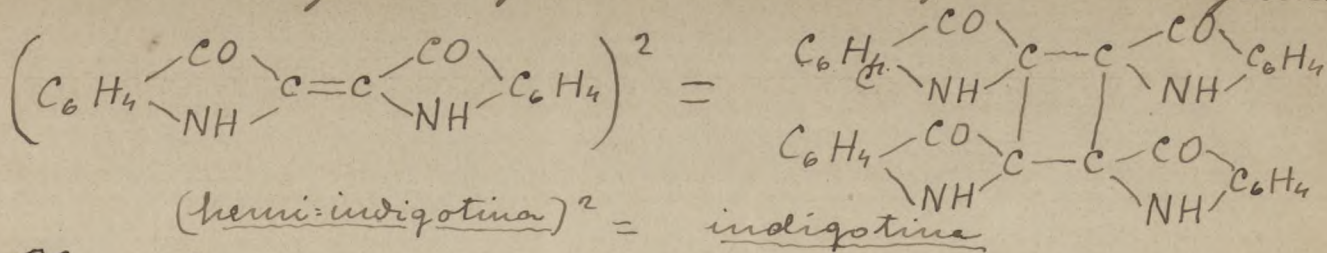


B. El indoxilo oxidándose en contacto del aire, ó por ac
 ción de compuestos oxidantes da lugar a la formación de la
 hemi-indigotina.



17

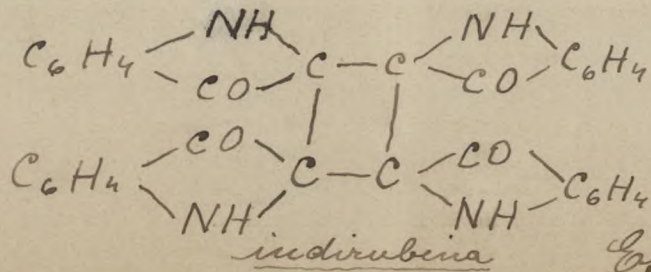
C. La hemi-indigotina polimerizándose pasa a indigotina



Transformaciones que son el fundamento de la reacción colorida en la investigación del indican.

Es la indigotina la que da la coloración azul en los líquidos cloroformicos.

La hemi-indigotina abandonada en solución cloroformica alcalina, se transforma en indirubina isómera de la indigotina, pudiendo también formarse la indirubina por la acción del calor sobre la hemi-indigotina. Se le ha señalado la siguiente fórmula de constitución por Maillard.



Esta se encuentra en

186

algunas ocasiones en orinas patológicas juntamente con su isomera la indigotina

La indigotina purificada por sublimación se presenta en cristales microscópicos de color obscuro con reflejos cobrizos, es inodora, insípida, e insoluble en el agua en el alcohol y en el éter pertenece a las materias colorantes clorofórmicas azules y la indirubina a las clorofórmicas rojas.

La indirubina, llamada también rojo de indigo es cristalizable por sublimación como la anterior insoluble en el agua, pero soluble en el alcohol y en el éter, caracter diferencial que se utiliza para aislarla de su isómera anterior.

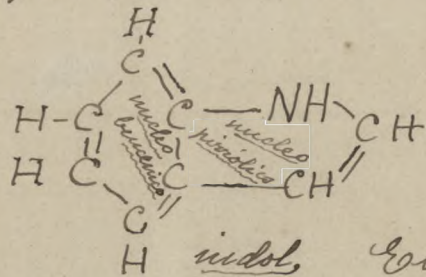
El indoxisulfato separándose en sus combinaciones etéreas la acción de los ácidos, si se encuentra en cantidad o en proporción notable se oxida directamente hasta bajo la acción del aire transformándose en indigotina y coloreándose en azul, lo cual nos da una explicación de la coloración azulada que algunas orinas patológicas presentan al contacto del aire.

III

12.

El indoxisulfato es un producto derivado del indol, cuerpo que se produce por la descomposición de las materias albuminoides, por la acción de alcalis enérgicos, (potasa en fusión etc.) y también a consecuencia de putrefacciones ó descomposiciones producidas por ciertos agentes microbianos.

El indol tiene por fórmula de constitución la unión del núcleo bencénico con el núcleo pirrólico:

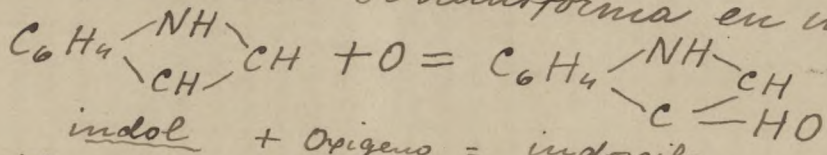


El cual se presenta en escamas blancas, brillantes, fusibles a 50° y fácilmente arrastrables por los vapores de agua y tiene un olor fecaloide y se le ha encontrado en las heces experimenticias.

