

Gaceta Médica de México

PERIODICO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Tomo LXII.

MEXICO, JUNIO DE 1931

Núm. 6.

TRABAJOS REGLAMENTARIOS

LA ACETONURIA

FOR EL PROF. J. M. NORIEGA

PROVIENE la acetona del ácido diacético, por pérdida de una molécula de anhídrido carbónico (CO_2). En estado normal puede encontrarse acetona en la orina por razón del régimen alimenticio, pero en cantidades que no pasan de 7 miligramos por litro.

En los estados patológicos se encuentra en cantidades mucho mayores. Es la acetona la dimetilquetona $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 = \text{C}_3 \text{H}_6 \text{O}$ o dimetilcetona, propanona, alcohol acético, alcohol mesítico o espíritu mesítico; se encuentra en la sangre de los diabéticos desde 0.2 hasta 2.0 y mucho más, juntamente con el ácido diacético y aparece en la orina determinando el síntoma alarmante de la acetonuria, quetonuria o cetonuria e interesa no solo determinar su presencia sino que es conveniente cuantearla siempre que exista, no conformándose con determinar su existencia, pues excepto en los casos extremos de haber demasiada o en cantidad muy exigua, las reacciones coloridas y en particular la más conocida de Legal, del nitroprusiato en medio alcalino, dan poca diferencia de matices en orinas o soluciones en que las cantidades varían en límites no muy lejanos. Jaksch afirma que en la orina normal se elimina 0.01 por día y algo más de 0.50 en la de los febricitantes, mayor cantidad en la de diabéticos; Maignos la ha encontrado en los músculos y órganos del cuy, del caballo y del perro. En pequeñas cantidades se forma en las plantas por la acción del *Bacillus macerans*, so-

bre los hidratos de carbono o del *Bacillus violarius acetonicus*, sobre la pep-tona y los hidratos del carbono, y en otras varias condiciones más.

Es la acetona un líquido incoloro, movable, de olor particular comparable al de ciertas frutas y que lo exhalan con los gases expirados algunos alcohólicos y ciertos enfermos.

Según Markowsikoff, la acetona proviene de la glucosa, otros autores la tienen como un producto de regresión de los albuminoides, pues se presenta en los casos de desnutrición exagerada y no está en relación con la cantidad ingerida de hidrocarbonados, ni con la cantidad de glucosa eliminada y por el contrario, aumenta o aparece en la alimentación exclusiva de carne, siguiendo las variaciones del nitrógeno de la orina, llegando Hirsfield a afirmar que se encuentra en el individuo sano, si se alimenta únicamente de grasa y carne. En la economía es en parte oxidada, habiéndose observado que dosis relativamente elevadas, no son peligrosas, de lo cual se concluye que, no se debe tener como causa de síntomas alarmantes en casos patológicos y según Hawk, solo es indicio de perturbaciones de nutrición. La eliminación de la acetona se hace en parte por la orina y otra parte por el pulmón al estado de vapores. No es exclusiva su presencia en la diabetes, pues se encuentra en casos de cáncer, fiebres infecciosas y en otros estados patológicos; a veces la hay en los vómitos y en el contenido del tubo digestivo. Experimentalmente se produce por la extirpación del plexus solar y por lesiones nerviosas.

Engel dice que la acetona proviene de la grasa y de los aminoácidos o de la desintegración de los albuminoides; inmediatamente, proviene del ácido capríco que por oxidación de el beta-oxibutírico, del cual deriva el diacético y de este la acetona. El ácido beta-oxibutírico se forma por reducción del diacético, sin embargo, no aumenta el diacético por introducción del oxi-butírico.

En el organismo sano es oxidado el ácido diacético formándose ácidos acético y carbónico, que a su vez dan bióxido de carbono y agua, lo cual no sucede en el organismo diabético.

En el hombre, según Skewis, por la dieta sin carbohidratos, no es completa la oxidación, aumentando la acetona en la sangre y en la orina, no sucediendo lo mismo en organismos de animales.

