

4. J. W. MEHL, F. GOLDEN y R. J. WINZLER.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 72, 106, 1949.
5. L. LEVY y R. L. JACKSON.—J. Lab. Clin. Med., 38, 921, 1951.
6. E. M. GREENSPAN, B. TEPPER, L. L. TERRY y E. B. SCHOENBACH.—J. Lab. Clin. Med., 39, 44, 1952.
7. D. M. WALDRON y D. L. WOODHOUSE.—Nature, 166, 186, 1950.
8. FELIX INFANTE.—Com. personal.
9. G. SANZ VÁZQUEZ y J. TAMARIT TORRES.—El método estadístico en Biología. Espasa-Calpe. Madrid, 1942.
10. GEYER.—Tables scientifiques. Bale, 1953.
11. A. B. HILL.—Principles of medical statistics. Fifthed. The Lancet limited. London, 1952.

## SUMMARY

After defining plasma mucoproteins and reviewing their characteristics, the method employed for their estimation is reported.

The results obtained in 68 estimations carried out on 10 normal individuals, 20 patients with non-tumorous conditions and 38 patients with cancer are reported. In normal subjects the estimations averaged 3,66 mg. per cent (expressed in thyrosin). In non-neoplastic conditions, the estimations averaged 4,82 mg. per cent, with high levels mainly in cirrhosis, tuberculosis, abscesses of the lung and Malta fever.

In patients with tumours the average value was 7,20 mg. per cent.

It has been found that the mucoprotein value is in relation to the presence of metastasis, which may be of diagnostic and prognostic interest. Likewise, it is pointed out that skin tumours give low levels, the levels found in tumours of the mucosae and of organs are much higher. Cancer of the female genitalia is outstanding for the elevation of values.

## ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Definition der Plasmamucoproteine und einer Revision ihrer besonderen Eigenschaften bespricht man die Methode zu ihrer Darstellung.

Anschliessend sehen wir die Resultate von 68 Dosifizierungen, die bei 10 normalen Personen, 20 Patienten ohne Tumoren und 38 Krebskranken vorgenommen wurden. Die Durchschnittszahl bei Normalen beträgt 3,66 mg. % (in Thyrosin ausgedrückt). Bei den Kranken ohne Tumoren war die Ziffer 4,82 mg. %, bei Cyrrhose, Tuberkulose, Lungenabscess und Maltafieber was sie besonders erhöht.

Bei Krebskranken betrug die Durchschnittszahl 7,20 mg. %.

Man fand, dass die Mucoproteinzahl im Zusammenhang steht mit dem Vorhandensein von Metastasen, was für die Diagnose und Prognose wichtig sein kann. Es wurde festgestellt, dass Hautgeschwülste niedrige Zahlen ergeben, wogegen die der Schleimhäute und Organe viel höher liegen. Besondere Aufmerksamkeit verdient seiner hohen Ziffern wegen der weibliche Genitalkrebs.

## RÉSUMÉ

Après avoir défini les mucoprotéines du plasma et de faire une révision de leurs caractéristiques, on expose la méthode suivie pour leur détermination.

On présente ensuite les résultats obtenus dans 68 dosages réalisés chez 10 individus normaux, 20 avec des maladies non tumorales et 38 cancéreux. Chez les normaux la moyenne trouvée est de 3,66 mg. % (exprimé en thyrosine). Dans les malades non néoplasiques le chiffre moyen fut 4,82 %, avec des chiffres élevés dans les cirrhoses, tuberculose, abcès pulmonaire et fièvre de Malte principalement.

Chez les malades avec des tumeurs la moyenne fut de 7,20 mg. %.

On a trouvé que le chiffre de mucoprotéines est en rapport avec l'existence de métastase, ce qui peut avoir un intérêt pour le diagnostic et pronostic. On observe également que les tumeurs de la peau donnent des chiffres bas; ceux des muqueuses et organes sont plus élevés.

Le cancer génital féminin est digne d'une spéciale attention par des chiffres très élevés.

EL ION  $K^+$  Y LOS GLUCIDOS Y PROTIDOS INTRACELULARES

R. CEREIJO SANTALÓ.

## INTRODUCCIÓN.

En un trabajo anterior<sup>1</sup> intentábamos explicar la acción de la adrenalina, sobre el consumo de oxígeno, en función de la salida de  $K$  intracelular provocado por la hormona. Esta salida del  $K$  sería causa o consecuencia del derrumbamiento de los materiales protoplasmáticos. Inmediatamente surge la cuestión de las relaciones que unen el ión  $K^+$  con estos materiales energéticos, especialmente azúcares y proteínas.