Naturalmente, pues, durante el proceso de la digestión gastro-intestinal, siempre que por acción de ciertos agentes microbianos tenga lugar la producción de fermentaciones ó descomposiciones se producirá este cuerpo y

20.
El mismo fenómeno tiene lugar cuando haya descomposiciones
gangrenas o supuraciones en otras regiones del organismo pues
que en efecto Gauthier ha observado que haciendo actuar ciertos
micro-organismos sobre vegetales pertenecientes a algunas legumi-
nosas y poligonáceas ha podido observar la presencia del indol
y practicamente se ha podido comprobar la presencia de los
derivados indolíticos en la orina en afecciones localizadas en
diversos organos distintos del aparato digestivo pero existiendo
procesos de supuración o descomposición las que ya se describirán
más adelante en su lugar correspondiente.

El indol oxidándose se transforma en indoxilo



Esta oxidación tiene lugar al ser absorbido. El indoxilo es de
acción tóxica y no se encuentra libre en las orinas si no en
combinación constituyendo sus derivados indolíticos conjugua-
dos, siendo parte del indol eliminado por las heces excre-
menticias sin sufrir transformación.

El indoxilo se eterifica en el seno del organismo

24.
mediante mecanismos que aparecen ignorados y escapan
a la observación, transformándose en ácido indosulfúrico.

El ácido indosulfúrico puede eliminarse en este estado por la orina sin sufrir ulterior transformación pero en ocasiones el proceso va más allá que esto que ocurre con mayor frecuencia, dejando libre un hidrógeno por combinarse con el potasio formando el indosulfato potásico que es el que aparece comúnmente en la orina y se ha venido estudiando con el nombre de indican, urinarios.

Esta acción puede tener lugar en el hígado, acción debida a la lecitina-albúmina existente en este órgano, probablemente, la cual se ha logrado aislar del parénquima hepático y se ha observado que tiene una función ácida ante las sustancias alcalinas, esto es poder de retención del metal o álcali de una sal para fijarlo después de haber descompuesto el cuerpo salino para poder desprenderlo cuando el organismo lo necesita, lo que nos puede explicar la función marcial y antitóxica del hígado y la formación en este caso del indosulfato potásico, suponiendo

22

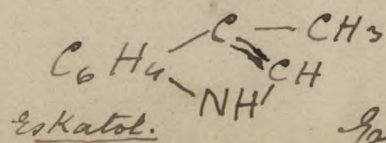
que el ácido indosilsulfúrico actuara sobre el potasio que puede estar retenido en el parénquima hepático para entrar en combinación potásica dando lugar a la formación del indosilsulfato potásico cuerpo mucho menos tóxico que su antecesor el indosilo.

Se ha observado que no todos los micro-organismos capaces de producir descomposiciones en las materias albuminoides dan lugar a la producción de derivados del indol.

Además del indol últimamente se ha probado que existe otro agente capaz de producir el indosilo, y este es el eskatol, admitido ya hoy día como una de las fuentes más importantes de los derivados indosílicos = sulfo : conjugados.

El eskatol se produce en condiciones análogas al indol, teniendo por lo tanto su origen en los procesos de descomposición de las materias albuminoides.

El eskatol es el derivado metílico del indol que tiene por fórmula:



Este cuerpo cristaliza en lamina.

llas blancas, brillantes fusibles a 100° y solubles en el alcohol eter y cloroformo y escasamente solubles en el agua. 23

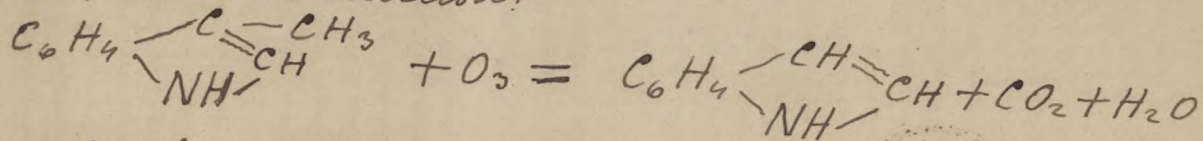
Algunos autores seducidos sin duda por la homología que este cuerpo presenta con respecto al indol han creído que el eskatol se transformaba en eskatopilo. homólogo del indopilo y que este a su vez eterificándose pasaba a ácido eskatopisulfúrico y que a su vez entrando en combinación potásica daba lugar a la formación del eskatopisulfato potásico y que en esta forma se encontraba en la orina acompañando al indopilsulfato.

Neuki afirma la posibilidad de la transformación del eskatol en ácido indopisulfúrico y Maillard niega la existencia del eskatopilo ni derivados eskatopílicos pues que la misma idea del eskatopilo está en plena contradicción con la química del grupo del indol.