Está admitido que en un sujeto sano, el ayuno completo o por lo menos el de hidrocarbonados, determina la acetonuria. Con alimentos exentos de hidrocarbonados y ricos en grasas, la acetonuria en el hombre normal puede ser tan alta como la diabética, habiéndose observado según Carie y Leblanc, un caso de 42.8 gr. en 24 horas. Se observa según el mismo autor que, por regla general la ingestión diaria de 50 o 60 gr. de azúcar, es suficiente para volver esta excreción en el espacio de tres a cuatro días, a sus límites normales de huellas.

Dice Lambling que se ignora por completo porque la supresión de hidratos de carbono favorece la acetonuria, pero se cree que los cuerpos acetónicos se forman principalmente en el hígado y que el factor esencial es la pobreza de glucógeno en este órgano, debido a la privación de hidrocarbonados, habiéndose observado que un cuerpo es capaz de dar por su descomposición cuerpos acetónicos, pasando a través del hígado por circulación artificial, da más acetona cuando la glándula es pobre, que cuando es rica en glucógeno.

El mismo autor dice que, no solamente los hidratos de carbono, sino todos los cuerpos que pueden producir glucosa en el organismo, tienen franca eficacia contra la acidosis; son anticetógenos. Entre estos se cuentan la glicerina, el glicocol, la alanina, los ácidos aspártico y glutámico; en tanto que la leucina, la fenilalanina que no producen azúcar, hacen el efecto contrario, son los cetógenos.

Los animales inferiores como la rata, parecen resistir a la aparición de la cetosis más que el hombre. La administración de bicarbonato de sodio en los casos de acidosis diabética, da por resultado un aumento en la eliminación de acetona o cuerpos acetónicos, porque parece que estimula su formación por perturbación del metabolismo y por esta causa se administra glucosa por vía intravenosa, para proveer de material anticetogénico.

La molécula protéica parece formada por una mezcla de cuerpos anti y cetógenos, los primeros según Ascoli y Preti, son más abundantes, porque la acetonuria por falta de hidrocarbonados, retrocede cuando se dan fuertes cantidades de albúmina, habiendo además otros cuerpos también anticetógenos como las pentosas, el alcohol, el ácido cítrico y el ácido glutámico.

Gelmuyden dice que, un sujeto privado de hidrocarbonados, fabrica más cuerpos acetónicos cuando su ración alimenticia es rica en grasas, resultando de su degradación más o menos modificada por este ayuno.

Knoop ha demostrado por la oxidación en beta que los ácidos grasos pares, por sucesivas oxidaciones seguidas de la separación de dos átomos de C. de su cadena molecular, dan al organismo ácido acetyl-acético y beta-oxibutírico; así sucede cuando el organismo trabaja con ácidos palmítico, esteárico y oléico que son pares y cetógenos. También está demostrado que los protéicos son cetógenos pues experimentalmente se han visto algunos ácidos aminados cetógenos, aunque hay otros anticetógenos. El proceso de desaminación termina en la transformación de estos cuerpos albuminoides en ácidos grasos pares o impares, resultando que este fenómeno es idéntico al precedente y explicando las propiedades cetógenas y anticetógenas de los ácidos aminados.

Los químicos nos enseñan que los cuerpos cetógenos, por lo menos el

ácido acetilacético y el beta-oxibutírico, son las etapas normales aunque pasajeras de la desintegración de los ácidos grasos pares, pues normalmente solo se encuentran sus huellas en el organismo, desconociéndose los productos de su descomposición, hasta llegar a ácido carbónico y agua, ni según Carie y Leblanc, si el ácido acetilacético es el que se transforma en beta-oxibutírico o si solo uno de ellos se forma normalmente, sin saber por qué el ayuno de hidrocarbonados parece hacer imposible la descomposición de los cuerpos cetónicos que son la etapa terminal de la desintegración de los ácidos grasos acumulados en los tejidos y en los humores y que al fin son eliminados por la orina.

