

C-64-8
Concurso de 1942.

R 3764

Lema: "Inquietud"

Premio: Laboratorios Alter.

Mención honorífica:

José Ángel Argumosa

Pola de Lena.

(Asturias)

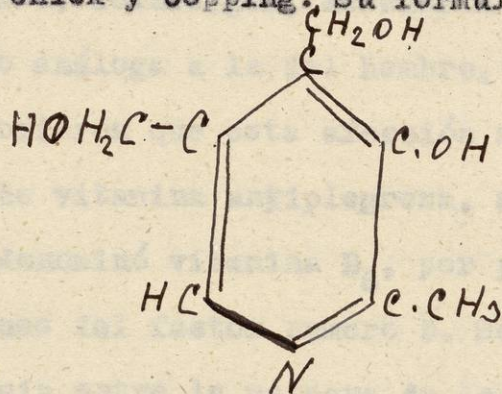
Importancia en terapéutica de las vitaminas B₆, H y P.

Agosto de 1942

Vitamina B₆

Química.

Llamada también adermina, piridoxina, y factor eluido, o eluible- por ser, en solución acida, adsorbible por la arcilla, de la que puede ser eluida con barita-, "eluat" (Lepkowsky); es probablemente idéntica al factor X de Chick y Copping. Su fórmula es la siguiente:



La vitamina B₆ es el clorhidrato de una base que posee la estructura de una 2-metil-5-oxi-4,5-dihidroximetilpiridina. Se obtuvo casi simultáneamente por Kuhn, Wenöt y Dalmer de la levadura, y por Keresztesy y Stevens del salvado de arroz, en 1938; posteriormente, Frühjahr, y mas tarde

van Schoor, de extractos hepaticos y de la melaza de la remolacha, en forma cristalina. Fué sintetizada por Kuhn en Alemania y por Harris en America, en 1939. Para su determinación por procedimientos quimicos, Kuhn y Löwe han propuesto un metodo especifico.

Biología.

En 1925, Goldberger, descubrió la pelagra de las ratas, considerandola como análoga a la del hombre, siendo Bireh, Gyorgy y Harris, los que descubrieron que esta afección animal no es debida a un aporte insuficiente de vitamina antiplegrosa, sino a la carencia de otro factor que luego se denominó vitamina B₆, por pertenecer al complejo B y descubrirse despues del factor numero 5. Se debe a György la demostración de la diferencia entre la pelagra de la rata y la humana, cuya sintomatologia difiere considerablemente, llamandole, al factor que nos ocupa, en un principio, antiaerodínico, por la semejanza entre la pelagra de la rata y la aerodinia del niño.

En un principio se creyó que esta vitamina no era indispensable mas que para la rata y que sus efectos, por carencia, no tenían otra manifestación que la eutanea a lo que se debió el nombre de adermina, dado por Kuhn, no obstante, a partir de 1938, se notaron afectados tambien el perro y el cerdo, e incluso la especie humana, por cuyo motivo se considera en la actualidad como de interes biologico general, si bien, los sintomas patologicos pueden tener distinta localización: piel, sistema nervioso, organos eritropeyeticos.....

Parecen ser el higado, rinones y museulos, los principales reser-borios de la vitamina asimilada, en forma de combinacion proteica.

Acerea de las necesidades del hombre no se sabe en concreto aun nada, si bien, del contenido de la alimentacion normal parece deducirse que la necesidad diaria de introduccion oscila entre uno y dos miligramos El excedente se elimina con la orina (Helmer, Möller) y con la leche (György), pudiendose dosificar en la orina por un procedimiento colorí-

metrico dado a conocer por Seudí, Unna y Antopol, en "The Journal of Biological Chemistry" (135,371-1940), cuyo método ha sido aplicado por los autores al estudio de la excreción urinaria (Vid. Rev. cit. 135, 2-1940) de la vitamina que estudiamos.

La falta de unidad biológica en el conocimiento de esta vitamina nos obliga a considerar los síntomas de avitaminosis no de una manera general sino referidos a cada especie en que se manifiesten, así, en la rata, "pelagra de las ratas", es típica la caída del pelo en la cabeza y alrededor de los ojos, acompañada de intensa dermatitis, degeneración grasa del hígado (Halliday) y trastornos nerviosos con paresias y ataxia. En el perro y cerdo son característicos estos trastornos nerviosos, presentándose en el primero, además, en caso de carencia prolongada, ataques epilépticos (Fouts, Helmer, Lepkowsky, Jukes), fenómeno observado en el cerdo también por Chick, Maerae, Martin y Martin; presentándose simultáneamente, en ambos, anemia hipocromica y microcitaria (Wintrobe,

Milchell, Kolb y Chick), (Foust, Helmer y Lepkowsky, lo estudiaron en el perro). Y se evidencia que son debidos todos estos sintomas a la carencia de la vitamina B₆ con la desaparición que determina la administración de adermina, o que por lo menos por ella pueden ser tambien influenciados.

Su valoración se efectua en ratas a las que previamente se somete a una dieta carente de vitamina B₆, manifestandose las alteraciones especificas de la piel entre cincuenta y cien días a partir del comienzo de la dieta, añadiendose, a partir de esta fecha, cantidades graduales de la sustancia a comprobar, llamandose unidad rata a la dosis minima diaria que hace desaparecer las afecciones cutaneas (György) y que equivale segun Kuhn a 7'5 gamma de adermina cristalizada. Moll y Schnittspahn, fundandose en la facultad que posee el organismo de acumular esta vitamina para luego consumirla paulatinamente administran una dosis masiva unica, tambien por via oral, pareciendo ser la dosis suficiente para efectuar una cura radical la de cien gamma; no se han apreciado

ventajas en la administración por vía intravenosa. No existe unidad internacional.

