

FERNANDO OROZCO CARDENAS

“UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA”
INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE MEXICO

La Reacción R. R.
(Reacción de Revici)

Tesis presentada por el pasante
Fdo. Orozco Cárdenas en examen
recepional de Químico Farma-
céutico Biólogo, en la Universi-
dad Autónoma de Guadalajara.

G U A D A L A J A R A , - J A L I S C O
M C M X L I I I



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

70

577(643)

FERNANDO OROZCO CARDENAS

"UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA"
INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE MEXICO

La Reacción R. R.

(Reacción de Revici)

62

Tesis presentada por el pasante Fdo. Orozco Cárdenas en examen recepcional de Químico Farmacéutico Biólogo. en la Universidad Autónoma de Guadalajara.

GUADALAJARA, - JALISCO
MCMXLIII

A la memoria de mi querido padre

Sr. D. Jesús Orozco

y

A mi madre

Sra. Doña Domitila C. Vda. de Orozco,
por todos sus desvelos.

A la memoria de mis padrinos

Sr. Don Rafael Silva

y

Sra. Doña Rosario C. de Silva.

A mi abuela

Sra. Dña. Piedad B. Vda. de Orozco

y

A mi hermano

Sr. Jesús Alberto Orozco

Al Sr. Dr. Don Emanuel Revici
con toda mi gratitud y profunda estimación.

A mis compañeros de trabajo.

A mis maestros, compañeros
de estudio y amigos.

INTRODUCCION

En esta tesis pretendo abordar el estudio de una reacción bioquímica que es un exponente de una perturbación del mecanismo normal de oxidación celular.

Cada día ha de tener más importancia, el poder desentrañar los complejos fenómenos biológicos en el estado de salud y de enfermedad, del organismo. Si llegamos a decifrar estas perturbaciones conociendo el substratum bioquímico normal y patológico de las funciones somáticas celulares, estaremos en camino de poder influenciar las perturbaciones observadas y por ende crear una terapéutica eficaz.

De las funciones elementales celulares, sin duda, la más importante es la de la respiración. El mecanismo tan variado como complejo de ésta función básica celular necesita del concurso de tal número de factores que funcionen de una manera tan precisa que es inexplicable la facilidad con que esta función puede realizarse de un modo anormal.

El papel de los lípidos no saturados en la respiración celular, así como las formas anormales de realizarse, estas no habían sido interpretadas de una manera completa y racional hasta ahora.

He tenido la suerte y el honor de colaborar de cerca con el Dr. Revicí cuya concepción sobre los desequilibrios bióticos y la influencia de los lípidos sobre éste desequilibrio, explican además muchos problemas de patología celular.

Esta colaboración estrecha y cordial con el Dr.

Revicí, cuyos trabajos en la Facultad de Medicina de París, en el Instituto de cáncer y Hospitales Parisienses, son tan conocidos, me ha permitido informarme del problema que trato en la adjunta tesis.

Creo un deber incorporar al acervo de la ciencia mexicana estas concepciones de biología al mismo tiempo que habren nuevos caminos a la interpretación de síndromes patológicos y se amplía la perspectiva terapéutica de muchas enfermedades de un modo insospechado.

Solo me resta agradecer desde éstas páginas y de el modo más acentuado al Dr. Emanuel Revicí, su amabilidad, por permitirme conocer a fondo conceptos fisiopatológicos, enseñándome las técnicas y dirigiendo mis pasos por las mismas.

Bien sabido es hoy día la importancia que tiene en patología los fenómenos de respiración celular.

La normalidad de los mismos se alcanza únicamente en la higidez orgánica.

Las perturbaciones o las modalidades anormales de los fenómenos de óxido reducción celular constituyen el substratum de gran número de enfermedades.

La respiración celular, cuando se realiza de tal manera que las células no pueden captar el oxígeno libre, sino que respiran captando el oxígeno necesario para sus oxidaciones mediante un fenómeno de fermentación, da lugar entonces a un fenómeno anormal, ya estudiado por Warburg en las células cancerosas (1924).

Este fenómeno ha sido estudiado profundamente por Revici, no solamente en los procesos cancerosos, sino en muchas otras modalidades patológicas e incluso en los síndromes dolorosos y se encuentra a la base misma de sus teorías.

Creo útil dar un resumen muy reducido de esas teorías, reproduciendo lo siguiente del trabajo del Dr. Stopen sobre las teorías de Revici.

Los trabajos de Revici que enseñan los diferentes desequilibrios encontrados en el organismo, presentan dos caracteres fundamentales:"

1. Para un gran número de fenómenos biológicos, se pone fácilmente en evidencia, en el curso

de diferentes estados morbosos, dos variedades de **desequilibrios situados respectivamente arriba y abajo de la normal.**

Aparecen pues, antagonistas uno de otro.

2.—Es fácil reconocer la interdependencia de los desequilibrios hallados en el curso de un mismo estado morbo y que corresponde a los diferentes fenómenos biológicos. Esos estados anormales se presentan como verdaderas cadenas de desequilibrios.

Así, como para un mismo fenómeno biológico, en el curso de algunos estados patológicos se encuentran desequilibrios situados a niveles diferentes. Un estado anormal aparece caracterizado, además del elemento etiológico y del órgano o tejido interesado, por la naturaleza y valor de la cadena de desequilibrios, en él desarrollados.