No cree dicho autor que la acetona al contrario de lo que pasa con los ácidos cetónicos, sea etapa normal de la desintegración de los ácidos grasos, porque introduciendo por vía venosa o subcutánea, de 0.30 a 0.60 de acetona por K. de conejo, un 60 o 75% se elimina sin alteración, aunque es cierto que en el aire expirado se encuentra acetona.

Según Hawk y Bergman, se explica la antiqetogénesis de los hidratos de carbono por las reacciones químicas entre la glucosa y los cuerpos acetónicos como el ácido diacético, llegando a establecer que, pueden existir relaciones entre los cuerpos ceto y anticetogénicos de los alimentos.

Shaffer ha valorado los hidrocarbonados, proteínas y grasas por su equivalencia en glucosa y en ácido diacético; en el hombre ha hecho reaccionar los cuerpos en la proporción de una molécula de glucosa sobre dos de ácido.

En el diabético aparece la acetonuria porque sus tejidos están privados de hidratos de carbono, sea por insuficiencia glicolítica o por lo estricto del régimen alimenticio, y cuando se hace pasar al enfermo del régimen alimenticio ordinario a régimen pobre en hidratos de carbono, sucede frecuentemente que aparece bruscamente la acetonuria y es que, con su régimen anterior quemaba una parte de sus hidratos de carbono alimenticios y lo libraba en todo o en parte de la acetonuria. Se ha discutido y se discute aún sobre la naturaleza de esta acetonuria, por Landergren, Magnus-Seuy y A. Gigón, es en todo comparable a la del individuo sano en ayuno de hidrocarbonados; para Von Norrden consistiría además en causas especiales del diabético.

Dice Lambling que se ha demostrado que la ácido-cetosis podría sobrevenir a veces muy intensa cuando el régimen alimenticio contuviera hidratos de carbono y cuando el enfermo utiliza aún 40-50 gr. de glucosa por día, cantidad que pone al sujeto normal a cubierto de toda intoxicación ácida y, se dice también que los accidentes serían más graves en el diabético; en fin diabéticos alimentados de la misma manera y llegados al mismo grado de intolerancia frente al azúcar producirían cantidades de cuerpos

acetónicos enteramente diversas. Estos hechos no se explican, sino es admitiendo al lado del factor privación de hidratos de carbono, la intervención en el diabético de causas especiales de la enfermedad.

A pesar de las experiencias recientes Landergren y Frisnror formulan estos tres argumentos: 1º en sujetos sanos, con régimen muy rico en grasas puede presentarse una acilacetosis grave, 2º de un sujeto a otro se pueden observar diferencias considerables, 3º la acetona puede producirse aún con una ración que tenga 50-60 gr. de glucosa; por lo que establecen que no hay diferencia entre la acetonuria del ayuno y de la diabetes.

Elden y Midud experimentaron en un perro depaencreatizado y vieron que la aptitud del hígado y del músculo para destruir in-vitro el ácido acetyl-acético no disminuye, por lo que cree Lamberg que la acidocétosis no se deba a menor destrucción sino a mayor producción de cuerpos acetónicos o a ambas causas.

El organismo de los diabéticos puede retener fuertes cantidades de cuerpos cetónicos, y se impone la necesidad de un mecanismo regulador, para mantener la concentración iónica del plasma, papel que desempeñan las bases y en particular el amoníaco que aumenta y mantiene el equilibrio.

Cuando se administran cantidades fuertes de bicarbonato de sodio, la eliminación diaria por vía urinaria de ácidos cetónicos, puede pasar de 100 gramos y Hougouneq encontró la sangre de un diabético en período de coma muy rica en ácido beta-oxibutírico. Magnus-Levy estima en 100 o 200 gramos la cantidad de ácido que permaneció en el organismo de un individuo que sucumbió en coma, estimación baja según Lambling por lo que se condenan las grandes dosis de bicarbonato que se administran en período de coma para alcalinizar las orinas.