Una primera orientación en este problema puede obtenerse con la observación de un hecho que salta a la vista. En efecto, puede afirmarse que el  $K$  entra en la célula vegetal, que sintetiza, y sale de la célula animal, que quema. De ahí la comparación, tan celebrada en su tiempo, de la planta con peso que sube y del animal con un peso que cae. Una observación más rigurosa permite comprobar que la célula también oxida y que el animal también sintetiza. Importa ahora señalar el hecho de que cuando el "peso" sube (*sea en célula vegetal o animal*) el  $K$  entra, y cuando cae (*en animal o vegetal*) el  $K$  sale. Y así, el hallazgo de WILLS-

TÄTTER<sup>2</sup> de que en una suspensión de células de levadura con glucosa ésta pasa al interior de aquéllas, donde forma un polisacárido, fué inmediatamente seguido del de PULVER y VERZAR<sup>3</sup>, quienes encontraron que el K acompaña al azúcar en su movimiento hacia el interior de las células. En cuanto comienza la fermentación, el K es liberado de nuevo. Son muchos los trabajos que señalan también la existencia de este fenómeno en la célula animal. Recientemente, ORIOL ONGUERA<sup>4</sup> hacía notar que en sus estudios de la eliminación del K a continuación de una toma de ClK, encuentra un balance positivo en individuos con procesos de crecimiento (embarazo, tumores), en tanto en el curso de enfermedades infecciosas hay balance negativo.

Esto plantea el problema de la relación cuantitativa entre los materiales protoplasmáticos y el K intracelulares. En la literatura revisada no encuentro dato alguno sobre este punto (nos referimos a la célula vegetal). Por ello, realizamos un análisis matemático de la composición de los alimentos vegetales (en estado natural) buscando la posible correlación entre sus componentes.

#### OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y ANÁLISIS DE LOS MISMOS.

Los alimentos utilizados en este estudio fueron los siguientes:

Cereales: Arroz, avena, cebada, centeno, maíz y trigo.

Leguminosas: Almortas, garbanzos, guisantes, habas, judías blancas, judías rojas y lentejas.

Tubérculos y hortalizas: Achicoria, alcachofa, apio, batata, berengena, berros, calabaza, calabacín, cardo, cardillo, cebolla, col, col de Bruselas, coliflor, chirivía, escarola, espárragos, judías verdes, lechuga, lombarda, nabos, patata, pepino, puerro, rábanos, remolacha, tomate y zanahoria.

Frutos: Albaricoque, arándano, cerezas, ciruelas, frambuesa, fresa, fresón, higo, granada, guindas, limón, manzana, melocotón, membrillo, melón, mora, naranja, níspero, peras, piña, plátano, ruibarbo, toronja, uva blanca y uva negra.

Los datos fueron tomados de la Tabla de Alimentos de ALONSO SAMANIEGO<sup>5</sup>. Para cada uno de estos cuatro grupos hallamos el "coeficiente de correlación lineal" de Pearson (r) entre contenido calórico (Cal) y K, entre hidrocarbonados (HC) y K y, finalmente, entre proteínas (Pr) y K. El contenido en grasas de los alimentos citados es escaso y no fué tenido en cuenta (sin embargo, será preciso recordarlo al juzgar los valores que tome  $r_{K, Cal}$ ). Por esta razón hemos suprimido, entre los frutos, a las aceitunas, cuyo elevado contenido ca-

lórico se debe casi exclusivamente a su riqueza en grasas.

Un cálculo análogo fué realizado para el Na, habida cuenta del preponderante papel que hoy se le atribuye en fisiología nerviosa.

#### RESULTADOS.

Los resultados obtenidos pueden verse en la tabla I.

Creemos poder afirmar que en los alimentos vegetales (exceptuando los frutos) hay una correlación lineal entre su riqueza calórica y su contenido en K. En cambio, los valores dados aquí para las correlaciones K-HC y K-Pr, es posible que no sean correctos. En efecto, si los valores que se tomen de K están en algún modo ligados a los de HC y de Pr, no debe buscarse el grado de correlación frente a uno de éstos sin hacer constante el valor del otro. Este es el estudio que tenemos actualmente en marcha. Con su publicación haremos un comentario más detenido de los resultados de la tabla I, especialmente de la sorprendente regularidad con que los iones estudiados dan una correlación de signo negativo frente a los HC en los cereales (la dan también el P y el Mg). Es posible que encontremos la explicación en el hecho de que los cereales constituyen el único alimento vegetal de reacción alcalina. Es también curiosa la absoluta falta de correlación (lineal) que nos ofrecen los frutos en todos los casos analizados (falta también esta correlación frente al P y al Mg). Si los fenómenos naturales tienen algún sentido, el que tengan los frutos debe ser muy diferente al de los restantes productos vegetales.

