R. USON, L. A. ORO, C. CLAVER: «Complejos delRh[I] con diaminas» (Comunicación a la XVII Reunión RSEFQ (Alicante).
(28) M. J. CLEARE y J. D. HOESCHELE: «J. Bioinorg. Chem.», *2*, 187 (1972).
(29) D. R. GILLARD: Comunicación privada (1973).
(30) K. J. PETROV: «Russ J. Inorg. Chem.», *14* (12), 1704 (1969).
(31) A. I. KERTES: «Israel J. Chem.», *8*, 350 (1968).
(32) V. BAZILEVSKI: *Metod Molecularnih Orbity Reactionnaia*. «Moskva», p. 73 (1969)
(33) J. STREITWIESSER: *Molecular Orbital Theory for Organic Chemistry*. Academic Press, N. Y., New York (1968).
(34) C. GHIRVU: «Stud. Cercet. Chim.», *15*, 793 (1967).
(35) L. KIER y V. MÁRQUEZ: *Sobre la estructura de las drogas antimaláricas*. Comunicación privada (1974).
(36) W. P. PURCELL y A. SINGER: «J. Chem. Eng. Data», *12*, 607 (1967).
(37a) L. ORGEL y A. DUNITZ: «Nature», *170*, 462 (1957).
(37b) N. S. GILL y R. S. NYHOLM: «J. Chem. Soc.», 3997 (1959).
(38) A. DOADRIO, D. CRACIUNESCU y C. GHIRVU: Comunicación a la Conferencia IUPAC (5-10 julio 1975), Jerusalem, Israel.
(38b) F. GONZÁLEZ GARCÍA, E. CARMONA: «An. Quim.», *72* (9-10), 773 (1976).
F. GONZÁLEZ GARCÍA, F. GONZÁLEZ VÍLCHEZ: «An. Quim.», *66*, 845 (1970); *Ibid.*, *66*, 859 (1970); *Ibid.*, *66*, 875 (1970).
(39) A. DOADRIO, D. CRACIUNESCU y C. GHIRVU: «Z. Physik. Chem.», en imprenta (1977).
(40) M. R. MARTÍNEZ, F. SANZ, D. CRACIUNESCU y A. DOADRIO: *Acción antitumoral del complejo* $[PtCl_6]\,H_2(L)_2$ *(donde L. = deriv. de piperacina) sobre los tumores ascíticos de Ehrlich*. Comunicación enviada a la Conferencia Internacional de Radiobiología (Budapest, Hungría), octubre 1976.
(41) A. DOADRIO LÓPEZ: *Aplicaciones de la Química Inorgánica en la Medicina*. Conferencia dictada el 23 de marzo de 1976 en el CEU «San Pablo», Madrid
(42) D. CRACIUNESCU, A. DOADRIO y C. GHIRVU: Comunicación presentada a la Reunión Bienal de la RSEFQ, Alicante (27 noviembre-2 octubre 1975).
(43) D. CRACIUNESCU: Ponencia a las «Jornadas de Química Bio-Inorgánica», Barcelona (19-25 febrero 1977).
(44) A. DOADRIO: Ponencias a las «Jornadas de Química Bio-Inorgánica», Barcelona (19-25 febrero 1977).
(45) A. DOADRIO, D. CRACIUNESCU: Comunicación enviada a la Conferencia «International Conference on Coordination Compounds», Sao-Paulo (Brasil), 18-23 de julio de 1977.
(46) R. ANADON, D. CRACIUNESCU, A. DOADRIO, M. ROSA MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, F. SANZ: Comunicación a la Conferencia Internacional «Rencontres Franco-Espagnoles de Pharmacologie» (Madrid, septiembre de 1977).

Algunos datos sobre oligoelementos en diversas afecciones metabólicas

por

M. DEAN GUELBENZU, J. M.ª CULEBRAS POZA
y M. SANTIAGO CORCHADO

Departamento de Bioquímica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

SUMMARY

In this work, the urinary excretions, of seven trace elements (zinc, cobalt, copper, iron, manganese, nikel and lead) from various human organic and endocrine diseases, are estudied. The analytical data now obtained are compared with anterior results of urinary excretion from: metabolic diseases (diabetes mellitus, diabetic coma, hepatical cirrhosis) and normal individuals.