Indicaciones terapéuticas.

Spies, Bean y Ashe iniciaron, en 1939, el derrotero de los ensayos clínicos de la adermina en patología humana, tratando a enfermos pelagrosos en los que ciertos síntomas de carácter nervioso -nerviosismo, irritabilidad, astenia, insomnio, dolores difusos de abdomen, marcha insegura- no cedían con el tratamiento de la avitaminosis que pretendían curar, utilizando ácido nicotínico, aneurina y riboflavina, y si fueron curados de manera definitiva con vitamina B₆ sintética. Los trabajos de Jolliffe refirieron casos de enfermedad de Parkinson que se beneficiaron con esta vitamina.

Parece ser que existen casos de anemia hipocromica y microcitaria, debidos a la carencia de vitamina B₆, los que con inyecciones de adermina se modifican aumentando en el individuo el número de eritrocitos de manera ostensible, así como la hemoglobina, aunque de manera

mas lenta (Wintrobe, Mitchell y Kolbe).

Stepp, Kühnau y Schroeder, dicen que que en algunos enfermos afectados de reumatismo articular crónico con anemia hipomielica se observan notables mejorías con el empleo de la adermína.

En el hombre no existen, demostrados hasta la fecha, déficits cutáneos, sin embargo, son conocidos sus beneficiosos efectos en la queilosis (Smith y Martin).

Se ha empleado también en el tratamiento de la "miastenia gravis", esclerosis lateral amiotrófica y distrofia muscular pseudohipertrofia (Antopol y Schotland).

Ha sido señalada cierta relación entre la adermína y el metabolismo del azufre y de las grasas.

Estado natural.

A continuación copiamos un cuadro facilitado por Stepp, Kühnau y Schroeder, donde se indican las unidades rata que corresponden a 7'5 gamma de adermína cristalizada por unidad, por cien gramos de

producto:

Carne bovina.....	130
Higado de idem.....	330
Carne de gallina.....	100
Corazón.....	130
Arenque.....	200
Sardina.....	100
Merluza.....	200
Bacalao.....	50
Huevos de bacalao.....	300
Salmón.....	200
Higado de merluza.....	400
Camarones.....	50
Huevo de gallina-la clara no contiene...	3
Leche.....	20
Arroz integral.....	40

Maiz.....	250
Germen de trigo.....	500
Patatas.....	25
Espinaças.....	18
Lechuga.....	26
Calabaza.....	10 a 20
Manzana.....	19
Pera.....	23
Levadura seca.....	500

Las grasas, segun Birch y György, actuan como economizadoras de vitamina B₆; y en los cereales -trigo-, el salvado y el germen son los principales suministradores de ella (Copping)

Especialidades.

Preseindiendo de los extractos de hígado, que todos contienen vitamina B₆, y de los concentrados de vitamina B, como Marmite, Bevitrat

y Vegex, hasta la fecha, nosotros no conocemos otro preparado comercial que el Hexobion Merck, elaborado con adermina sintética, cristalizada y dosificada a diez miligramos por c.c. en forma inyectable, y aun no introducido en España.

Observaciones.

Cierta dermatitis provocada por la clara de huevo produce en las ratas los mismos síntomas clínicos que la pelagra (Lease, Parsons, Norris, Ringrose, Gorter), siendo enfermedad de etiología distinta y debida según algunos a una forma de avitaminosis H.

Importancia en terapéutica.

Partiendo de algunas observaciones y de las indicaciones terapéuticas anotadas, veamos el estado actual del tratamiento de los citados síndromes o entidades nosológicas, para deducir si la vitamina en cuestión puede aportar algo nuevo en lo que afecta a tratamiento, bien sea sintomático o causal.

Pelagra.

La pelagra, "enfermedad de Casal" o "mal de la rosa", presenta, en general, manifestaciones cutáneas, glositis y estomatitis, síntomas gastrointestinales, síntomas psíquicos, alteraciones citológicas de la sangre, alteraciones del metabolismo, y el síndrome neurológico; de todas ellas solamente consideraremos este último, ya que es el único que parece no haber cedido a los tratamientos con otras vitaminas, puesto que Spies, Bean y Ashe no consiguieron lograr la curación de los síntomas de carácter nervioso, en enfermos de pelagra, con la administración de ácido nicotínico, aneurina y riboflavina, los que fueron curados de manera definitiva con la vitamina B₆. La complejidad del cuadro clínico neurológico arroja una serie de manifestaciones, que por orden de frecuencia se pueden condensar así: síndrome parkinsoniano, de mielosis combinada (paraplejia atáctica), coreiforme, cerebeloso, simpático.

Anemias hipocromicas y microcitarias.

De los trabajos de Wintrobe, Mitchell y Kolbe parece deducirse que la vitamina B₆, utilizando inyecciones de adermina, aumenta el numero de eritrocitos de manera ostensible y tambien la hemoglobina, aunque de manera mas lenta, en ciertas anemias hipocromicas y microcitarias.

Existe un grupo de afecciones que tienen rasgos comunes, aunque el trastorno puede ser fundamental o secundario, y esta caracteristica es la disminucion de hematies y de hemoglobina en proporciones variables en cada uno y entre sí. Wintrobe, clasifica las anemias con un criterio puramente morfológico, y teniendo en cuenta las variaciones de volumen de las celulas (Vol. Cel.), el numero de globulos rojos (Nº G.R.) y la concentracion corpuscular del pigmento (Conc. Corp. Hgl.), las divide en los siguientes cuatro grupos:

	<u>Vol.Cel.</u>	<u>Nº. G. R.</u>	<u>Cons.Corp.Hgl.</u>
I.-Macroéiticas.....	Aumentado....	Disminuido....	Igual.....
II.-Normoeiticas.....	Normal.....	Disminuido....	Igual.....
III.-Microéiticas.....	Disminuido...	Disminuido....	Igual.....
IV.-Microéiticas Hipocrónicas.	Disminuido...	Igual-disminuido.	Disminuido...