Entre todos los desequilibrios estudiados, Reviel reconoce en el curso de casi todos los estados patológicos, el predominio de los desequilibrios que interesan a la oxidación celular: en un grupo de procesos, a los que el autor conserva el nombre de anoxibiosis, se encuentran caracteres semejantes a los que han sido descritos en la biología bajo la denominación de vida anaerobia. En oposición a este estado, que tiene como consecuencia una utilización insuficiente o aún nula del oxígeno, Reviel describe toda una clase de estados anormales en los cuales los fenómenos de oxidación se presentan (anormalmente) intensos y constituyen la llamada disoxibiosis.

Esas dos variedades de anomalías de la oxidación tisular antagonistas conducen a consecuencias biológicas opuestas: para la anoxibiosis por ejemplo, el dominio de los procesos de síntesis trae la proliferación celular, en oposición con la lisis que acompaña a las disoxibiosis. Del mismo modo las reacciones que se producen en el curso de la anoxibiosis hacen

aparecer sustancias ácidas, mientras que la disoxibiosis produce sustancias alcalinas.

La presencia de esas sustancias ácidas o alcalinas hidrosolubles tiene numerosas consecuencias biológicas y clínicas. Citaremos la aparición del dolor. Según las investigaciones de Reviçi la sensación dolorosa aparece desde el momento en que el pH local se aleja de una manera suficiente de lo normal. Ese fenómeno se produce cuando las sustancias elaboradas por los metabolismos anormales ya citados no son neutralizadas de una manera eficiente, por los medios de que dispone el organismo. Según la clase de proceso anormal y de las sustancias aparecidas, Reviçi describe dolores ácidos y dolores alcalinos: esto tiene una importancia capital para la biología y sobre todo para la clínica y la terapéutica.

Un otro punto capital, precisado por Reviçi, se refiere al mecanismo y a las causas inmediatas de esos desequilibrios oxibióticos. Es así, como pudo establecer la intervención, en la producción de esos diferentes estados anormales, de una serie de cuerpos. Esos cuerpos son los lípidos. Reviçi dá una nueva definición de los lípidos, así como una nueva clasificación de esos cuerpos, estudiando las condiciones químicas y físicas de su actividad. Pone sobre todo en valor el papel de las dobles ligaduras. Ha demostrado que el predominio de los cuerpos que llama Lipobases es causa de la anoxibiosis y el de los Lipácidos, sustancias antagonistas de las primeras, es causa de la disoxibiosis.

Los desequilibrios lipídicos aparecen, pues, como causa inmediata de los desequilibrios oxibióticos, los que traen como consecuencia a los desequilibrios ácido-básicos hidrosolubles.

Reviçi indica toda una serie de métodos para diagnosticar a estos estados anormales, en particular dos nuevas pruebas de laborotario: la R.R. (Reac-

ción de Revici) debida a la aparición de cuerpos resultantes de la oxidación anormal del triptófano y la I.R. (Índice de Revici) la que permite medir el valor de un índice de oxireducción en la orina.

Esas investigaciones han permitido a Revici estudiar y establecer una noción de una importancia capital para la fisiopatología a la que dió el nombre de Alobiósis. Esta corresponde a un cambio persistente de las constantes lipídicas en las celdillas, trayendo como consecuencia una biología anormal, así como una producción "in situ" de los lípidos que caracterizan a esos cambios. Esos estados alobióticos caracterizan a la mayor parte de los estados patológicos y especialmente a los crónicos".

Como aparece en las líneas arriba citadas, todas estas modalidades de reacción de óxido-reducción celular tienen una expresión bioquímica. Si llegamos a conocer estas anomalías metabólicas es natural que podríamos alcanzar una vía que nos permita orientar la terapéutica basal, al iniciar las correcciones de estas perturbaciones de la óxido-reducción en algunos de los tejidos.

El Dr. Revici ha estudiado de un modo sistemático varios factores que pueden ser deducidos de un modo fácil en la clínica y que nos ponen sobre la pista de estas anormalidades. De esas he estudiado con gran detenimiento la R.R. (Reacción de Revici) cuya técnica es la siguiente:

Se toma en un tubo de ensayo alrededor de 4 c.c. de orina, se agregan 12 a 15 gotas de un solvente neutro, como Xilol, Benzol o Tolueno, se agita bastante bien para determinar una emulsión fina y se agrega 1 c.c. de ácido sulfúrico puro. Se agita de nuevo violentamente y se deja tres a cuatro minutos reposar. Después de dos o tres minutos se lee el resultado en la capa que corresponde a la emulsión del

solvente neutro. Una reacción positiva se reconoce por el color azul o morado de dicha capa.

Cuánto más intensa aparece dicha coloración morada o azul, más rica es la orina en sustancias que proporcionan la R.R. positiva.

Creo útil agregar algunos detalles de técnica, que sin los cuales, se puede falsear la intensidad de la reacción.