Por el momento, e insistimos que con carácter provisional, podemos, por lo que respecta a los HC, hacer un ensayo con el grupo de Tubérculos y Hortalizas, cuyo  $r_{K, HC} = +0,55$  parece aceptable. Si aplicamos aquí la ley de regresión obtenemos la siguiente ecuación:

$$HC = 0,026 \cdot K - 0,075.$$

Del valor del coeficiente angular (teniendo en cuenta que los HC están expresados en gramos y el K en miligramos) se deduce que:

$$1 \text{ mgr HC} = 0,98 \mu \text{ eq} \cdot K.$$

En el experimento de PULVER y VERZAR<sup>3</sup> pa-

TABLA I  
VALORES DE LOS COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL

	K			Na		
	Cal	HC	Pr	Cal	HC	Pr
Cereales .....	+ 0,64	- 0,70	+ 0,74	+ 0,26	- 0,49	+ 0,42
Leguminosas .....	+ 0,62	+ 0,43	+ 0,76	+ 0,78	+ 0,66	+ 0,78
Tubérculos y hortalizas .....	+ 0,44	+ 0,55	+ 0,34	+ 0,07	+ 0,06	- 0,08
Frutos .....	- 0,07	- 0,10	- 0,32	- 0,004	- 0,13	- 0,32



san al interior de la célula, en los primeros 10 min., 29,25 mgr HC y 0,476 mgr K, es decir, que aquí la correspondencia es de:

$$1 \text{ mgr HC} = 0,41 \mu \text{ eq. K.}$$

valor que se aproxima aún más al nuestro al considerar que estos autores hacen la primera determinación a los 10 min., habiendo comenzado la fermentación del azúcar a los 6 min. y, por tanto, la salida del K de las células.

En células animales ha sido realizado un experimento análogo por KAMINGA<sup>9</sup>, utilizando diafragma de rata aislado y suspendido en un medio que contiene glucosa, fosfato y K, con y sin insulina, buscando los efectos de ésta sobre la utilización de la glucosa. Las cantidades de glucosa y de K desaparecidos del medio, en presencia de insulina, son a los 15, 30, 45 y 60 minutos: HC (mgr), 0,5, 0,9, 1,0 y 1,1; y de K ( $\mu$  eq.), 0,5, 1,2, 1,3 y 1,5 (los errores que se hayan podido cometer en la lectura de la gráfica publicada por KAMINGA no influirán sensiblemente en el resultado de nuestro cálculo). Para estos valores hallamos un coeficiente de correlación lineal,  $r = + 1,0$ , siendo la ecuación de regresión:

$$HC = 0,6 \cdot K + 0,2,$$

es decir, que

$$1 \text{ mgr HC} = 1,66 \mu \text{ eq. K.}$$

En los experimentos sin insulina los valores obtenidos a los 15, 30 y 45 min. son: HC (mgr), 0,3, 0,6 y 0,7, y K ( $\mu$  eq.), 0,2, 0,45 y 0,6. Para estos valores encontramos un  $r = + 0,98$ , cuya ecuación de regresión es:

$$HC = 1,009 \cdot K + 0,11265,$$

de donde

$$1 \text{ mgr HC} = 0,99 \mu \text{ eq. K.}$$

Por lo que respecta a las proteínas, tenemos en nuestra tabla I dos coeficientes de correlación altamente significativos: el de los cereales,  $r_{K.Pr} = + 0,74$ , y el de las leguminosas,  $r_{K.Pr} = + 0,76$ .

Aplicando la ley de regresión obtenemos para los cereales:

$$Pr = 0,0258 \cdot K + 4,68,$$

de donde

$$1 \text{ gr Pr} = 38,7 \text{ mgr K} ; N/K = 4,13,$$

y para las leguminosas,

$$Pr = 0,0123 \cdot K + 10,58,$$

de donde

$$1 \text{ gr Pr} = 81,3 \text{ mgr K} ; N/K = 1,96.$$

En el músculo de rata se han observado valores de  $N/K = 4,17$ .