Incluyendo en el cuarto grupo, que es el que mas nos interesa, los siguientes tipos: pérdidas crónicas de sangre, idiopática y anquilostomiasis.

Pues bien, es en el cuarto grupo de Wintrobe donde está indicada la vitamina B₆ y mas concretamente en las posthemorragicas, claro es que siendo el hierro elemento fundamental en la constitución de la hemoglobina y de procedencia exógena será necesaria la administración de él en las anemias consecutivas a una hemorragia.

Por otro lado, es sabido el magnifico efecto terapéutico logrado con el hígado en las anemias perniciosas, cuya forma mas frecuente es

la tipo Biermer, encontrándose este factor en la citada viscera en elevada proporción.

Reumatismos articulares crónicos con anemia hipocromica.

Es esta una indicación terapéutica en la que no hemos de hacer hincapié, ya que si hubieramos de dilucidar, dentro del síndrome reumatismo, la etiología y terapéutica de los distintos reumatismos poliarticulares crónicos, primaria o secundariamente crónicos, nos extenderíamos demasiado y acaso con poco fruto, puesto que la adición del concepto "anemia hipocromica", fundamental en esta aplicación vitamínica, ha sido tratado anteriormente; solamente diremos que Stepp, Kühnan y Schroeder admiten que se observa no raras veces en los enfermos con reumatismo articular crónico, primario o secundario, asociado siempre a síntomas gastrointestinales (hipoacidez, anorexia, estreñimiento), en los que se aprecia una anemia hipocromica que no obedece al hierro, notables mejorías con inyecciones diarias de diez miligramos de adermina.

Psoriasis.

Vivanco admite que también se relacione con el metabolismo azufrado y con el de las grasas, sin embargo, no conocemos ningún ~~trabajo~~ ^{trabajo} ~~trabajo~~ sobre tan sugestivo tema.

La etiología del psoriasis es en la actualidad desconocida, habiendo sido muchas las teorías emitidas para su comprensión causal; así, prestando de la predisposición hereditaria, parece hoy descartado su origen parasitario o bacteriano, nada ha aclarado el presunto achaque a una disfunción endocrina, la caracterización de afección alérgica basada en el fenómeno de Koebner y la sensibilidad a los extractos de escamas no ha sido hasta el momento suficientemente comprobada, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o de la eliminación de nitrogenados no encuentran defensores; únicamente es digno de resaltar la frecuente asociación a procesos poliartriticos en un elevado número de casos, y, desde los trabajos de Grutz, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos,

lo que parece confirmado por la mejoría que experimentan estos enfermos con las dietas exentas de grasa.

Los tratamientos preconizados han sido múltiples, como fácilmente se comprende tratándose de una afección en la que no se puede hacer más que tratamiento sintomático y paliativo; como tópico, la brea y la erisarobina, y el licor de Fowler y el cascadiato de sosa como medicación general; la terapia azufrada de Bory, utilizada basándose en la cifra baja de aminoácidos azufrados que se encuentran en estos enfermos, parece volverse a emplear; los americanos propugnan el uso de extracto de páncreas, por contener una sustancia llamada "lipoeal" o "lipocaina", nueva hormona del páncreas, de acción en las alteraciones dermatológicas debidas a un metabolismo lipoidal defectuoso; respecto al tratamiento con extractos de escamas, preparado por vez primera por Van Leeuwen para demostrar una reacción anafespecífica frecuentemente observada en enfermos alérgicos, ha sido utilizado en España por Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca,

que prepararon el extracto de caspa de psoriasis tratando con él a un asmático que la padecía, obteniendo la curación de ambos padecimientos. No obstante los esfuerzos realizados para tratar con eficacia el psoriasis, los resultados no han correspondido al interés demostrado, encontrándonos en la actualidad sin una terapéutica etiológica propiamente dicha, razón por lo que si realmente interviniera la vitamina B₆ en el metabolismo de las grasas y del azufre, metabolismo que en el psoriasis parece estar alterado, sería este un campo de experimentación sumamente interesante. De intento, y para evitar repeticiones innecesarias, hemos omitido el tratamiento del psoriasis con la vitamina H, que será enfocado desde este punto de vista al ocuparnos de la citada vitamina.

Enfermedad de Parkinson.

Aunque Zeligs no confirma estos resultados, Jolliffe ha tratado varios casos de enfermedad de Parkinson, según él, con buenos resultados. Dentro del síndrome parkinsoniano, se encuentra como su más típica repre-

sentación la parálisis agitante o enfermedad de Parkinson, y en ella si que sería interesante aumentar el escasisimo arsenal terapéutico del tratamiento sintomático, unico posible por el momento, reducido a la atropina, escopolamina y al estramonio, y ultimamente se ha recomendado tambien la harmina y la banisterina, esto prescindiendo del parkinsonismo post-encefálico que requiere una terapeutica dirigida contra el proceso infeccioso, inutil, en el parkinson propiamente dicho.

Queilosis.