La acción del ácido sulfúrico sobre ciertos cuerpos que se encuentran en la orina, hace aparecer las sustancias coloreadas, pero únicamente como un estado intermediario del proceso de oxidación. En realidad una oxidación más adelantada los transforma en una sustancia incolora. Si durante esa transformación el contacto del solvente neutro y sustancias coloreadas no es bastante íntimo, una gran parte sino la totalidad prosigue su oxidación llegando a las sustancias incoloras. Por ese motivo insistimos al principio que el contacto entre el solvente neutro, la orina y el ácido sulfúrico, (tiempo delicado en el cual se hacen las transformaciones) debe ser lo más íntimo posible. Cuanto más fina es la emulsión mayor es la proporción de sustancia coloreada que se disuelve en el solvente. Por lo cual es indispensable el agitar violentamente la orina con el solvente antes de agregar el ácido sulfúrico y repetir esa agitación rápida e inmediatamente después de añadir el ácido.

Para evitar que el ácido sulfúrico ataque, sin que los productos formados por su acción puedan disolverse en el solvente neutro, la adición del ácido sulfúrico debe hacerse de tal manera que se impida la mezcla con la orina antes del contacto íntimo con el solvente en emulsión. Prácticamente se obtiene ese efecto dejando caer el ácido sulfúrico sobre la pared del tubo mantenido en posición inclinada y una vez el sulfúrico en el fondo del tubo se hace la

mezcla de una manera brusca, asegurándose así una fina emulsión.

En una forma primitiva de su reacción Revici agregaba antes del ácido sulfúrico una pequeña cantidad de ácido clorhídrico con el fin de favorecer por su acción ácida la acción bajo la influencia del ácido sulfúrico. Esa modificación no merece todavía ser utilizada, pues sus ventajas son en realidad muy limitadas.

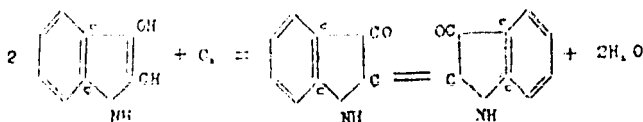
He ensayado también unas modificaciones de la reacción, modificaciones que sé que otros investigadores las han ensayado también y debo reconocer que he regresado a la forma primitiva más sencilla, que nos indica Revici y que a nuestro juicio es suficiente, no sólo para la Clínica sino también para investigación más fina.

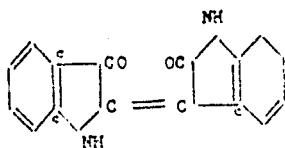
INTERPRETACION QUIMICA

La reacción R.R. se reduce así a separar a medida que aparecen y gracias a la solubilidad en el solvente, las substancias coloreadas que nacen por la acción del ácido sulfúrico sobre la orina, substrayéndolas así a la acción ulterior de este ácido.

¿A qué proceso químico corresponde la R.R.? El estudio de los cuerpos coloreados que quedan disueltos en un solvente neutro como Xilol, Benzol, Tolueno, etc., durante la reacción, demuestra, de una manera concluyente, que la reacción es índice a la presencia de dos cuerpos coloreados: la indigotina, e indirubina perfectamente caracterizable en el espectroscopio. Sabemos que son esos cuerpos los que aparecen en las reacciones bioquímicas cuando se quieren determinar la presencia del indoxilo.

Las reacciones que tienen lugar en la transformación del indoxilo en indigotina e indirubina son las siguientes:





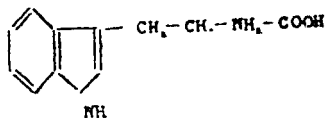
Por ello la primera pregunta, que lógicamente se le ocurre a cualquiera, es que si la R.R. constituye algo más que una sencilla reacción para descubrir el indoxilo. La R.R. positiva tiene una significación más amplia que una caracterización de la riqueza de la orina en indoxilo. Las experiencias hechas aclaran esto. En efecto: ellas nos han mostrado que una orina que tiene una reacción positiva siempre contiene indoxilo. Por el contrario existen orinas con R.R. negativo y que tienen una gran cantidad de indoxilo. No se trata en realidad de una superposición de reacciones. Los cuerpos que dan la reacción del indoxilo positivo, no dan obligatoriamente la reacción de R.R. positiva. Si se estudia la comparación de la intensidad entre la R. R. positiva y la riqueza de la orina en indoxilo, encontramos un paralelismo entre las dos reacciones. Todo induce a suponer en la R.R. positiva la existencia de cuerpos que corresponden a una forma especial bajo la cual se elimina el indoxilo. En realidad en el examen encontramos que hay sustancias que dan la reacción del indoxilo, sin dar la R. R. positiva .

Por otra parte la investigación ha podido demostrar la presencia de dos elementos casi constantes en las orinas con R.R. positiva. Mediante hidrólisis, por ejem. se ha puesto en evidencia al lado de los cuerpos de la clase del indoxilo, otro, identificado como ácido glucurónico. Las dosificaciones hechas en las orinas con R.R. positiva muestran una riqueza paralela entre el ácido glucurónico y la po-

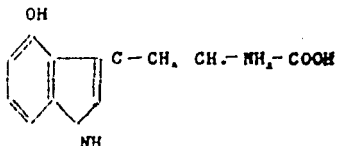
sitividad de la reacción. Sabemos que una de las propiedades de las substancias que dan la R.R. positiva es la de ser adsorbidas por el carbón. Por esta propiedad se ha demostrado el papel del ácido glucurónico en la eliminación de los productos oxidados del triptófano que dan la R.R. positiva. La combinación entre el ácido glucurónico y los derivados oxidados del triptófano es la forma en que aparecen dichos cuerpos en las orinas con R.R. positiva.