Como se sabe, la hormona del crecimiento causa una retención de N y de K. En animales

hipofisectomizados (que presentan un K muscular bajo), la administración de esta hormona causa una retención de ambos elementos cuyo cociente es  $N/K = 2,42$ . Por el contrario, en animales adrenalectomizados (con K muscular alto), se obtienen, bajo la acción de dicha hormona, cocientes de retención de  $N/K = 5,35$ , 3,65 y 6,48<sup>8</sup>. Los cocientes de retención de ratas normales por la acción hormonal eran de 3,39 y 3,00.

En suma, la hormona del crecimiento no sólo retiene el N y el K en una determinada proporción, sino que incluso trata de corregir cualquier previa alteración de la misma.

Vemos que, tanto en la célula vegetal como en la animal, hay una relación cuantitativa entre N y K. Y la retención de ambos elementos se efectúa en la misma proporción cuando la célula realiza un proceso de síntesis.

Falta por considerar lo que ocurre en el caso contrario, en la proteólisis. Puesto que el N y el K eliminados por la orina tienen su origen en el derrumbamiento de materiales intracelulares, BENEDICT<sup>10</sup> propuso la determinación del cociente  $K/N$  como medida del "desgaste celular". Para este cociente, RANDALL<sup>10</sup> encuentra un valor de 2,75; DARROW<sup>11</sup>, lo valora en 3,00; en general se admite para este cociente un valor de 2,9, es decir  $1 \text{ gr N} = 2,9 \text{ meq. K}$ .

Valores mucho más altos han sido encontrados por los cirujanos en el período postoperatorio. Su explicación no cabe buscarla en el derrumbamiento celular, sino en la acción de las hormonas adrenocorticales, y plantea un sugestivo problema en el que no podemos detenernos ahora.

En el profundo estudio que GAMBLE y sus colaboradores<sup>12</sup> hacen del metabolismo hidrosalino de cuatro niños epilépticos, sometidos al ayuno como medida terapéutica, se cita el caso de una niña de ocho años que durante 15 días elimina por orina 225,5 meq. K y 72,5 gr de N, lo que significa un  $K/N = 3,1$ .

El matemático quedará sorprendido por la falta de concordancia de todos los valores que venimos comentando. El biólogo quedará sorprendido de la concordancia de los mismos. De las matemáticas aplicadas a un proceso biológico no acostumbramos a obtener más que una medida de nuestra ignorancia sobre éste. Claro que, si mide nuestra ignorancia, podremos saber en qué punto ésta es menor que en otros. Creemos que, en nuestro caso, el punto mínimo está en la afirmación de que existe una relación cuantitativa entre el K y los HC y las Pr intracelulares. Es mayor cuando intentamos fijar el valor numérico de estas relaciones. Y nuestra ignorancia es prácticamente absoluta cuando tratamos de definir su naturaleza. Mucho se ha discutido acerca de este último punto. No vamos a entrar en detalles puesto que, hasta donde hemos consultado la literatura, el resultado es negativo. Al objeto de no quedar

estancados en nuestros trabajos, hemos ideado una hipótesis que nos resultó de gran utilidad. Puesto que toda la energía de que va a disponer la célula va contenida en los enlaces químicos de los HC y de las Pr (los lípidos constituyen un problema aparte), hemos supuesto que estas moléculas no pueden entrar en la célula si no llevan aquel potencial energético enmascarado por el K, que funcionaría a modo de catión de aquéllas. Si, una vez dentro, el K abandona a la molécula y sale de la célula, el potencial de aquélla quedará al descubierto y surgirá la acción, cuyo tipo va a depender de la especial estructura físico-química que rodee a la molécula. El K ha actuado a modo de "caballo de Troya".

Consecuencia lógica de tal hipótesis es que toda acción celular que curse con incremento en la energía libre irá acompañada de liberación de K. Ya hemos visto cómo tanto en la glucólisis como en la proteólisis el K abandona la célula. Esto es fundamental porque ambos procesos constituyen la principal fuente energética de cualquier función celular.

Hoy está fuera de duda que el paso de una corriente de acción por un nervio va acompañado de una salida de K. Lo mismo ocurre con la contracción de la fibra muscular, siendo de señalar que la capacidad funcional de ésta aumenta con su contenido en K (13,14) y que la intensidad de la salida del catión es proporcional a la magnitud de las contracciones<sup>15</sup>. También se encuentra en perfecto acuerdo con esta hipótesis nuestro trabajo<sup>1</sup> sobre la liberación de energía en condiciones basales y bajo la acción de la adrenalina.