La aparición de cuerpos acetónicos en la orina, se toma como un índice de acidosis, estimándose su intensidad por la cantidad de dichos cuerpos, pero Hawk y Bergman no tienen como un índice seguro el obtenido por una observación ocasional de acidosis pronunciada, sin aumento de los cuerpos acetónicos urinarics. Un alto coeficiente entre el nitrógeno amoniacal y el nitrógeno total, se considera como signo de acidosis, aunque en general se encuentra alto el valor amoniacal. Algunos cambios en la dieta pueden aumentar el amoníaco, sin que esto sea signo de acidosis, por más que se presenta este estado en la uremia y desórdenes nutritivos de los niños, con aumento no proporcional del coeficiente de amoníaco, siendo posible en tal caso que la potencia renal para formar amoníaco se encuentre disminuída.

Para la determinación de la acidosis, ayuda en gran manera el análisis de la sangre, pero en caso de perturbación de la relación ácido-bases, se puede mejor diagnosticar, no por la presencia de cuerpos acetónicos, sino por otros factores que se tienen como típicos y son:

1º—Determinación de la reserva alcalina de la sangre.

2º—Determinación de la alcali-tolerancia del paciente.

3º—Determinación de la tensión del bióxido de carbono en el aire alveolar.

4º—Determinación del ión hidrógeno de la sangre.

La relación entre los materiales alimenticios con los cuerpos acetónicos (en caso de que no se conozca la relación de N. urinario), Sheffers la calcula por la relación $\frac{K}{A}$ igual a

GRAMOS DE GRASA

(0.58 X gramos de proteído) = gramos de hidratos de carbono.

Cuando la relación excede de 4 : 1, se presenta la cetosis. En esta fórmula no se tiene en cuenta el caso de la anticetosis gliceral de la grasa ni de los derivados cetogénicos, de los protéicos, habiéndose demostrado en animales que el exceso de grasas es citogénico.

Leathers tacha de falsas las conclusiones de Sheffers pero ha experimentado en animales inferiores, y se sabe que existen diferencias entre el hombre y los animales.

Es posible según Sheffers que en los animales inferiores haya más alto límite urinario para los cuerpos acetónicos o que el factor biológico del organismo vivo influya en las relaciones moleculares.

A pesar de la cantidad considerable de ácidos que contienen los humores durante la acidosis, la concentración iónica del plasma, en iones H. no cambia, lo que se debe según Hendesson y Spino a la neutralización de los ácidos por el amoníaco que se forma entonces en grandes cantidades, ayudando a la defensa contra la intoxicación ácida ya que el ácido beta-oxibutírico combinado en la sangre por las bases, es eliminado por el riñón al estado libre en un 30 a 60% de su cantidad total; así es que disminuye la pérdida cotidiana de bases alcalinas del organismo.

* * *

La investigación cualitativa de la acetona, tiene pocas causas de error y se hace por diversos medios, siendo el más común el método de Nobel, que consiste en alcalinizar la orina con solución de sosa que da en presencia de la acetona y de la creatinina, una coloración roja la que, por adición de ácido acético desaparece si se debe a creatinina o se hace más intenso y variando de tono si es debida a la acetona. La intensidad del color y su duración dan cierta idea de la cantidad, pero varía solo con cantidades muy alejadas, por lo cual el método colorimétrico que he estudiado no es de resultados prácticos en el caso, aunque he manipulado tomando dos porciones

iguales de la misma orina y agregando una cantidad conocida de acetona pura a una de las porciones, después cantidades iguales de reactivos y comparando los colores en el colorímetro de Dubosq. La duración del color es también un dato que merece estudiarse.

Otro medio es poner sobre una porción de orina ácido acético y nitroprusiato de sodio, mezclar por agitación y en seguida sobreponer amoníaco, formándose en caso positivo una zona violeta en el punto de contacto de los dos líquidos, la que puede aparecer desde luego o después de unos minutos.