Y aun más llega a afirmar que no se ha encontrado ni se encontrará jamás el eskatopilo en la orina por cuanto no existe.

Y además que el color rojo que algunos han querido ver 248
 (suponiendo que se trataba del eskatol que allí se encontraba)
 en algunas orinas mediante la acción del ácido clorhídrico, no es otra cosa que la indrubina; pero en cambio afirma la posibilidad de que parte del eskatol absorbido en la trama intestinal, pueda ser eliminado por la orina bajo la forma de ácido eskatol-carbónico.

J. Neukirch considera muy probable que el eskatol absorbido por la mucosa intestinal se oxida perdiendo su metilo y transformándose en indol y luego en indosilo, pasando por las transformaciones sucesivas antes indicadas aparezca en las orinas bajo la forma de derivados indosilicos; véase la reacción:



eskatol + oxígeno = indol + anhidrido carbónico + agua

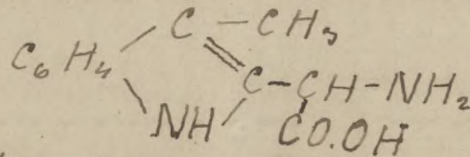
Parte del eskatol no es absorbido y se encuentra en las heces excrementicias habiendo sido encontrado en varios casos sin sufrir modificaciones.

A partir del indol podemos suponer en este caso las diversas transformaciones de que ya he dado cuenta, hasta su

consequently Transformación en indolisulfato.

25.

Considera además Nenki al eskatol como producto de transformación del triptofano, cuerpo resultante de la descomposición de materias albuminoides por ciertos agentes microbianos y también es uno de los productos resultantes de la digestión triptica, es de olor fecaloide y nauseabundo y se le ha asignado la siguiente fórmula:



Triptofano o ácido eskatolminoacético.

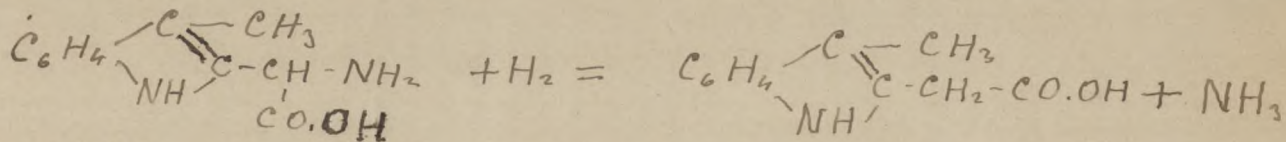
Supone además Nen

ki que este cuerpo, mediante una serie de reacciones simples, puede dar el ácido eskatol acético, ácido eskatol carbonico y por fin el eskatol, cuerpos todos los citados, cuya presencia ha sido evidenciada en los productos resultantes de la descomposición de las materias albuminoides.

Opinión confirmada por Hopkins y Cole que han aislado el triptofano y han comprobado efectivamente que este no era otro que el ácido eskatolminoacético y han encontrado efectivamente el indol, eskatol y triptofano en las heces fe

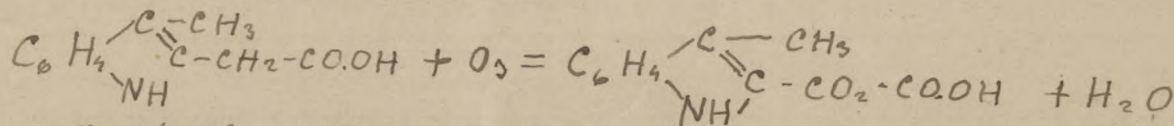
cales en estado libre de las cuales los han logrado aislar. 26.

En efecto perdiendo el triptofano su grupo aminico por hidrogenacion para formar amoniaco libre nos da lugar al acido eskatol acetico



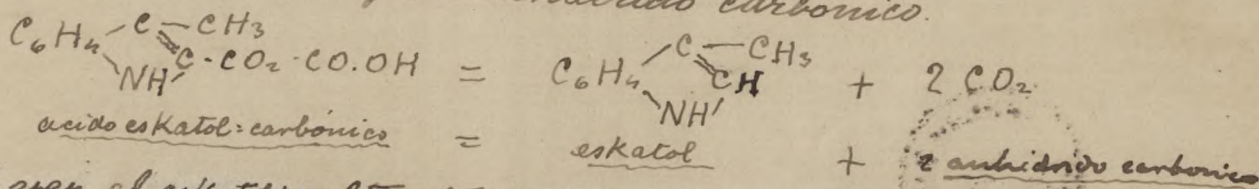
triptofano o acido eskatolmino acetico + hidrogeno = acido eskatol acetico + amonias.

Y el acido eskatol acetico a su vez oxidandose da lugar a la formacion del acido eskatol carbonico.



acido eskatol acetico + oxigeno = acido eskatol carbonico + agua

Y el acido eskatol carbonico puede a su vez dar lugar por descomposicion al eskatol y al anhídrido carbonico.