Experiencias hechas tanto en el hombre como en los animales inferiores, sobre el metabolismo del triptófano han demostrado que en caso de la R.R. positiva, los cuerpos que producen la positividad son cuerpos en los que el oxígeno se ha fijado de una manera directa sobre el núcleo del triptófano.

El triptófano (ácido B-indol A-aminopropiónico).

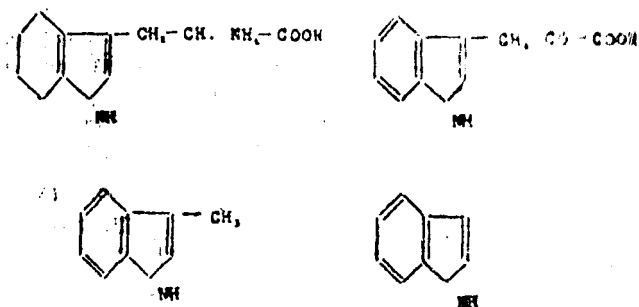


es un aminoácido aislado como producto de la digestión péptica de las globulinas. La forma natural es la levógira. Abderhaldeu ha aislado al mismo tiempo del triptófano un producto de oxidación que es el oxi triptófano y que corresponde a la fórmula siguiente:

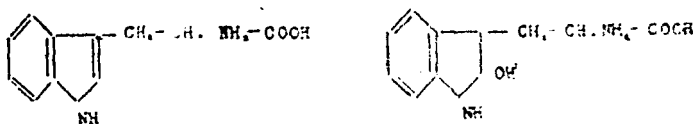


Otra forma de oxidación del triptófano que se encuentra en el intestino especialmente, se hace como

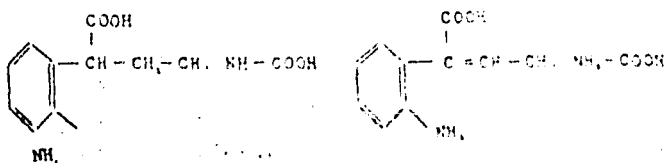
una desaminación oxidativa según las fórmulas siguientes:



Al lado de esa forma de transformación del triptófano. Kotake ha estudiado otra forma, que se encuentra sobre todo en el perro y el conejo, y que en sus formas primarias se parece a los procesos oxidativos que se encuentran anormalmente en el hombre. Esa transformación que llega a la aparición de la cinoreína y al ácido cinoreico podría ser visto como una serie de oxidaciones. En la primera se hace una fijación de oxígeno sobre el núcleo pirrólico

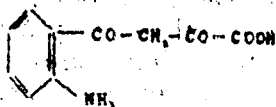


Una nueva oxidación rompe el núcleo pirrólico

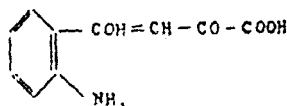


Por una otra oxidación se eliminan dos átomos de hidrógeno y se llega a la cinoreína.

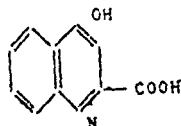
Por una desaminación oxidativa ahora sobre la cadena lateral aminopropiánica se llega a la



que pasando por el cuerpo:



y por una ciclización dá el ácido cinoreico:



También es posible obtener cuerpos semejantes a los descritos, que dan la R.R. positiva por una oxidación in-vitro del triptófano. En efecto la mayoría de las reacciones del triptófano emplean oxidaciones directas sobre este cuerpo por ejemplo la acción oxidante del bromo, del ácido clorhídico junto con la de la formaldeida o del ácido glioxílico, llegando a sustancias violetas, similares a las que se encuentra en la R. R. positiva. En realidad es una oxidación de los derivados indroxílicos. En la orina la oxidación hecha solamente con el ácido clorhídico, que llega a la aparición de sustancia azul (indigotina) tiene lugar sin intervención del oxígeno atmosférico si la orina tiene los cuerpos que dan la R.R. positiva. Pero para las sustancias que dan la reacción del indoxilo y con R. R. negativo, es necesario

el oxígeno del aire o proveniente del agua oxigenada. En la parte experimental insistiré sobre este asunto.

Podemos considerar la reacción R.R. positiva como un índice de la presencia de cuerpos resultantes de la oxidación anormal del triptófano y cuya eliminación por la orina se hace bajo una combinación con otros cuerpos de oxidación anormal, el ácido glucurónico.

INTERPRETACION BIOLÓGICA

Estas nociones nos permiten comprender bajo otro aspecto la interpretación biológica de la R.R. Esta reacción cuando es positiva corresponderá a una acción que conduce a la aparición de cuerpos producidos por una fijación anormal de oxígeno directamente sobre el triptófano.