Esta reacción según Weis, es posible convertirla en cuantitativa y sirve como base el hecho de que la orina que contenga no más de 0.04 de acetona por litro, da la dicha reacción a los dos minutos y por tanto, si en la orina se obtiene inmediatamente, se irá diluyendo progresivamente hasta obtener el resultado en dos minutos, en cuyo caso la dilución tiene 0.04 de acetona por litro y solo habrá que calcular la dilución para estimar la cantidad; por ejemplo 1 C.C. de orina se ha diluido en 20 de agua, se multiplicarán los C.C. de agua añadidos al C.C. de orina por 0.04 $0.04 \times 20 = 0.80$ que representará el tanto por mil de dicha substancia en la orina. El referido autor opina que el método da resultados clínicamente aceptables, teniéndose por tales a los que son capaces de indicar las variantes fisiológicas por más que químicamente no sea exacto.

Otro método de investigación de la substancia es el de Guning, consiste en destilar la orina (100 C.C.) en presencia de unos 5 C.C. de ácido acético, se completa el volumen primitivo cuando queda menos de la mitad por destilar y se repite la destilación después de agregarle 10% de ácido clorhídrico o 1% de sulfúrico, como antes, complétase con agua destilada el volumen primitivo. Del destilado tómense 5 C.C. pónganse en tubo de ensayo, añádase un poco de licor $\frac{N}{10}$ de yodo y solución de sosa hasta obtener precipitado blanco de nitrógeno yodado; por calentamiento o lentamente en frío, se nota la formación de cristales amarillos que se precipitan y que son de yodoformo; si los cristales no se han formado bien, se recrystalizan en éter. No es conveniente hacer esta reacción directamente sobre la orina porque en caso de existir alcohol, se obtendría también yodoformo; afortunadamente este caso pocas veces se presenta y si se tiene seguridad de su ausencia, puede evitarse la destilación.

Esta reacción es químicamente cuantitativa y para esto se toma una porción bien medida del destilado o de orina, se le agrega una cantidad excesiva de yodo en solución decinormal, por ejemplo de 50 a 100 C.C. y sobre la mezcla se agrega sosa por gotas y agitando después de cada adición hasta formación del precipitado blanco y reacción alcalina, se agita la mezcla que debe hacerse en un matraz que pueda taparse y se agita vigo-

rosamente unos momentos, como medio minuto, y se deja en reposo por 5 minutos, después se agrega ácido clorhídrico hasta fuerte reacción ácida lo cual pone en libertad una parte de yodo, la que no ha entrado en combinación, lo cual se valora por medio de la solución $\frac{N}{10}$ de hiposulfito o tiosulfito de sodio, siendo conveniente agregar un poco de engrudo frío y diluido, cuando el color amarillo del yodo tiende a desaparecer, se continúa la adición del reactivo hasta decoloración. De la cantidad de C.C. de solución de yodo que se usaron, se descontará la cantidad de C.C. de hiposulfito gastado para decolorar y el número de C.C. de la resta se multiplicará por el factor 0.0009677, cantidad ésta, a la que corresponde la acetona existente por C.C.; así es que si se usaron 50 de yodo y 20 de hiposulfito, la resta 30 se multiplican por el número dicho y se tendrán 0.0029031 que será la cantidad de acetona del volumen de orina usado, debiendo relacionarse a 1000. Se tendrá cuidado de que al agregar el yodo quede un sobrante.

El método de Liben consiste en añadir a una poca de orina o mejor del destilado de la misma, unas gotas de solución concentrada de sosa, un poco de yoduro de potasio y calentar ligeramente, se obtienen cristales de yodoformo de color amarillo y olor especial.

La reacción de Gunning cualitativa consiste en añadir al destilado de la orina unas gotas de solución alcohólica de yodo y en seguida amoníaco hasta que se forme precipitado blanco de yoduro al nitrógeno, 12 o 24 horas después desaparece el precipitado blanco y se forman cristales de yodoformo.

El método de Frommer, es muy delicado y tiene como base la acción de la acetona sobre el ácido salicílico, formándose dioxidibenzoilacetona, de color rojo.

10 C.C. de orina se alcalizan fuertemente con potasa, se agregan 10 a 12 gotas de solución al 10% de aldehído salicílico en alcohol absoluto, calentando a 70°, en presencia de acetona el líquido se hace amarillo, después púrpura y al fin rojo, no cambiando el color si no hay acetona; la sensibilidad de la reacción llega al millonésimo.