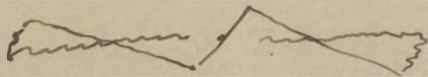


A su vez el eskatol resultante, que segun se ha visto anteriormente, perdiendo su grupo metilico por oxidacion puede dar lugar al indovilo y este combinandose con los cuerpos anteriormente descritos, da lugar a los derivados indovilicos conjugados.

Estas reacciones encuadran perfectamente con los trabajos de Arman. Pautier ha establecido los procesos de desdoblamiento anaerobio de las materias albuminoides protoplasmáticas de los cuales estos estudios no son más que un caso particular.

Se comprende pues bien como la digestión intestinal de los albuminoides va acompañada de una formación de triptofano y cabe suponer que a su vez por el ataque ulterior de este producto por las bacterias putrefactas que en una verdadera flora pululan en el contenido intestinal y cuyas secreciones actuando químicamente pueden dar origen al indol y al eskatol por transformación del triptofano.

Y como ya he manifestado antes estos tres cuerpos han sido encontrados en las heces experimentales y a ellos se atribuye el olor micigénico que las mismas presentan.



Existen circunstancias diversas que influyen en las proporciones en que los derivados indopílicos sulfocombinados se producen en el organismo, circunstancias que son de gran importancia y trascendencia y han de ser objeto de un estudio especial. cada una de ellas.

Influye en primer lugar el ácido clorhídrico del jugo gástrico evitando su producción, lo cual tiene su explicación en la acción antiséptica (aun que debilmente, pero que por tanto disminuye la intensidad en las fermentaciones gastro-intestinales, cauces originarios de la indopilsulfaturia

Ello por tanto nos da una explicación del motivo de ser las afecciones acompañadas de anaclorhidria (cán didex presentan la reacción del indicador.

La bilis, considerada por muchos autores como de acción antiputrida, opinión que ha sido puesta en duda por algunos y hasta negada y combatida por otros que le han asignado un papel inverso, esto es, de favorecer las descomposiciones intestinales, pero no cabe negar

29.

que obra lubricando y excitando el peristaltismo intestinal y que por este solo hecho ya tiene acción anti-pu-
trible favoreciendo el deslixamiento y descenso de las mate-
riales digestivas, evitando la atonia y los estancamientos de
estos contenidos, terreno abonadísimo á las fermentaciones y
descomposiciones.

Y tanto es así que en apoyo de esta puede citarse el he-
cho de que en los individuos afectos de insuficiencia hepáti-
ca en los cuales la bilis se elabora en malas condiciones,
en las inflamaciones u obstrucciones de las vías biliares en
el curso de las cuales la bilis apenas es vertida sobre el
contenido intestinal las heces excrementicias se observa que en ta-
les casos son extraordinariamente fétidas y presentan
como he tenido ocasión de observar y comprobar notable
reacción de indopilsulfatúria, prueba de la mayor des-
composición que experimentan.

Se ha dicho por algunos autores que la acción
de algunas compuestos usados como antisepticos intestina-
les, (por ej. calomelanos, Valicilato de bismuto, naftol etc.)
ingeridos en el tubo digestivo en las proporciones debidas
eran capaces de hacer desaparecer en absoluto la produc

ción de la indicación opinión que ha sido puesta en juego 30
na por otros autores, pero si que he tenido ocasión de observar
es que con el uso de estos desinfectantes en especial los nafto
les disminuye notablemente la producción indolisulfatúrica.

La tripsina del jugo pancreático obra favoreciendo la pro
ducción de indolisulfatúrica, lo que tiene su explicación con
siderando que el proceso de la digestión pancreática da lu
gar a la formación de dos grupos denominados anti-grupo
o producto que no sufre ulterior transformación y además el lla
mado heni-grupo o elementos transformados entre cuyos cuer
pos resultantes se encuentra (además de la leucina, tirosina
ácidos aspártico y glutámico etc) el triptófano, y como ya se ha
visto anteriormente la posibilidad de convertirse en eskatol y
más tarde en indol y por fin a derivado indolílico-sulfocou
jugado parte de este cuerpo, queda con esto demostrada la
acción de la tripsina, la cual favoreciendo la descomposición
de los materiales albuminoides y dando lugar a la produc
ción del triptófano, una de las principales generadores de los
grupos indolílicos, cuyo mecanismo y reacciones se han descri
to anteriormente, obra de una manera muy manifiesta
y que no cabe lugar a duda, dando lugar a favorecer las

producciones indoxisulfatúricas.

37

Esto mismo nos explica también la causa de la disminución de indicanuria en los casos de oclusión del conducto pancreático, si bien que teniendo en cuenta que normalmente la cantidad de indican contenida en la orina es muy pequeña o casi nula, de aquí que fundándose en aquel dato, solo podrá admitirse que exista oclusión en el citado conducto, cuando coexistan al mismo tiempo condiciones que deban aumentar la cantidad del indican.