Una vez conocido ese hecho de un modo completo, podemos llegar a una concepción biológica correspondiendo al estado anormal que determina la R.R. positiva. Ese estado se caracterizará en efecto por una oxidación más fuerte que la normal. La presencia del ácido glucurónico que a su vez constituye un cuerpo que no se encuentra de una manera constante en la orina, presenta por su parte una fase de oxidación de la glucosa. Esta oxidación anormal se ejerce sobre la glucosa antes que su desmólisis normal haga aparecer compuestos inferiores. Este hallazgo físico-químico nos confirma la manera de ver el proceso que determina la R.R. positiva y que puede traducirse por una fijación anormal del oxígeno.

Como hemos visto anteriormente los estudios del Dr. Revici sobre la oxidación celular han permitido separar dos tipos de oxidaciones anormales:

1o.— La anoxibiosis en la que los procesos biológicos se reducen a la fase fermentativa, es decir antes que aparezca la intervención del oxígeno.

2o.— La disoxibiosis, estado en el cual se encuentran oxidaciones anormales.

Una de esas oxidaciones corresponden al proceso que dá lugar a cuerpos cuya presencia en la orina dan R.R. positiva. Estos productos como hemos dicho debidos a las oxidaciones directas del triptófano y ácido glucurónico.

La anoxibiósis corresponde a procesos con potencial de óxido reducción tan mínima; a veces llegan a cero. Por el contrario en la disoxibiósis donde encontramos R.R. positiva, es debido como se ha podido demostrar, a procesos de óxido reducción que tienen un potencial muy alto.

Este fenómeno de oxidación intensa que caracteriza la disoxibiósis y la R.R. positiva, obra sobre los aminoácidos que entran en la constitución misma de las globulinas. Revici muestra en una serie de trabajos que si el albumina representa los elementos constitucionales celulares o de la sangre, las globulinas por el contrario corresponden a productos de elaboración celular. Así se explica por qué los fenómenos de oxidaciones anormales actúan sobre los componentes globulínicos, constituyendo la disoxibiósis y que determinan de ese modo una R.R. positiva. Todas esas consideraciones nos llevan a ver en la R.R. positiva un hecho bien característico de un proceso celular de oxidación anormal, que tiene en patología una personalidad bien precisa y determinada.

CORRELACION DEL R.R. CON LA DISOXIBIOSIS

Las investigaciones de Revici han demostrado que la disoxibiosis se caracteriza por procesos de óxido-reducción, de potencial muy elevado. Sin embargo esta reacción no tiene solamente como base físico-patológica una fijación anormal del oxígeno. En las formas donde ese potencial sube a valores muy altos, la fijación del oxígeno no se produce y en su lugar aparecen otros procesos. Entre ellos ha sido posible identificar una fijación anormal del cloro. Esa fijación que se hace en la célula misma sobre las dobles ligaduras activas de los lípidos etéricos se caracteriza también por la aparición de sustancias alcalinas.

El mecanismo de este proceso es bien sencillo. Al disociarse el cloruro de sodio, el cloro, penetra en la célula fijándose en el caso de disoxibiosis alta, mientras el sodio como todos los cationes se queda fuera de la célula, determinando allí la aparición de sustancia alcalina. Desde un punto de vista teórico se trata de un conjunto de procesos que corresponden a la misma familia, bien que el proceso se encuentre en la fase de fijación del oxígeno o de fijación del cloro. La fase oxígeno se caracteriza sobre todo por una R.R. positiva mientras la fase cloro se caracteriza por la aparición de sustancias alcalinas. La separación entre estos dos grupos, fase oxígeno y fase cloro, no es tan absoluta, pues encontramos frecuentemente procesos biológicos

anormales de los cuales se puede establecer momentos de preponderancia de fase oxígeno con R.R. positiva y otros de fase cloro con la aparición de substancias locales alcalinas.

Las consecuencias de la existencia de substancias alcalinas es la aparición del dolor alcalino.

Creo útil agregar aquí unas palabras más sobre unas nociones nuevas de patología del dolor; Recivi ha descrito en oposición con el dolor ácido un dolor alcalino. Los experimentos han comprobado de una manera cierta la existencia de dos dolores de carácter antagónico, uno debido a la producción de substancias ácidas, mientras otro a substancias alcalinas. Los primeros aparecen ligados a la anoxibiósís, mientras los segundos a la disoxibiósís sobre todo en fase cloro. De estas consideraciones se extrae lógicamente la relación entre la R.R. positiva y el dolor.

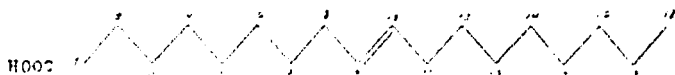
La R.R. positiva corresponde a la existencia en el organismo de un foco disoxibiótico con fijación anormal del oxígeno. Dicha positividad se encuentra así mismo en los casos muy próximos a la otra disoxibiósís de la fase cloro.