Smith y Martin, han observado efectos favorables del factor B₆ en el tratamiento de la queilosis. En la llamada arriboflavinosis por Sebrell y Butler, avitaminosis por laetoflavina, comprobada por vez primera en el hombre por los citados autores en 1938, se notan como sintomas aftas y costras amarillentas en las comisuras bucales, pero sin que se aprecien trastornos inflamatorios ni hemorragicos, sintoma de la queilosis; pues bien, la arriboflavinosis se cura con laetoflavina simplemente, no así la queilosis, en la que está indicada la vitamina B₆

"Miastenia gravis", esclerosis lateral amiotrofica y distrofia muscular seuhipertrofica.

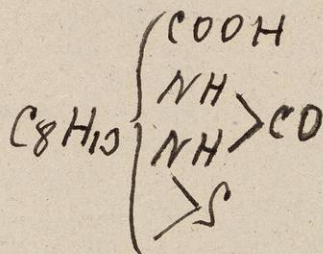
Antopol y Sehtland, la han empleado en estas afecciones, sin embargo nada positivo conocemos de sus resultados, estando, por tanto, pendientes nuevos trabajos sobre estas cuestiones.

Vitamina H

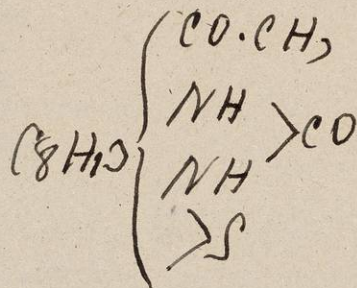
Química.

Llamada también factor cutáneo, fué sospechada su existencia como vitamina "dermosética" en 1926, llamándosele entonces "pellagra preventive factor". Descrita por vez primera por Miss Boas en 1927 con el nombre de factor X, a György se debe su nombre actual de vitamina H, aplicado al factor preventivo de la dermatitis por albumina de huevo. Se desconoce su naturaleza química, y, en opinión de Gortner pudiera tratarse de un aminoácido. Para su determinación no se dispone hasta la fecha de procedimientos químicos.

Actualmente Du Vigneau ha establecido la identificación de esta vitamina con la "Biotina", aislada en estado puro a partir de extractos hepáticos, habiéndose logrado obtener su éster metílico:



Biotina



Ester Metílico

Biología.

Se ha observado frecuentemente, sobre todo por los investigadores ingleses y americanos, que en la rata sometida a una dieta carente de vitamina H se producen procesos inflamatorios de la piel, que tienen cierta semejanza con la pelagra. Una dieta del tipo de la siguiente, puede ser utilizada con este objeto:

Aceite de hígado de bacalao.....1%

Extracto de levadura.....4-

Zumo de limón.....5-

Sales minerales.....	5-
Aceite de oliva.....	15-
Albúmina de huevo.....	20-
Almidón de trigo.....	50-

Regimen que posee un elevado contenido de albúmina y en el que se encuentran las vitaminas A, C, D, y el complejo B, presentándose con el, al cabo de cuatro a ocho semanas, típicas manifestaciones de la avitaminosis H.

György, demostró en 1931, la diferencia entre la pelagra y la avitaminosis H de la rata, considerando a esta como fiel reflejo del estado seborreico del hombre. Es sabido que el estado seborreico del hombre es una alteración patológica de la secreción que produce una hipersecreción y anormal composición sebacea acompañada ^{de} degeneración adiposa de la capa córnea, condicionando así favorablemente el desarrollo de afecciones piógenas en la piel.

En la rata, se iniciaban los síntomas de avitaminosis por inflamación de la piel con la consiguiente caída del pelo en los lugares mas expuestos al roce, comisuras de la boca, párpados, codos, axilas, cuello y abdomen, propagándose en corto espacio de tiempo la caída del pelo, incluso, a todo el cuerpo, pudiendo llegar a una pelada total. La piel se pone seca, rugosa y agrietada, y las grietas que se forman, a veces profundas, tienden a la supuración, formandose unas costras amarillentas, y pudiendose desarrollar secundariamente piodermitis, úlceras, septicemias, neumonias, y queratomalacia, no siendo rara la presencia de diarrea. La curva del peso desciende, tomando las ratas afectadas, cuando llegan a este extremo, una actitud llamada de "esaguro", que es debida a una atrofia muscular de las extremidades posteriores. Segun Findlay y Stern pueden tambien presentarse trastornos nerviosos, y en opinion de Bocher, detención del crecimiento. Parece ser que tanto el factor constitucional como las variaciones climatologicas son dignos de tenerse en cuenta en el desarrollo del citado cuadro. Administrando vitamina H a estos enfer-

nos se producen una serie de fenómenos inversos a los descritos, con total recuperación de la salud.

La circunstancia de no ser suficiente la carencia en la dieta de vitamina H para provocar el cuadro descrito, necesitando a la vez la administración de la albúmina de huevo, hizo sospechar la presencia en ella de un factor tóxico, que acaso estuviera también contenido en otros alimentos, cuya naturaleza parece aclararse debido a recientes investigaciones, labil a la acción del calor (86°) y que es destruido por los fermentos proteolíticos. A este respecto es curioso recordar que ya Bateman, en 1916, advirtió pudiera derivarse inconvenientes del uso inmoderado de la albúmina de huevo.

Tanto en la rata como en el niño lactante han sido observadas estrechas relaciones entre la acción tóxica de la albúmina de huevo, la avitaminosis H y las alteraciones del metabolismo de las grasas en la piel, en que precisamente se basa la seborrea, la que puede ser aumentada por elevación del aporte de ellas en la alimentación.

De todo lo apuntado podemos deducir que la vitamina H actúa desintoxicando el organismo del efecto que le produce la clara de huevo y regulando el metabolismo graso de la piel.

El feto no contiene al nacer, según Moro, ninguna reserva de esta vitamina, lo que explicaría los síntomas de avitaminosis observados después del nacimiento. El lugar de acumulación es únicamente el hígado y los riñones, faltando en la piel. Los estados congestivos y las anomalías del aparato digestivo dificultan su asimilación.