Hemos estudiado anteriormente la excreción urinaria de oligoelementos (cinc, cobalto, cobre, hierro, manganeso, níquel y plomo) en algunas enfermedades metabólicas, con especial referencia a la diabetes mellitus, coma diabético y cirrosis hepática (1, 2, 3). Nos parece interesante completar nuestras observaciones con el examen de diversas afecciones orgánicas de variada índole (diecisiete diversas, en total) y otras tres (también diferentes) de carácter endocrino (hipofisario y suprarrenal), que uno de nosotros (M. S. C.) tuvo ocasión de examinar en la Clínica de la Paz, de la Seguridad Social de Madrid. Aunque la escasa casuística de algunos de los últimos resultados obtenidos que ahora presentamos, no permitan tratar el tema a escala estadística (como se hizo en el caso de las citadas enfermedades metabólicas), los datos ahora obtenidos, junto con los anteriormente logrados, poseen un indudable valor de orientación para ulteriores investigaciones, lo cual justifica suficientemente, a nuestro juicio, este trabajo.

Los detalles referentes a los pacientes estudiados, obtenidos de los correspondientes ficheros de la Clínica de la Paz, se relacionan convenientemente en la tesis doctoral (2) de uno de nosotros (J. M.ª C. P.), así como todos los datos correspondientes a las dietas hospitalarias, etc. Aquí sólo incluiremos las cifras medias de excreción en veinticuatro horas de cada oligoelemento en cada tipo de enfer-

medad estudiada. Junto con éstos consignamos también las cifras medias de individuos normales, diabéticos, comatosos y cirróticos obtenidas en nuestros trabajos anteriores, con objeto de poder establecer comparación de unos con otros.

Empleamos el mismo método analítico de espectrometría automática de emisión con excitación por arco, previo un proceso de concentración de los oligoelementos por precipitación con 8-hidroxiquinoleína (2, 3).

Resultados obtenidos

En la tabla de la página siguiente se expresan los resultados obtenidos.

Consideraciones sobre los resultados

En las enfermedades metabólicas (de las que poseemos datos estadísticos), las cifras más altas de excreción renal de oligoelementos corresponden siempre al coma diabético; solamente el cobre y el manganeso rebasan en ocasiones dichos valores en algunas enfermedades de las de escasa casuística, por ejemplo cobre, en anemia aplásica, engeítis alérgica, pielonefritis y enfermedad de Addison; y manganeso, en metástasis óseo-cervical, anemia aplásica, arterioesclerosis, obesidad, pielonefritis, cólico nefrítico y enfermedad de Addison.

Inmediatamente por debajo de los valores de excreción en el coma diabético, se hallan los de la cirrosis hepática, aunque hay algunos oligoelementos (cobalto, cobre, níquel, plomo) que muestran valores iguales o inferiores al tercer «escalón» que podemos considerar formado por las enfermedades diabéticas.

Así pues, salvo excepciones, son tres «escalones» de menor a mayor —diabetes, cirrosis y coma diabético— que nos sirven de términos aproximados de comparación para los niveles alcanzados en las demás enfermedades. Otro escalón previo es, naturalmente, el de los individuos normales.

En un caso de encefalomielitis, los resultados no han sido nada significativos, pues o no se han encontrado los oligoelementos en estudio o se hallan en cantidades próximos a los normales; sólo el manganeso da una cifra discretamente alta, pero sin significación. En la hepatofibrosis la elevación del manganeso es más ostensible.

En la metátasis óseo-cervical todos los oligoelementos están fuertemente elevados en la orina de veinticuatro horas. Merece desta-

Valores medios de excreción urinaria de oligoelementos (mg/24 horas)

Enfermedades	Co	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb	Zn
Individuos normales (20)	0	0,14 (± 0,05)	0,99 (± 0,32)	1,57 (± 0,88)	0,57 (± 0,32)	0,03 (± 0,034)	0,04 (± 0,033)
Diabetes mellitus (38)	0,57 (± 0,14)	3,23 (± 3,97)	3,87 (± 1,54)	8,52 (± 2,67)	1,27 (± 0,55)	0,89 (± 0,66)	0,31 (± 0,26)
Coma diabético (8)	1,82 (± 0,33	6,90 (± 0,63)	14,95 (± 0,95)	20,26 (± 1,20)	4,03 (± 0,38)	2,92 (± 0,36)	1,76 (± 0,71)
Cirrosis hepática (17)	0,52 (± 0,49	2,18 (± 1,55)	12,65 (± 8,91)	16,2 (± 3,26)	1,37 (± 0,51)	0,97 (± 0,65)	1,29 (± 1,30)
Encefalomielitis	0	0,17	1,56	3,4	0	0	0
Hepatofibrosis	0	0	1,6	11,3	0	0	0
Metástasis óseo cervical	0,88	2,0	10,24	34,0	0,72	1,05	1,02
Carcinoma bronquial	0,6	1,3	4,8	7,0	0	0,7	0,4
Bronconeumopatía crónica	0	0,15	1,4	21,1	0	0	0,1
Anemia aplásica	0,92	10,9	10,0	22,0	1,5	0,72	1,2
Melenas (hemorragia)	0,01	0,4	0,07	7,2	0,06	0,02	0
Miocardiopatía	0,7	3,4	4,2	15,0	0,3	0,9	0,9
Arterioesclerosis	0,78	5,4	7,4	24,0	0,5	1,48	0,82
Bloqueo auriculoventricular	0	0,3	0,55	1,0	0	0	0,4
Tromboflebitis	0	0,7	1,2	6,2	0,4	0,3	0
Angeitis alérgica	0,6	10,5	5,0	13,2	1,72	0,45	0,08
Obesos	0,3	0,57	6,2	23,2	0,8	0,02	0,64
Úlcus gástrico	0	0,2	1,87	19,1	0	0,03	0,1
Úlcus duodenal	0,06	1,94	10,4	32,0	0	0,4	0,1
Pielonefritis	0,68	10,4	8,25	31,0	0,34	0,75	0,3
Enanismo hipofisario	0,2	1,3	1,0	17,8	0,3	0,1	0,77
Enfermedad de Addison	1,4	9,8	13,0	42,0	0,43	2,0	1,07
Síndrome de Cushing	0,9	1,8	0,9	9,0	0,7	1,2	0,7
Cólico nefrítico	0,5	7,0	11,2	44,0	0,8	0,4	1,0