Creo útil agregar también unas palabras sobre el mecanismo íntimo de la fijación del oxígeno, base asimismo del proceso productor de la R.R. positiva. Es conocido el papel importantísimo que juegan los lípidos. En un primer grupo se trata de cuerpos definidos como lipácitos caracterizados por un radical hidrófilo ácido ligado a un radical lipófilo preponderante. La presencia de dobles ligaduras en los radicales lipófilos, en lipácidos con carboxilo no satisfecho, hace que en determinadas circunstancias se note alguna actividad especial al nivel de la doble ligadura. Recivi ha demostrado que las dobles ligaduras en cierta posición, en correlación con el carboxilo, determinan una gran diferencia de acción desde el pun-

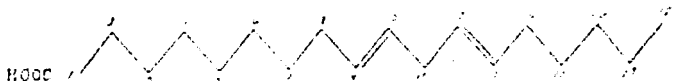
to de vista eléctrico de los dos carbonos ligados con dobles ligaduras. A esta ordenación se le llama activación de la doble ligadura. La doble ligadura representa el factor que permite que a ese nivel se combine la molécula de oxígeno, caracterizada por dos átomos de carga eléctrica diferente.

Así los cuerpos siguientes constituyen ejemplos claros:

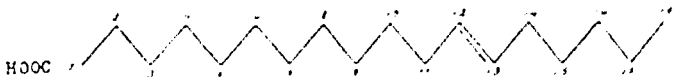
El ácido oléico presenta una actividad muy reducida. En una fórmula en zig-zig (según Haurowitz) la doble ligadura entre el C. nueve y el C. diez estando paralela a la ligadura del carboxilo, está inactiva según Reviçi.



Al contrario en el ácido oléico extraído del hígado con doble ligadura entre doce y trece



y el ácido linoléico



presentan la doble ligadura entre C 12 y C 13 en oposición con las ligaduras del carboxilo y estas son activas.

El cuerpo que resulta de la fijación de la molécula de oxígeno al nivel de las dobles ligaduras activas es un peróxido. Por la intervención del hierro u otros cuerpos se determina la liberación del oxígeno atómico de esos peróxidos. Una vez liberado este oxígeno

no se fija intensamente sobre otros cuerpos. El lipá-cido juega así el papel de activador del oxígeno to-mándolo en forma molecular y eliminándolo bajo for-ma de oxígeno atómico activo. La disoxibiosis en re-lación con la riqueza en lipácidos se acompaña de fi-jaciones anormales del oxígeno. Esa es la interpreta-ción que se deduce de los estudios sobre los cambios bióticos en relación con la preponderancia de lipáci-dos, localizados en un foco anormal y que se manifies-tan de manera neta por la presencia de la R. R. po-sitiva.

VALOR DE LA R.R.

La R. R. corresponden como hemos visto a una DISOXIBIOSIS en fase oxígeno. No se trata pues, de una reacción característica de una enfermedad determinada, pero de un estado patológico específico. Corresponde así simplemente a una anomalía de la biología celular. Como el estado de disoxibiosis se encuentra en una gran serie de enfermedades, es lógico pensar que la R. R. caracteriza únicamente la existencia de ese estado anormal de la respiración celular. Así pues, la R. R. será positiva en un gran número de enfermedades o en el curso de toda una serie de estados anormales que se encuentran en la evolución de distintas enfermedades.

Observaremos la R. R. positiva en muchas afecciones de etiología muy distinta. Por ejemplo en afecciones como la producida por el estreptoco la R. R. es frecuentemente positiva e igualmente en la angina banal. En trastornos endocrinológicos hay casos con R. R. positiva; ejem. el caso del bocio exoftálmico. También en algunas enfermedades psicopáticas la R. R. aparece intensamente positiva y se encuentra constante en algunos casos de esquizofrenia.

En el caso especial del cáncer la R. R. es negativa en general en los casos no tratados. La aparición de R. R. positiva, corresponde a una disoxibiosis provocada generalmente por el tratamiento que viene a complicar el curso de dicha enfermedad. La reacción que es negativa en un principio correspondiendo a una anoxibiosis se vuelve positiva durante el trata-

miento por la aparición de un foco disoxibiótico en fase oxígeno debido a la acción de los lípidos, Radium o Rayos X.

La aparición de la R. R. positiva es índice como decimos de una disoxibiosis. Conocemos el antagonismo que existe entre este estado y la anoxibiosis. Ello ha dado lugar a que la disoxibiosis en fase oxígeno se considere múltiples veces como la prueba de que el organismo cambia su desequilibrio biótico pasando de anoxibiosis a disoxibiosis, lo cual constituye un índice de mejoría de su enfermedad anoxibiosante. Insistiendo sobre ese hecho podemos ver que la presencia de la disoxibiosis puede ser, en un caso dado, considerada como un signo pronóstico. Desde el punto de vista de tratamiento la R.R. positiva corresponde a la aparición de disoxibiosis en fase oxígeno y debe ser considerada únicamente como un índice de este estado biológico anormal.

PARTE EXPERIMENTAL

De un número muy grande de experiencias de laboratorio y de comprobación de la R. R. en casos clínicos, doy un número muy reducido de las experiencias hechas, pero que sintetizan el problema por una parte y por otra completan lo que he dicho en los párrafos anteriores.

Las experiencias podemos dividir las en dos partes:

1a. Donde doy las experiencias de laboratorio y agregando las técnicas empleadas.

2a. La relación de la reacción con distintas enfermedades.