Favorecen además su producción, la insuficiencia del jugo gástrico, la alimentación azoada en exceso y alimentos en mal estado de conservación, circunstancias todas ellas que favorecen las fermentaciones y descomposiciones en el seno del conducto gastro-intestinal.

Analogamente obran las atonías, estrecheces, u oclusiones en el trayecto intestinal capaces de producir estancamiento de los materiales contenidos en el mismo.

Como es de suponer en caso de encontrarse la obstrucción en la parte alta del intestino, entónces como quisiere la presencia de la tripsina, favorecerá la descomposición,

32

de las materiales digestivos allí contenidos habrá una producción mayor de los derivados sulfocombinados del indoxilo que en el caso en que la obstrucción radique en las porciones bajas del mismo, (intestino grueso por ejemplo) pues que según se cree la tripsina es absorbida o destruida a lo largo del recorrido intestinal ya que no se ha podido encontrar vestigios de la misma en las heces fecales, y portanto ya no actúa en estas regiones.

Pero si la obstrucción se encuentra en condiciones en que coexista la oclusión del conducto pancreático, entonces no influirá el que ésta se encuentre en la porción alta del tracto intestinal, en la producción de los indoxilos combinados.

Las dilataciones en la cavidad estomacal obran en el mismo sentido favoreciendo las fermentaciones en el contenido gástrico y provocando aumento en la formación de los sulfocombinados derivados del indoxilo.

Al decir de Robin es necesaria para que tenga lugar la producción de la indicanuria que exista la participación del sistema nervioso ganglionar y otros autores afirman que una de las causas que tienen una influen-

cia notable en la indovisulfaturia son los trastornos del sistema nervioso central y periférico, si bien que en esta cuestión hay que objetar que las afecciones, cerebrales, medulares, nerviosas, neurosis etc, van acompañadas muchas de ellas de alteraciones digestivas, dispepsias, diarreas, etc supuraciones -gangrenas, etc afecciones todas ellas constituyen focos de fermentaciones o de descomposiciones y por tanto fuentes de los derivados indopílicos y por tanto más que a la enfermedad esencial en si hemos de atribuirle a las complicaciones que esta lleva consigo

Cuando existe en un organismo una alteración que sea causa de indovisulfaturia, la intensidad de la lesión sigue en relación directa a la cantidad de derivado que se produzcan durante su curso.

Siempre que en el veno de un organismo existe cantidades de indopilo en una proporción tal que no baste el ácido sulfúrico para transformar el indopilo en sus derivados Sulfo-conjugados, el exceso se combina con otros cuerpos y uno de los que Maillard ha logrado reconocer es el ácido indopil-glucosáurico, creyendo el con fundamento que toda:

vía pueden descubrirse otros conjugados indopílicos. 534.

El ácido indopílico-glucó-urónico, cuya fórmula ya se ha descrito es el resultante de la unión entre el indopílico y el ácido glucó-urónico. Se puede producir artificialmente este derivado indopílico administrando a un conejo experimentalmente, por sonda estomacal el orto-nitro-fenil propionato sódico, el cual provoca en el animal un exceso de indopílico con lo cual se produce el ácido indopílico-glucó-urónico en el organismo del animal sujeto a esta experiencia.

Los derivados indopílicos no se presentan en las orinas de los recién nacidos.

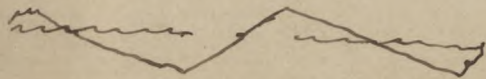
Lawton asegura que la indicanuria es más abundante en los países inter-tropicales.

Couter ha señalado la presencia del indican en la Ganga (1859) época en que no ofrecen mucha garantía las observaciones, pero lo natural es que la Ganga contenga principios indopílicos que sean absorbidos y pasen al torrente circulatorio ya que tales compuestos

tos sean absorbidos y pasen al torrente circulatorio ya 35
que no se forman en el riñon desde luego.

Guttman dice haberlos encontrado en un exudado pleurítico, dato que me ha dado un resultado negativo en dos observaciones que practiqué en dos exudados purulentos procedentes de pleureas en las cuales se había formado cantidades regulares de exudado y que examinadas las orinas de los mismos pacientes denunciaron la presencia del indosilsulfato en bastante proporción.

Y otros autores como Bergmann, Hoffmann, Fontanelle etc. admiten la posibilidad de ser eliminados los derivados indosilicos por el sudor y hasta llegaron a afirmarlos en la presencia de algunos sudores patológicos que presentaban un tinte azulado; datos estos últimos que no he podido comprobar hasta el presente.



Una vez estudiadas la naturaleza origen agentes que actúan y modifican, restanos estudiar los casos, en los cuales se presenta esta reacción en proporción notable hasta constituir un síntoma más ó menos constante.