Se admite como unidad rata de esta vitamina la cantidad de sustancia biológicamente activa que administrada diariamente y en forma subcutánea es capaz de curar completamente en cuatro semanas a una rata afectada. La cantidad necesaria por vía gástrica es cinco veces mayor que la necesaria por la subcutánea para lograr el mismo efecto. Los preparados mas puros obtenidos por György contienen una unidad subcutánea por cinco gamma de sustancia.

La necesidad diaria para el hombre varia con el peso, y segun Gyorgy es de unas cincuenta unidades rata subcutaneas por kilogramo, influyendo en su necesidad la cantidad de clara de huevo y grasas que entren en la alimentación. Tambien parece ser indispensables para el perro, el conejo y la gallina.

Respecto a la Biotina, puede afirmarse que es un factor indispensable en el desarrollo de varios seros inferiores de la escala vegetal, entre los que se cuentan: estafilococos, estreptococo hemolitico, algunas pasteurellas, etc.; así como para el crecimiento de las levadura, en cuyo efecto se basa un metodo de valoración de la Biotina, por el que se ha llegado a la conclusión de que esta posee un valor de 10,000 unidades György de vitamina H por miligramo. En relación con la rata nada nuevo hay que señalar, salvo la identidad biologica de ambos factores. Su significación en nuestra especie está aun sin aclarar.

Indicaciones terapéuticas.

Para Gyorgyx la indicación terapéutica mas importante de la vitamina H es el estado seborreico de los niños de pecho, hasta los tres meses, en sus manifestaciones de dermatitis seborreica y eritematosa y la generalización de esta ultima, la eritrodermia desquamativa de Leiner. A partir de esta edad es el psoriasoide de Jadassohn y Tachau, segun Gyorgy y Finkelstein, el que mas puede beneficiarse de los tratamientos con preparados que contengan vitamina H. Se atribuyen los exitos conseguidos en el tratamiento de la furunculosis y del acné por la levadura al contenido en ella de la citada vitamina. Tambien parece estar indicada en la calvicie prematura de naturaleza seborreica. Moncorps y Gyorgy han curado psoriasis con inyecciones de concentrados de vitamina H, habiendo recomendado Grütz reforzar esta terapeutica con la disminucion de grasas en la alimentación. Para Gorter, una carencia de esta vitamina debe intervenir tambien en la etiologia de la pelagra. En la alopecia areata, acné rosáceo y eritrodermia ietiosiforme congénita, se han

obteniendo buenos resultados con estos tratamientos, careciendo de explicación según Schultz y Schubert. En resumen, se podrá pensar en el empleo de la vitamina H en enfermedades basadas en el estado seboreico, como eritrodermia, dermatitis seboreica localizada, psoriasis y piodermias, pareciendo prometer éxito también en la alopecia areata y en el eccema alérgico (Schultz).

Estado natural.

En el presente cuadro, tomado de Stepp, Kühnau y Schroeder, se indican las unidades rata de vitamina H que corresponden a cien gramos de producto:

Hígado bovino.....	1000
Riñones de ídem.....	1000
Leche.....	25 a 100
Salvado de arroz.....	1,200
Patatas.....	160 a 250

Plátano.....120

Levadura seca.....200 a 250

Santos Ruiz, indica las siguientes dosis-rata diarias en gramos de los productos que se citan:

Higado.....0,5

Rinon.....0,5

Levadura.....2 a 2,5

Leche de vaca, invierno...20

Leche de vaca, verano..... 5 a 10

Leche de mujer, invierno.20

Leche de mujer, verano...20

Harina de patata..... 2 a 3

Caseina..... 2,3

Cerebro..... 3

Plátano..... 4 a 5

Músculo...	>5
Timo.....	>5
Bazo.....	>5
Piel (en polvo).....	>5
Harina de trigo.....	>5
Atroz.....	>5
Harina de maíz.....	>5

Especialidades.

No se encuentra en el mercado ningún preparado farmacéutico, no obstante, existen las especialidades "Humina", de la Humina-Chemie, para su utilización en forma intravenosa y parenteral, ricos en esta vitamina, las que no han sido introducidas en nuestra patria. El "Murnil", contiene también como principio activo la vitamina H -I gramo de polvo igual a 10 unidades perorales-, es un preparado para veterinaria, no registrado en España. También la contienen los preparados de hígado y levadura.

Observaciones.

Milbradt, no admite la opinion de Gyorgy, que establece una semejanza entre la avitaminosis H de la rata y el estado seborreico del hombre, considerando a ambos sindromes como diferentes.

Lease y Parsons hacen observar la semejanza con que se presenta en la gallina las avitaminosis H y P, sus sintomas, solamente diferenciables por la terapeutica empleada.

Ya hemos anotado en la vitamina B₆, el hecho de que aquella y esta avitaminosis pueden prestarse a confusión respecto a los sindromes que se puedan producir en las ratas afectas de dermatitis.

Es un hecho innegable que las primeras ideas de Gyorgy acerca de la relación entre esta vitamina y la dermatitis seborroica no han sido comprobadas de manera definitiva; por otro lado, la aparición de la biotina, nos hace encontrarnos en una fase critica de la vitamina que reseñamos.

Importancia en terapéutica.

Estados seborreicos.