PRIMERA PARTE

Exp.--I.--Orina del enfermo N.--Con cáncer gástrico tratado. Se hace la reacción R. R. y se encuentra intensamente positiva. Sobre la misma orina se hace la investigación del indoxilo empleando la técnica siguiente:

Se defeca la orina, agregándole 1/10 del volumen, de una solución de acetato básico de plomo. Se filtra en un tubo de ensayo -- Se agrega, a 5 o 10 cc. del filtrado, 10 cc. de ácido clorhídrico concentrado; después 1 cc. de cloroformo. Se agita bien, destapando algunas veces para dar bastante oxígeno durante la agitación. Se deja reposar un momento para que se separe el cloroformo, que aparece coloreado en azul.

En el caso del enfermo N. el cloroformo aparece coloreado intensamente.

Exp.--II.--Orina de la enferma J. D. con cáncer uterino. La orina dá una reacción R. R. **negativa**. Empleando la misma técnica para la investigación del indoxilo, la reacción aparece **intensamente positiva**.

Exp.--III.--La orina del enfermo L. B. con esquizofrenia. Dá una reacción R. R. intensamente positiva. Se hace la investigación del indoxilo encontrándose también intensamente positivo. En ese caso, como muchos otros, he dosificado el indoxilo, según la técnica de Guillaumin de la reacción de Jollens. La técnica empleada fué la siguiente:

A 20 cc. de orina se agregan 2 c. c. de la solución de acetato básico de plomo -- Se filtra y se toman 2.2 cc. del líquido filtrado que se ponen en un embudo

de separación. Se agregan 40 c.c. del reactivo siguiente:

Solución al 20% de ácido tricloracético	----	135 c.c.
Acido clorhídrico puro	-----	530 c.c.
Cloruro Férrico cristalizado	-----	1.6 gr.
Agua	C. b. p. -----	1000 c.c.

Después se agrega 0.5 c.c. de una sol. alcohólica al 5% de Timol, se agita y se deja 20 minutos en contacto. Se agrega después 4 c.c. de cloroformo, se agita durante 1 minuto y se deja en reposo para que se separen las dos capas (Eventualmente se centrifuga la mezcla para que la separación sea más rápida) Separándose las dos capas se toma la del coloroformo y se compara en un colorímetro. Para testigo se emplea una solución N 100 de permanganato de potasio, estando fija esta cuva a 30 mm. La altura del prisma nos da el resultado directamente por la tabla siguiente:

Espesor del Cloroformo	Miligramos por litro	Espesor del Cloroformo	Miligramos por litro
30 mm.	21.50	22 mm.	35.47
25 "	23.25	21 "	37.30
28 "	24.30	20 "	39.12
27 "	25.01	19 "	41.43
26 "	25.31	18 "	44.56
25 "	30. --	17 "	47.60
24 "	31.80	16 "	51.55
23 "	35.01	15 "	55. --

He encontrado frecuentemente valores superiores a 55 mgr. por litro. En orinas, la del enfermo L. B. por ejem. que se tienen que diluir al $\frac{1}{4}$ para poder hacer la lectura, he encontrado valores superiores a 200 grs. por litro.

Exp. IV.—Orina de la Sra. Y. con cáncer uterino tratado con Radium y Rayos X. La reacción R. R. aparece intensamente positiva. Se hace la reacción pero tomando la precaución de que al hacer la agitación no entre nada de aire por lo cual se toma el tubo completamente lleno. Por la separación, el cloroformo aparece coloreado en azul característico.

Exp. V.—Orina de la Sra. S. Con un cáncer mamario, la reacción R. R. negativa — Se hace la investigación del indoxil; se hace esta investigación siguiendo la misma técnica anterior o sea exenta de aire y encontramos que el cloroformo aparece incoloro. Este mismo se agita por segunda vez pero teniendo cuidado que al hacerse, entre aire o sea que no esté completamente lleno el tubo y haya aire dentro, y encontramos que el cloroformo que antes había estado incoloro toma ahora un color azul.

Exp. VI.—Orina del Sr. B. Con un tumor prostático — Se encuentra la R. R. negativa. La investigación del Indoxilo aparece negativa en la técnica sin aire y muy poco positiva con aire. Pero si agregamos 2 gotas de agua oxigenada de 10 volúmenes diluida al 10% y se agita una vez más el cloroformo aparece coloreado con azul más fuerte.

Exp. VII.—Orina del Sr. R. Con un cáncer esofágico tratado con Rayos X. Se encuentra la R. R. intensamente positiva. Se investigan los derivados glucurónicos, empleando la técnica de Tellens:

A 5 c.c. de orina se agrega 0,5 cc. de solución alcohólica al 1 100 naftoresorcina. Se agregan 5 c.c. de ácido clorhídrico concentrado y se calienta de preferencia en B. M. durante tres minutos (Según una modificación de la técnica se hierve a fuego directo durante 1 minuto) Se deja enfriar y se agregan 5 c.c. de éter sulfúrico y se agita. La coloración morada indica la presencia del ácido glucurónico. Según la intensidad de la coloración se puede juzgar la riqueza en éste. En el enfermo de la exp. VII la reacción aparece intensamente positiva.

Exp. VIII.—Orina del Sr. N.—Normal.—Reacción R. R. negativa y ácido glucurónico negativa.