Entre las afecciones del aparato digestivo lo encontramos en las dispepsias atónica y nerviosa, en la anaclorhidria debido sin duda á la insuficiencia en los jugos digestivos y la falta del poder bactericida por defecto del ácido clorhídrico en el último caso.

En las dilataciones de estómago, gastro-ectasias estrecheces pilóricas, tumores en la misma región, causas todas ellas que favorecen la estancación ó permanencia excesiva de los materiales digestivos en la cavidad estomacal, con lo cual se favorece notablemente las fermentaciones.

En los cánceres del estómago se presenta en ellos espléndida la reacción del indican, debida sin duda

37.
a los productos sépticos, insuficiencia en el jugo gástrico y
la anaclorhidria que acostumbran a acompañar el cáncer
del estómago, todo lo cual constituyen concausas que fa-
vorecen la producción de la indicanuria y máxime si se
encuentra en la región pilórica pues que entonces hay
que agregar la estancación de los materiales digestivos con
lo cual la reacción llega a su máximo.

En las gastritis, gastro enteritis es un síntoma que
acostumbra a presentarse, el de la indoxilsulfaturia.

En los tumores intestinales, pólipos, sarcomas, o
oclusiones, obstrucciones, atonía en las paredes intestinales,
en el curso de las apendicitis, motivada por las retenciones de
los materiales de la digestión.

Cuando la inflamación ó los obstáculos radican
en la parte alta del tubo intestinal, se presentan con
mayor proporción los derivados indoxílicos que en las
regiones bajas pues que en las primeras la descomposi-
ción de las materias albuminoides se encuentra
favorecida por la acción de la tripsina, influencia que

que he descrito anteriormente.

Sin embargo cuando exista a la vez oclusion en el conducto pancreático habria una disminucion en la produccion indopulsulfaturica en circunstancias que deberian producirse con intensidad

Se presenta con irregularidad en el curso de las Colitis y tiflitis, -

Aumenta cuando existe coetaneamente oclusion de los conductos biliares.

Se presenta en las enteritis tuberculosas y sobre todo en los casos que van acompañadas de degeneracion hepática.

En el curso de las disenterias y tifoideas se presenta de un modo irregular en el curso de las mismas.

En las colibacilosos, se presenta con intensidad y tambien acostumbra a presentarse en las llamadas "fiebres de Barcelona."

Se presenta en proporcion notable en las afecciones del higado, que determinan insuficiencia en la secrecion biliar, cirrosis, congestión hepática, degeneraciones grasas y

= amiloidea, hepatitis, inflamación u obstrucción en los 39.
conductos biliares y donde se le puede observar con mayor
proporción es en el cancer del higado

Se ha indicado anteriormente que siempre que
en cualquier region del organismo existan procesos de fer-
mentacion u descomposicion, habra por tanto absorcion de
productos entre los cuales se encuentran los que originan
por sucesivas transformaciones a los derivados indosilicos y
por tanto tendra lugar la produccion de indosilulfaturia de
origen en regiones del organismo distintas del aparato digestivo.

Asi es que se ha comprobado (habiendole tenido ocasion
de observarlo) en afecciones del aparato respiratorio. tales
como en la bronco-ectasia, bronquitis fetida, tuberculosis
pulmonar en periodo avanzado, en las bronquitis con
expectoracion purulenta abundante y en las pleu-
resias purulentas y en las peritonitis y abscesos peritoneales.

Al decir de Debove se presenta en las afeccio-
nes renales y en la enfermedad bronceada de Addison,
datos que no he podido confirmar, pues me die

con resultado negativo. en 6 de los casos de nefritis en cuyas 40
orinas traté de investigar la reacción del indician.

Las orinas de los neurasténicos tienen casi siempre can-
tidades anormales de indoxilsulfato, lo cual no es de extra-
ñar por cuanto es muy frecuente la dispepsia en tales indi-
viduos.

También la he observado en una mujer afecta de ataxia
locomotriz en el segundo periodo pero coexistía con dia-
rreas, por lo tanto esta observación no ofrece la suficiente
garantía, y observando más tarde otra orina procedente
de un individuo de 60 años afecto de la misma enferme-
dad me dió resultado negativo.

He tenido ocasión de examinar orinas que la ama-
bilidad de algunos compañeros de profesión me han
proporcionado procedentes de individuos afectos de en-
fermedades medulares y nerviosas y en general me
han proporcionado resultados casi negativos pues que
en muchas de ellas la indoxilsulfaturia apenas se

Se ha presentado y en los que había podido observar $\frac{41}{100}$
en las orinas proporciones en la indosilsulfatúria su-
ficientes a poderse estimar como valor patológico, el
paciente presentaba ya como complicación de la
afección nerviosa ya independientemente de la enfer-
medad, trastornos tales como dispepsias, diarreas
supuraciones, procesos en los cuales existía mortifica-
ciones gangrenosas etc, es decir mecanismos que apar-
ten a toda lesión nerviosa pueden producir y produ-
cen en efecto la hiper-indicanuria por sí solas.