#### RESUMEN.

Se hace un estudio estadístico de las relaciones cuantitativas entre los iones K y Na de los alimentos vegetales y su riqueza en calorías, glúcidos y proteínas, hallándose diversos grados de correlación lineal y comentándose su posible significación.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CEREJO SANTALÓ, R.—Rev. Clin. Esp.,
2. WILLSTÄTTER, R. y ROHDEWALD.—Enzymologia, 8, 1, 1940.
3. PULVER, R. y F. VERZAR.—Nature (Londres), 145, 823, 1940.
4. ORIOL ONGUERA, A.—Conf. en la cátedra de Endocrinología del prof. MARAÑÓN, 24 y 25 de feb. de 1955.
5. ALONSO SAMANIEGO, J. M.—Pub. Cient. Alter, núm. 2, 1951.
6. KAMINGA, CHR. E., A. F. WILLEBRANDS, J. GROEN y J. R. BLICKMAN.—Science, 111, 30, 1950.
7. BATTIS, A. A., L. L. BENNETT, J. GARCÍA y J. STEIN.—Endocrinology, 55, 456, 1954.
8. STEIN, J. D., L. L. BENNETT, A. A. BATTIS y C. H. LI.—Am. J. Physiol., 171, 587, 1952.
9. ELMAN, R., A. SHATZ BURTON, R. E. KEATING y T. E. WEICHSSELBAUM.—Ann. Surg., 136, 111, 1952.
10. RANDALL, H. T., D. V. HABIF, J. S. LOCKWOOD y S. C. WERNER.—Surgery, 26, 341, 1949.
11. Cit. por WEISBERG, H. F.—"Metabolismo del agua y de los electrolitos". Artécnica. Buenos Aires, 1954.
12. GAMBLE, J. L., G. S. ROSS y F. F. TISDALL.—J. Biol. Chem., 57, 633, 1923.
13. LEULIER, A. y B. POMMÉ.—Presse Méd., 69, 1353, 1934.
14. MILLARD, A.—C. R. Soc. Biol., 112, 1415, 1933.
15. FENN, W. O.—Am. J. Physiol., 124, 213, 1938.

#### SUMMARY

A statistical study was carried out on the quantitative relationships between K and Na ions of vegetable food and its richness in calories, glucides and proteins. Various degrees of linear correlation were found; their possible meaning is commented upon.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Man stellte eine Statistik auf über die quantitativen Beziehungen zwischen den K und Na Ionen der Pflanzenprodukte und ihren Reichtum an Kalorien, Zucker und Proteinen; man fand gewisse Grade einer linearen Korrelation und bespricht die etwaige Bedeutung derselben.

#### RÉSUMÉ

On fait une étude statistique des relations quantitatives entre les ions K et Na des aliments végétaux et leur richesse en calories, glucides et protéines, trouvant différents degrés de corrélation linéaire. On commente leur possible signification.

#### LA PREVENCIÓN DE LA MENINGITIS POSTRAQUIANESTÉSICA CON MONOMICARBAZONA DEL ADRENOCROMO

A. TELLO ORTIZ.

Comandante Médico del Hospital Militar.

C. VAN DER HOFSTADT ALBEROLA.

Cirujano del Hospital Provincial.

Alicante.

En toda raquianestesia se producen fenómenos inflamatorios meníngeos, verdaderas meningitis desde el punto de vista anatomopatológico, que llegan a la fase de la diapedesis polinuclear, con lo que el líquido cefalorraquídeo se torna turbio por contener centenares de neutrófilos por milímetro cúbico; este fenómeno, que DEMME<sup>1</sup> acepta como constante en toda raquí, fué estudiado experimentalmente en perros por TELLO<sup>2</sup>, y confirmado en el hombre por TELLO y CARRERA<sup>3</sup>, que demostraron que a las veinticuatro horas de la inyección del anestésico<sup>4</sup> es cuando la hipercitosis es más elevada. Son las "meningitis asépticas" o "irritaciones meníngeas" de muchos autores (TERRIEN<sup>5</sup>, MARTÍN LAGOS<sup>6</sup>, LIVINGSTONE y cols.<sup>7</sup>, NUNCIATA y cols.<sup>8</sup>, WILSON y cols.<sup>9</sup>, etc.), que