Puesto que es, en terminos generales, en las enfermedades basadas en el estado seborreico, donde hasta la fecha, parece tener importancia terapéutica la vitamina B, consideraremos a continuación que se entiende por seborrea. Esta palabra, se debe a Fuch, que en 1840 la utilizó para denominar al "acne sebácea" de Bielt, llamada por Hayer "flujo sebácea" y por Wilson "esteatorrea". Ahora bien, para Darier, la seborrea no es mas que una de las manifestaciones principales de un estado morboso mas general, que él denomina "querosis", y si advertimos que su etiologia se confunde con la de la querosis, a esta habremos de referirnos. Su etiologia no está aun aclarada, pero parecen intervenir factores endocrinos y digestivos, teniendo mucha menor importancia los trastornos circulatorios reflejos y las irritaciones locales, y en las manifestaciones, Sabouraud, ha demostrado en el producto de la seborrea grasa la presencia de un germen, el "microbacilo de la seborrea", que parece ser mas

una consecuencia, infecciosa, que causa de la seborrea.

Siguiendo ahora las ideas de Jaquet, según el cual estaría intímanamente relacionada con la evolución sexual, nos encontraríamos con que la llamada "vernix caseosa" que presentan ciertos niños al nacer así como el "acne miliar de los recién nacidos" tendría su causa en el brote genital, representando la primera manifestación de la querosis, y la seborrea que no se observa antes de la pubertad, en la iniciación de la sexualidad.

Y llegamos a la indicación terapéutica más importante que György señala a esta vitamina, el estado seborreico de los niños de pecho hasta los tres meses, en sus manifestaciones de dermatitis seborreica y eritematosa y la generalización de esta última, la eritrodermia desamativa de Leiner. Partiendo del intertrigo y sobre todo de la dermatitis glútea primitiva bajo la forma de vesículas redondeadas y pequeños nodulos, es decir, la descrita por Brocq con el nombre de "dermatitis pápulo-vesicular", de la que puede derivar por erosión, la denominada

"dermatitis pésterosiva", podemos llegar a una forma de dermatitis con tendencia evidente a la descamación, así como con depósitos seborreicos acumulados principalmente en la cabeza, proceso designado, generalmente, con la denominación de "seborrea seca", habiendo recibido la de dermatitis seborreica en atención a su semejanza con el estado seborreico del adulto. Puede esta dermatitis no pasar de este estadio, y puede también progresar la inflamación entonces invadiendo amplias zonas del tronco y de las extremidades y presentando un enrojecimiento escamoso de contornos bien delimitados, cuadro clínico conocido por "eritrodermia", cuyo tipo más completo es la "eritrodermia descamativa", siendo su cuadro patológico descrito por Leiner, el que sin resolver el problema etiológico sospecha se trata de un eritema autotóxico, limitada a los tres primeros meses de la vida por lo que es considerada como típica "dermatosis del primer trimestre"; es interesante hacer constar que algunas veces la proporción de hemoglobina experimenta una disminución considerable (Moro).

Todas estas afecciones y las citadas en el apartado correspondiente que posean una base seboreica, no tienen, en la actualidad, otro tratamiento que el local, ajenas del dietetico, razón por la que la posibilidad de encontrar un medicamento que resultara eficaz, cual parece ser la vitamina H, evitando las recidivas, sería de gran utilidad, sin embargo, aun nos falta experiencia sobre el citado factor y desconocemos la etiología de la mayoría de estas dermatosis, siendo bien sabido que sin un perfecto conocimiento de la causa mal se podrán combatir sus efectos.

El resto de las enfermedades en que, segun sus autores, ha sido empleada con mas o menos éxito, no creemos merezca por el momento una consideración especial, dada la escasa consistencia de su base científica. Unicamente deseamos insistir en la anemia hipocromica que se observa en algunos casos de eritrodermia desquamativa y en la advertencia consignada en las "Observaciones" de que esta avitaminosis y la producida por la carencia del factor B₆ puedan prestarse a confusión, respecto a los síndromes

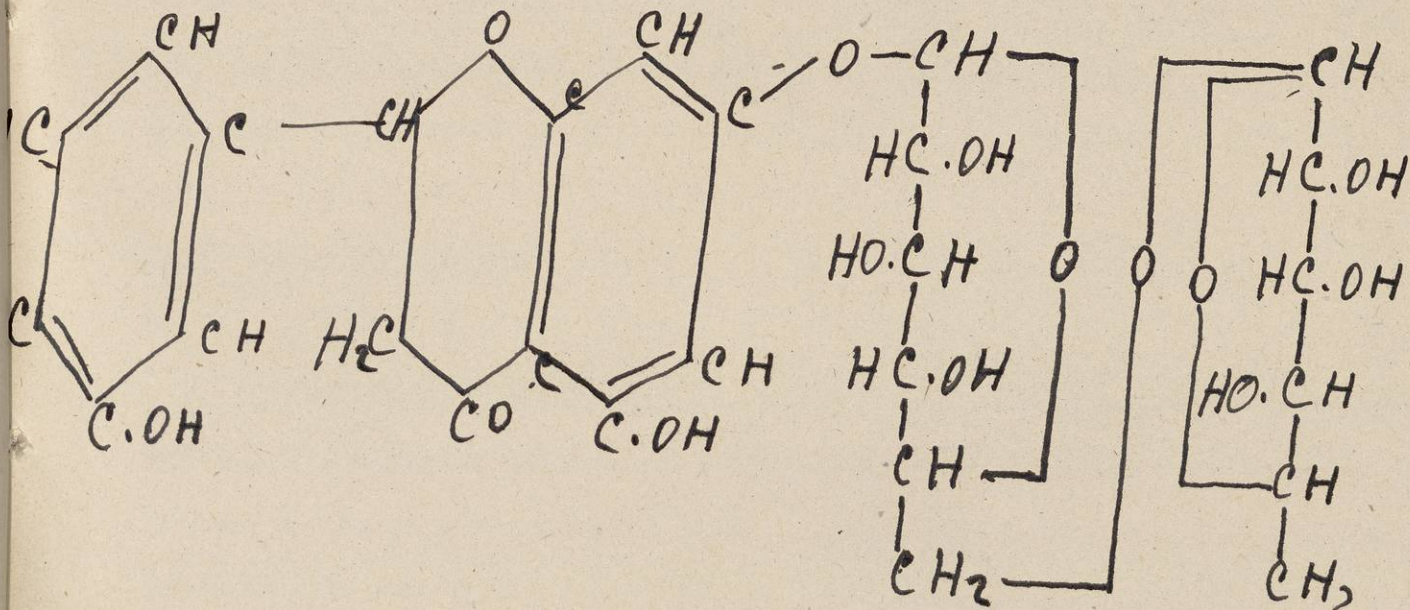
que puedan producir en las ratas afectadas de dermatitis, deduciendo, por analogía y sin la menor base experimental, que si aquel factor es capaz de elevar en ciertas anemias la hemoglobina de la sangre, y encontrándose esta disminuida, según Moro, en la citada eritrodermia, acaso fuera interesante ensayar en esta última afección ambos factores, recordando que también este se encuentra en el hígado en elevada proporción.