No es esto sólo todavía, sino que aún en estos casos
la indicanuria aumentaba progresivamente con las ex-
acerbaciones o agravaciones en estas afecciones locales ya
complicaciones que las enfermedades nerviosas locales ya
ya accidentales é independientes de la misma, pues inver-
samente al disminuir en la intensidad, disminuían
proporcionalmente las cantidades del derivado indo-
sílico = Sulfato conjugado en la orina.

De todo cuanto hemos venido estudiando podemos deducir bajo el punto de vista diagnóstico en primer lugar que el indican no se encuentra en el recién nacido y que en algunos casos normales los reactivos no llegan a denunciar vestigio del indoxilsulfato y que comúnmente se encuentra en pequeñas proporciones en las orinas de los individuos normales.

Ocasiona una pequeña proporción de indicanuria no tiene valor patológico alguno y solo lo tiene cuando lo encontramos en proporción notable en una orina.

Toda hiper-indicanuria nos pone desde luego en evidencia de que en el organismo del cual la orina procede existe un foco de supuración o descomposición albuminosa.

Petitras insiste que la presencia del indoxilsulfato con cierta insistencia puede ser un síntoma precursor de afección hepática.

Gilbert y Weil consideran igualmente la indi-

canuria como un síntoma precoz de insuficiencia hepática ^{43/1}
datos estos, que si bien son hasta cierto punto ciertos pero no
pueden llegar a constituir regla absoluta por cuanto se
bien se encuentra en las afecciones hepáticas notable pro-
porción de indoxisulfaturia, puede presentarse esta en a-
fecciones independientemente de toda lesión hepática.

La indicauria nos proporciona además un dato
diagnostico diferencial entre el cancer del estómago y la ul-
cera de la misma viscera, pues que, como se ha visto an-
teriormente el cancer acompañado de anacloridria en mu-
chas ocasiones y por su índole séptica ha de favorecer las
descomposiciones en los materiales digestivos, y en con-
secuencia la úlcera del estómago se acompaña de una mane-
ra casi constante de hipercloridria lo que proporciona
un medio ligeramente bactericida y poco favorable por
tanto al desarrollo de fermentaciones gastro-intestina-
les, como ya se ha indicado.

En efecto, he tenido ocasión de comprobarlo en los

44

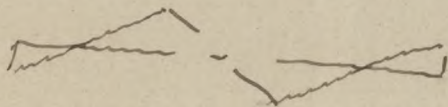
investigaciones hechas en las clínicas de los Dres Wallejo
Fernandez, Esquero, Gonzalez Prats en el Hospital de Santa Cruz
en Barcelona en orinas procedentes de enfermos de cancer
y ulceras estomacales puede apreciar la notable diferen-
cia entre la producción de la indosilsulfaturia hasta poder
llegar a constituir un sintoma de certeza y constante

En cambio en lo que respecta a las afecciones intesti-
nales los datos no fueron tan absolutos ni seguros pero
en general presentaban mayor hiperindosilsulfaturia
las enfermedades cancerosas, sobre todo en 2 casos diag-
nosticados de cancer en el intestino delgado en las cuales
la orina denunciaba una intensísima reacción indicamú-
rica, pero en otro caso de enteritis ulcerosa, que falleció más
tarde a consecuencia de perforación intestinal presentaba
intensa reacción indicamúrica comparable a los casos de los
cancers intestinales casi en intensidad.

45
Este producto en la orina se presenta con cierta cons-
tancia en los individuos afectos de dispepsias crónicas -
pero adquiere toda vía un carácter de más persistencia
en las insuficiencias hepáticas.

En general todo aumento en la indoxilsulfaturia en
el curso de una afección determinada tiende a oscurecer el
pronóstico de la misma.

- Fin. -



Conclusiones



De los estudios anteriormente expuestos se deducen como síntesis las siguientes conclusiones:

1.^a Los derivados indólicos se originan del indol, cuerpo que se produce en los procesos de descomposición de las materias albuminoides en el seno del organismo, el indol oxidándose pasa a indosilo el cual a su vez esterificándose mediante mecanismo que escapa a la observación forma el ácido indosil sulfúrico, que puede aparecer en este estado en la orina o lo que es más frecuente entrar en combinación potásica la que probablemente tendrá lugar en el líquido siendo eliminado por la orina bajo la forma de indosil sulfato potásico.