Webster, modifica el procedimiento por adición de 1 gr. de yoduro de potasio sólido, antes del aldehído y obtiene un reflejo más vivo.

El método cuantitativo de Folin se practica así; 25 C.C. de orina se colocan en una probeta cilíndrica semejante a la del aparato de Folin para valorización de amoníaco, se agregan unas gotas de solución de ácido fosfórico al 10%, 10 gr. de cloruro de sodio más un poco de petróleo; en un frasco de absorción que lleva un tubo también de absorción, se colocan 300 C.C. de agua y 20 C.C. de potasa al 40% más un exceso de solución

decinormal de yodo; se conecta el aparato con una bomba-filtro o una tromba, haciendo que pase una corriente de aire por media hora, procurando que sea lenta y se aconseja que el operador se ensaye con soluciones conocidas de acetona; por este medio se arrastra la acetona y se convierte en yodoformo dentro del frasco. El líquido se acidula fuertemente con ácido clorhídrico concentrado usando 10 C.C. por cada 10 de potasa y el exceso de yodo se tritura con solución decinormal de hiposulfito. El número de C.C. gastados de yodo, se multiplican por 1.758 lo que da diacético que se resta del total.

Otras maneras de investigar la acetona consisten primero en agregar a 10 C.C. de orina 5 gr. de sulfato de amoníaco y 3 gotas de solución reciente de nitroprusiato de sosa al 5% más 2 C.C. de amoníaco, obteniéndose color rojo-violáceo, semejante al de las soluciones de permanganato de potasio, hasta en la proporción de 1 X 100 000, llegando a la mayor intensidad a los dos minutos, tardando 5 si la proporción es inferior a
1 X 1000 0000

2º—Agregar 1 gr. de potasa cáustica a 10 C.C. de orina y antes de que se disuelva del todo, se agregan 10 gotas de solución alcohólica de ácido salicílico al 10%, calentando a 70º, formándose anillo rojo-escarlata, característico de este cuerpo; tiene una sensibilidad de 0.001 X 10. Modificación de esta reacción es la señalada antes y que se hace con aldehído salicílico.

3º—Mezclar 3 c. c. de orina clara con uno de solución de peptona al 3% más uno de 2 C.C. de solución de Lugol y 2 C.C. de amoníaco. Se acidula en seguida con ácido clorhídrico y si hay acetona se produce precipitado hasta dentro del término de 1 hora, siendo sensible al 0.01% y no importa que existan albúmina, sangre, glucosa ni oxalatos.

4º—Se agregan 5 gotas de solución reciente de nitroformiato de sosa a la orina y se escurre por las paredes de un tubo de ensayo solución acuosa al 10% de hidrato de etilendiamina, formándose en el punto de contacto un anillo rojo cereza o Burdeos tanto más intenso y rápido cuanto mayor cantidad existe de acetona.

Es cuantitativa esta reacción diluyendo la orina cuanto sea necesario porque el anillo se manifiesta a los dos minutos en cuyo caso la acetona estará en la proporción de 0.004%. Un C.C. de orina se diluye en agua hasta obtener el resultado y cuando se tiene el anillo a los dos minutos, se multiplica el número de C.C. de agua por 0.004 y se obtiene la acetona por 100 de orina.

Afortunadamente existe un medio cuantitativo gravimétrico y para practicarlo se principia por destilar 200 C.C. de orina con 5 de H_2SO_4 al 33% por tres cuartos de hora y usando refrigerante enfriado con hielo

hasta tener 100 C.C. a los que se añade de 0.5 a 1.00 de paranitrofenilhidrazina disueltos en 10 C.C. de ácido acético diluido en agua al 50%, en el término de $\frac{1}{2}$ hora se forma precipitado cristalino amarillo que se recoge con un filtro, se lava, seca a 80° y se pesa; el peso obtenido se multiplica por 0.3 para tener la cantidad de acetona del volumen de orina usado.

J. M. NORIEGA.