Vitamina P

Química.

Partiendo de observaciones biológicas investigadores húngaros lograron obtener en forma cristalina, de pimientos y limones, un factor que denominaron vitamina P, o factor de la permeabilidad. Esta vitamina, aislada por Szent-György, fué designada por él con el nombre de citrina, debido a su procedencia -limón- y color amarillo débil.

Bruckner demostró que esta sustancia no es una especie química, estando formada por la mezcla isomorfa de hesperidina (flavona-glucosido), en su mayor parte, la eriodictina (flavona-glucosido), y, según algunos autores, por pequeñas cantidades de otro glucosido, la quercetina (flavanol). El glucosido hesperidinico (hesperidina), tiene la fórmula desarrollada, según Zemplén:



Biología.

Szent-Gyorgy y colaboradores observaron que en las diátesis hemorrágicas se obtenían mejores resultados que con la administración de vitamina C pura con preparaciones a base de pimientos y de jugo de limón, considerando al principio sinérgico de la vitada vitamina -algunos autores dudan de si la llamada vitamina P es realmente una vitamina genuina- como un factor regulador de la permeabilidad vascular. Para Lotze su acción es debida a una función activadora de la vitamina C.

Searborough cree que su misión es la de proteger la integridad funcional del sistema endotelial vascular, garantizando la impermeabilidad normal de la pared vascular, puesto que esta avitaminosis se manifiesta en forma de una disminución de la resistencia capilar, aumentando la permeabilidad para la albúmina, llamada por Eppinger-Kaunitz "inflamación serosa". Según Zacho, en este efecto impermeabilizador, mejorando el nivel de eliminación renal para la vitamina C, e influenciando así el

el aprovechamiento de esta vitamina, reside su acción sinérgica. La citrina se presenta en el organismo en forma de combinación proteínicas (Róbeznieks).

Segun Szent-György, la necesidad diaria de vitamina P para el hombre es de 30 miligramos de citrina. Parece ser que no se acumula en el organismo, eliminandose la mayor parte por via renal y el resto por la biliar e intestinal (Huszak).

Indicaciones terapéuticas.

En la púrpura vascular (Armentano, Benzáth, Béres, Ruzsnyák, Szent-György), no trombopénica, normaliza, en un plazo de diez a veinte dias, a dosis de treinta miligramos diarios, por via intravenosa, la resistencia capilar, beneficiandose tambien de este tratamiento la nefritis, peritonitis, pleuresía, endocarditis, empiema, mixedema y poliartritis, enfermedades, en las que, como es sabido, la permeabilidad capilar está aumentada. Lajos ha obtenido en cinco casos de nefritis hemorrágica

resultados favorables. La citrina aumenta también la resistencia capilar en el escorbuto (Zaehle), echibiendo las hemorragias intestinales, fenomenos que fué también observado por el autor en las colitis ulcerosas. En casos afectados por la púrpura de Schülein y Henoch, Jersild, observó curaciones que no se habían logrado con la vitamina C. También ha dado resultado en las hemorragias pulmonares (Jersild). Hemorragias nefriticas y hematurias causadas por tumores y lesiones traumaticas fueron cortadas con la vitamina P por Raunert, que, así mismo la ha empleado en hemorragias gastricas. En cambio, Ginsing, fracasó con su empleo en nefritis hemorragicas.

Estado natural.

Las fuentes naturales de citrina son escasas y reducidas hasta la fecha al reino vegetal. Dentro de la familia de las Aurantiaceas, es el fruto del "Citrus limonum", su pericarpio principalmente, el que la contiene en mayor proporción, sigue despues el "Citrus medica"

y por ultimo el "Citrus vulgaris" y "Citrus aurantium". La familia de las Solanaceas tambien tiene especies que la contienen, pertenecientes al genero "Capsicum", entre las que se encuentran el vulgarmente llamado pimiento morrón.

Especialidades.

Preseñiendo de algunas especialidades como el "Priovit" Bayer que la contienen en union de las vitaminas B, B₁ y C, bajo la forma farmacéutica de grageas, o del "Frustamin" (Noramarkwerke) -ácido ascórbico mas vitamina P-, en Europa, hasta la fecha, no se encuentra mas que la "Citrima" Bayer, en grageas conteniendo veinticinco miligramos, y ampollas de tres centímetros cubicos que contienen 75 miligramos, para aplicación intravenosa; aun no introducida en España.

Observaciones.