carse especialmente el manganeso, con 34 mg/24 horas, cifra muy superior a las anteriormente halladas en otros procesos.

En un caso de carcinoma bronquial se hallan también claramente aumentados cinc, cobalto, cobre, hierro, manganeso y plomo. En cambio en otro caso de bronconeumopatía crónica solamente aparece significativamente elevada la manganuria, que sobrepasa los 21 mg. en las veinticuatro horas.

En la anemia aplásica hay gran aumento de la excreción de todos los oligoelementos por orina, pero llama especialmente la atención la cifra de cobre (10,9 mg/24 horas), que es, incluso, superior a la de hierro; también el manganeso alcanza un valor de 22 mg/24 horas. Suponiendo que la diuresis aumenta la excreción urinaria de oligoelementos cabe pensar en una influencia en este caso, pues el enfermo ha eliminado más de cinco litros en veinticuatro horas. Pero aún así, las cifras por litro son, casi todas, superiores a las normales correspondientes.

Un caso de melenas de etiología no bien establecida presenta solamente un ligero aumento de copruria y manganuria y un claro descenso de la sideruria.

En miocardiopatías y arterioesclerosis las cifras obtenidas son del mismo orden, poco o más o menos, observándose un claro aumento del contenido en orina de todos los oligoelementos analizados.

En un caso de bloqueo aurículo-ventricular congénito solamente se halla un discreto aumento de la cincuria y de la cupruria.

En la tromboflebitis no se ha hallado en orina ni cinc ni cobalto y sólo se ven aumentados el cobre (0,7 mg/24 horas) y el manganeso (6,2 mg/24 horas), pero no el hierro.

En un caso de angeitis alérgica también se encuentran todos los oligoelementos en cantidades superiores a las normales, pues aunque la cifra de cinc no se separa demasiado de la normal (0,08 mg/24 horas) es alta por tratarse de un muchacho de dieciocho años, ya que a esa edad suelen darse cincurias más bajas, según se ha visto anteriormente, en otros trabajos (1, 2).

Hay dos casos de obesidad en los que se observan también, con claridad, elevación de cincuria, cobalturia, cupruria, sideruria y manganuria. Esta última alcanza valores del mismo orden que en el coma diabético (doble que en la «diabetes mellitus»); las cifras de cincuria y sideruria son del mismo orden o mayores a las de los enfermos diabéticos y las de níquel casi del mismo orden; finalmente el cobalto y el cobre también se hallan elevados; el primero alcanza valores del 50 por 100 de la excreción en la diabetes y el segundo también se elimina en proporciones cuatro veces superiores a las normales (1/6 inferiores a la diabetes).

El examen comparativo de un caso de ulcus gástrico y otro duodenal demuestra una mayor eliminación de oligoelementos en este último; se hallan especialmente aumentados: cobre, hierro y manganeso.

La cifra mayor de manganeso en orina la proporciona un cólico nefrítico (44 mg/24 horas) en el que todos los oligoelementos se hallan muy elevados en la orina de veinticuatro horas. En otro caso de pielonefritis también vemos una elevación general, en menor grado que la anterior (aunque el hierro, por ejemplo, aparece en cantidad algo mayor).

Finalmente hemos de considerar tres casos de trastornos endocrinos: enanismo hipofisario, enfermedad de Addison y síndrome de Cushing. Todos muestran una elevación de la excreción urinaria de casi todos los oligoelementos considerados, excepto hierro en la primera y la última (enanismo y Cushing). El addisoniano muestra, lógicamente, las cifras más altas que llegan a los 9,8 mg. de cobre, 13 mg. de hierro y 42 mg. de manganeso en las veinticuatro horas. El níquel tampoco aumenta apenas en ninguna de las tres endocrinopatías consideradas.