2.^a Estos derivados sulfo-conjugados pueden originarse también del eskatol el cual por oxidación da lugar al indol y pudiendo además derivarse del triptófano o ácido eskatolúrico acetico, que mediante una serie de reacciones simples de oxidación y descomposición produce sucesivamente el ácido es

Katol acético, ácido eskatol carbonico y eskatol, cuerpos todos ellos que se producen en las descomposiciones de las materias alburnoidicas entre cuyos productos ha sido evidenciada su presencia.

3ª. Es inadmisibile la suposición de algunos autores que se duce sin duda por la homologia del indol y eskatol han creído que este podría dar lugar por un mecanismo análogo al anterior al eskatovilo, ácido eskatol sulfúrico y eskatol simel feto-potasico, pues que no sólo no existe el eskatovilo sino que la idea de su existencia está en plena contradicción con la química del indol.

4ª. Cuando el indovilo se encuentra en cantidad excesiva en el organismo y no es posible su esterificación absoluta por el sulfúrico, otros grupos, apareciendo en la orina bajo la forma de ácido indovil glucuronico

5ª Los derivados indovilicos sulfo conjugados descompuestos por acción hidrolitica se descomponen y bajo la acción ~~oxi~~

49

Indole se transforma en hemi-indigotina la cual a su vez polimerizándose da lugar a la indigotina que produce la coloración azul retenida por los líquidos clorofórmicos. Lo cual constituye el fundamento de la reacción característica y los métodos utilizados para obtenerla en la investigación de dichos compuestos.

6.º Los derivados indosilicos aparecen en la orina en condiciones normales en pequeñas cantidades no constituyen regla absoluta pues que existen casos en que los reactivos no han denunciado su presencia.

Tampoco se encuentran en el recién nacido.

7.º Se producirá un aumento de producción con cualquier circunstancia que favorezca las descomposiciones o putrefacciones gastro-intestinales así pues se encuentra hiper-indosilulfatoria en la dispepsias, gastro-ectasia, dilataciones del estómago, gastro-enteritis, cáncer del estómago o intestino, estrecheces pilóricas, y en los tumos

res, atonía y estancaciones intestinales en la apendicitis, en la peritonitis y en las afecciones hepáticas en especial el cancer del ligado 50

8.º Se producirá también siempre que en cualquier punto del organismo existan focos de supuración o procesos gangrenosos y así se presenta en la gangrena pulmonar bronquitis con expectoración purulenta, Tuberculosis pulmonar en período avanzado, en las pleuresías purulentas y en los abscesos peritoneales.

9.º Constituye un dato diagnóstico diferencial entre el cancer del estómago y la úlcera de la misma viscera pues que la primera afección está caracterizada por intensa hiperindoxil = sulfaturia, mientras que en la segunda se encuentra este compuesto en proporciones reducidas.

10.º La presencia con carácter constante en una orina de la hiper = indoxil sulfaturia nos denuncia la existencia de una insuficiencia hepática.

11. Todo aumento en la incoloridad sulfúrea durante el curso de una efeción, tiende a oscurecer el pronóstico de la misma.

51

12. El mejor procedimiento para obtener la reacción del indican es el de Lou Bism, que utiliza como oxidante el agua oxigenada y tiene la ventaja de que un exceso de reactivo no produce decoloración alguna que pueda inducir a error en la observación y además que en igualdad de condiciones se presenta con este procedimiento más limpia y espléndida la coloración.

Madrid. a 5 de Junio del año 1905

Admirable
el. Cárquez

Angel Fito y
Febany



Obras consultadas

- 1898 Patología interna y Terapéutica H. Heichorth
 1903 Química Biológica R. Canacido
 1903 Patología del Recambio Material Carlson et Norden
 1903 El líquido urinario J. Maillard.
 1902 Manual de diagnóstico médico Débole y Aueha
 1904 Analisis d' Urines L. Gerard.
 1903 Metodo de exploración clínica .. H. Jalhi.
 1902 Patología general L. Corral.
 1903 Patología médica y diagnóstica Bertrandel



x

Venfrs el ejemplar el día
de de Junio de 1408 y fue
calificado de Sobrealiente

M. Preciado

Marian Calleja



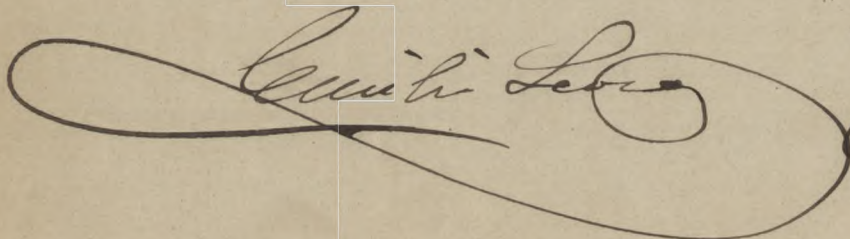
Cajal



Federico Olóriz



Cecilia Leizaola



M. receto

M. Maiguer