Exp. IX.—Orina del Sr. S. Con estado epiléptico, con R. R. positiva muy intensa. La reacción del indoxilo y ácido glucorónico positivas intensas. Se trata la orina con carbón de sangre, se filtra y en el líquido filtrado se repiten las reacciones, resultando negativas. Otra muestra se trata con carbón de sangre sin hierro (carbón que fué tratado anteriormente con agua regia y lavado hasta reacción del hierro negativa). En el líquido claro de la filtración la R. R. y el ácido glucurónico son negativas. Ahora, hidrolizando los cuerpo de esta muestra de orina, hirviéndose con ácido o álcali, se trata con carbón de sangre y en el filtrado se encuentran estas reacciones negativas. Por último tomando otra muestra de la orina que se hidroliza como antes se dijo, se trata con carbón de sangre sin hierro y en el filtrado encontramos positivas la R. R. y el indoxilo y negativa en el ácido glucurónico.

No he dado más que un ejemplo de cada serie de experiencias similares y que reproducen las hechas

por Revicí. Y ellas nos muestran las conclusiones enumeradas anteriormente.

Así la exp. I y II muestran que si la reacción R. R. positiva indica la presencia del indoxilo, la presencia de éste no obliga a una R. R. positiva. Es así como muestra la independencia entre las dos reacciones. A pesar que la reacción del indoxilo indica abundancia de éste, la R. R. es negativa. Se puede demostrar de esta manera que la R. R. no corresponde a un método nuevo para poner en evidencia el indoxilo.

La exp. III agrega a las primeras una confirmación numérica, dando valores sumamente altos.

Las exp. IV, V y VI, muestran en caso de R. R. positiva los cuerpos que dan esas reacciones y tienen también oxígeno presente. En efecto la reacción del indoxil -- que necesita la presencia del oxígeno -- para oxidar justamente los derivados indoxílicos hasta la indigotina e indirubina, encuentra ese oxígeno en la orina misma, mientras que en el caso de R. R. negativa para determinar las oxidaciones es necesario agregar ese oxígeno ya sea en forma de aire o de agua oxigenada.

Las exp. VII y VIII muestran que existe un paralelismo entre la R. R. positiva y la riqueza de la orina en ácido glucurónico.

La exp. IX, nos muestra que el ácido glucurónico se encuentra ligado a los cuerpos que dan la R. R. positiva, pues después de la hidrólisis de los cuerpos que se encuentran en la orina, únicamente el ácido blucurónico se absorbe, mientras que los derivados glucurónicos se absorbe, mientras que los derivados indoxílicos no. Anteriormente la adsorción de los derivados glucurónicos determinaban también la de los derivados indoxílicos ligados a ellos.

SEGUNDA PARTE

Las observaciones siguientes fijan la correlación de la reacción R. R. con algunos estados patológicos.

Obs. I.—Srita. H. Padece trastornos mentales. Con diagnóstico de esquizofrenia. Presenta durante un mes reacciones únicamente positivas, en general intensamente positivas.

Obs. II.—Enfermo Y. Con estado epiléptico no ha presentado durante 3 semanas ni una sola reacción negativa.

Obs. III.—Sr. B. Con un cáncer de la amígdala no ha presentado durante dos meses, con dos exámenes diarios, ninguna reacción positiva.

Obs. IV.—Enferma S. Con un cáncer rectal presenta dolores con carácter ácido, según los trabajos de Revici. En una semana de observación la R. R. es siempre negativa. Fué sometida a un tratamiento con lipácidos que hicieron desaparecer los dolores y presentándose la R. R. positiva en este tiempo; después de dos semanas de tratamiento aparece un ardor y la R. R. sigue positiva.

No prosigo con estos ejemplos tomados de una gran serie que he observado durante más de un año en el cual se hicieron alrededor de 100 pruebas diarias por los motivos arriba señalados.

Es un material enorme que sirve todavía para establecer otras correlaciones entre la orina, los estados patológicos y los ensayos terapéuticos.

RELACIONES ENTRE LA R. K. Y OTRAS REACCIONES.

Durante más de un año de trabajo seguir sobre un gran número de orugas (entre 100 a 160 diarias) la correlación entre la R. K. y otras reacciones empujando hacia la diagnosis de los desequilibrios nutricios.

Una parte de los resultados obtenidos se refirió a la obra de presentados a propósito de la medicina científica en mayo de 1962 en México, D. F.

Las conclusiones a las que se llegaron son las siguientes:

Si la relación entre la R. K. y la R. K. se observa en un individuo que por ejemplo la R. K. sobrepasa de 300 por ciento, entonces la R. K. se acentúa considerablemente y se ve ennegrecida o grisácea a veces con un color rojo en la R. Se explica tal hecho con la posibilidad de que la R. K. positiva correspondiere una disacilación en el estado de estado que desequilibra el estado de nueva alimentación y procesos de disacilación más intensos y que a su vez se manifiestan por un R. K. elevada.

Como ya se ha hecho sobre las reacciones de una examinadas se ha encontrado exactas y solo con pocas excepciones se encuentran varias relaciones con la R. K. y con un cambio una R. K. positiva. En hechos similares se trata de orugas recogidas directamente de la naturaleza y que continúan en realidad unas veces con una dieta de orugas muy diferentes. El resultado obtenido anteriormente se repite en forma favorable a la hipótesis de relación entre R. K. y F. F. (cantidad de los aminoácidos) confirmada.