En resumen, vemos que es bastante frecuente, casi general, la excreción urinaria elevada de oligoelementos en las afecciones incluidas en las tablas, debiendo resaltar, sobre todo, los altos niveles de la manganuria (salvo raras excepciones), que llega a sus valores máximos en cólico nefrítico y enfermedad de Addison (44 y 42 mg/24 horas, respectivamente).

¿Cuáles son las causas de estos aumentos de la excreción urinaria de los oligoelementos? A esta pregunta sólo podemos contestar con el planteamiento de nuevas incógnitas. El conocimiento actual de la función biológica de los oligoelementos y del metabolismo concreto de cada uno de ellos, no es bastante para dar luz sobre los posibles trastornos patológicos del metabolismo general que implican alteraciones en cuanto a la distribución, movilización o transporte y excreción de los citados oligoelementos.

Parece lógico pensar que los metaloenzimas y las metalproteínas en general han de jugar un importante papel en todos estos procesos y vicisitudes de los oligoelementos, tanto en el aspecto fisiológico como en el patológico.

La especulación ha de orientarse hacia la función de estos metaloenzimas y otros metalproteínas y las posibles modificaciones patológicas de los mismos en cada caso. Pero antes de esto, opinamos que los trabajos han de orientarse aún hacia un estudio más completo de los niveles respectivos en órganos sangre y excretas y sus alteraciones en diversas situaciones experimentales o clínicas. Establecer balances lo más completos posibles para cada elemento en esa diver-

sidad de situaciones, y en lugar de datos analíticos, aunque tengan significación estadística, habría que tender, como complemento necesario de éstos, a un estudio más exhaustivo de cada enfermo muy en relación con el clínico que lo trata.

Otro problema que parece lógico plantearse es el pensar cómo quedan los depósitos orgánicos y los niveles de oligoelementos al final de una enfermedad en el curso de la cual ha habido una constante pérdida de los mismos según demuestran nuestros datos. De aquí surge la necesidad de un estudio del contenido orgánico «post mortem».

Bibliografía

(1) Culebras Poza, J. M.ª, Dean Guelbenzu, M., Santiago Corchado, M. y Santos Ruiz, A.: *Normal and pathological excretion of trace elements by urine in man.* IInd Simposium on Trace Element Metabolism in Animals (Tema 2). Wisconsin-Madison, 1973.

(2) Culebras Poza, J. M.: *Excreción urinaria de oligoelementos en enfermedades metabólicas.* Tesis doctoral. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, 1973.

(3) Dean Guelbenzu, M., Culebras Poza, J. M.ª y Santiago Corchado, M.: Estos Anales, *41*, 299 (1975).

Consideraciones sobre el manantial minero-medicinal de Corconte

por

JUAN MANUEL LOPEZ DE AZCONA

I. Situación geográfica

El manantial de Corconte tiene como coordenadas geográficas 0° 11′ 26″ W y 43° 01′ 51″ N, con una altitud de 843 metros, representado en la Hoja número 83 del Mapa Nacional a escala 1/50.000 denominada Reinosa.

Los accesos pueden ser por ferrocarril y por carretera. El ferrocarril lo tiene en la estación de Reinosa, de la línea de Madrid a Santander, en el kilómetro 415 desde Madrid y a 88 kilómetros de Santander. Desde Reinosa deben continuar por carretera comarcal (6.318) que va a Cabañas de Virtus, bordeando el embalse del Ebro por su costado norte, estando situado el balneario en el kilómetro 22 de Reinosa. Por carretera se encuentra al sur del puerto del Escudo, siguiendo una desviación en la nacional (623) de Madrid a Santander en el kilómetro 331, por la comarcal (6.318) en su kilómetro 23.

El establecimiento balneario, con sus dos hoteles y capilla, está construido al N en las inmediaciones del embalse del Ebro y al S de la mencionada carretera comarcal. Al N de la carretera está el establecimiento de envasado y las viviendas del personal afecto a esta industria. El conjunto cumple las condiciones para figurar como entidad de población singular; no obstante, no está incluida en el «Indice general alfabético de las entidades de población de España» de 1960.

Como indicamos antes, todo el establecimiento goza durante la temporada oficial de aguas, de la vista agradable y posibilidades deportivas del embalse del Ebro situado en el Cretácico inferior, con una escorrentía útil media de 600 mm. anuales. Con motivo de la construcción del embalse del Ebro, finalizada en 1945 con un volumen máximo embalsado de 540 hm³, una superficie cubierta de 6.250 hm² y una altura de presa de 34 m., desaparecieron una serie de arroyos tributarios del río de la Virga, el cual aportaba sus aguas al río Ebro en Las Rozas.