Ya hemos advertido que algunos autores dudan si realmente se trata de una verdadera vitamina, por otro lado, Searborough y Stewart recomiendan la hesperidina por via oral.

Importancia en terapéutica.

Diátesis hemorrágicas.

Ha sido considerada la vitamina P como un factor regulador de la permeabilidad vascular, apreciándose las ventajas que su empleo reporta en las diátesis hemorrágicas, superiores al uso de la vitamina C utilizada sola, por cuya razón englobaremos estos trastornos bajo el nombre indicado en el epígrafe. Teniendo en cuenta que la naturaleza de las distintas diátesis hemorrágicas no obedece a una causa semejante, pues, si bien el factor patogénico general responde a la perturbación de uno de los tres que hacen imposible, en condiciones normales, la salida de la sangre de los vasos, cuales son: la sangre, por deficiencia de coagulabilidad o incapacidad para la formación de trombos; modificación de las paredes vasculares, en los que respecta a la elasticidad, grosor, contractilidad, etc.; y por último a la presión sanguínea.

Tendremos, por tanto, que aunque en la practica lo frecuente es el predominio de una de estas formas sobre las demas, no soliendo encontrarse formas puras, podemos sistematizarlas en hemticas, vasculares e hidrostáticas, siendo las que a nosotros nos interesan por el momento las vasculares, donde se encuentran el grupo escorbutico de Barlow y el de Schönlein-Henoch. En el primero tenemos ademas del escorbuto propiamente dicho -en el que se aprecia una diátesis hemorragica angiopatica, por fragilidad vascular aumentada-, en el que ya hemos visto esté señalada por Kasho el aumento de la resistencia capilar con el empleo de la citrina, la llamada enfermedad de Möller-Barlow -escorbuto infantil-, observada en las primeras epocas de la vida, en la que tambien se producen las hemorragias gracias a una alteracion vascular capilar, y en la que por ser debida a las mismas causas que el escorbuto creemos se encontrará indicada en ella la vitamina P, no obstante, no citaria concretamente la literatura consultada. El segundo, conocido tambien por

"toxicosis capilar hemorrágica", y cuyas manifestaciones, púrpura cutánea, hematurias, deposiciones sanguinolentas, etc., parecen ser producidas por una permeabilidad acentuada de las paredes vasculares; ya hemos anotado como Jersild logró curaciones de la púrpura de Schönlein-Henoch con vitamina P, las que previamente tratadas con la C solamente no habían cedido, si bien, no debe olvidarse que el curso de esta afección es relativamente benigno y aunque puede durar hasta meses lo corriente es que ceda por si sola en algunas semanas; hasta la fecha el tratamiento que se hacía era a base de sales de calcio y vitamina C principalmente.

La normalización de la resistencia capilar, en la púrpura vascular no trombopénica, ya citada, parece ser el resultado mas claro de la actuación de esta vitamina, no obstante, hasta la fecha, desde el punto de vista terapéutico, no se puede afirmar de manera definitiva su acción, ni considerar sus efectos como suficientemente demostrados en lo que atañe a las otras disminuciones de la resistencia capilar citadas.

Bibliografia

Especial.

Vitamina B₆

Chick, Copping.--"Biochem. Journ." 24, 932.--1930.

György.--"Biochem. Journ." 29, 741, 760, 767.--1935.

Birch, György, Harris.--"Biochem. Journ." 29, 2,830.--1935.

Birch, György, Harris.--"Biochem. Journ." 30, 304.--1936.

Lepkowsky, Jukes.--"Journ. Biol. Chem." 115, 557.--1936.

Chick, Maerze, Martin Martin.--"Biochem. Journ." 32, 2,207.--1938.

Foust, Helmer, Lepkowsky, Jukes.--"Journ. Nutr." 16, 197.--1938.

Keresztesy, Stevens.--"Journ. Am. Chem. Soc." 60, 1,267.--1938.

Moll, Schnittspahn.--"Mercks Jahresb." 52, 10.--1938.

Wintrobe, Mitchell, Kolb.--"Journ. Exp. Med." 68, 207.--1938.

Foust, Helmer, Lepkowsky.--"Proc. Soc. Exp. Biol. & Med." 40, 4.--1939.

- Harris, Folkers.--"Journ. Am. Chem. Soc." 61, 1,245.-1939.
- Kuhn y colaboradores.--"Ber. Chem. Ges." 71, 780.-1939.
- Kuhn y colaboradores.--"Naturw." ~~XXX~~ 27, 469.-1939.
- Spies, Bean, Ashe.--"South. med. Journ." 32, 672.-1939.
- Spies, Bean, Ashe.--"Journ. Am. Med. Ass." 112, 2,414.-1939.
- Wintrobe, Mitchell, Kolb.--"Ann. Int. med." 12, 1,830.-1939.
- Saudi, Uama, Antopol.--"Journ. Biol. Chem." 135, 371.-1940.
- Smith, Martin.--"Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med." 43, 660.-1940.
- Chick, El Sadr, Worden.--"Biochem. Journ." 34, 595.-1940.
- Antopol, Schotland.--"Journ. Am. Med. Ass." 114, 1,058.-1940.
- Vivanco.--"Rev. Clín. Esp." 2, 564.-1941.

Vitamin H

- György, Pfaundler, Schlossmann.--"Handb. Kinderheilk." 10, 45.--1935.
- Fiakelstein, Pfaundler, Schlossmann.--"Handb. Kinderheilk." 10, 464.--1935.
- Gorter.--"Vitamins." 5, 1.--1936.
- Goodman, Burr.--"Arch. Pediatr." 53, 790.--1936.
- Bocher.--"Journ. Biol. Chem." 119, 223.--1937.
- Schmid.--"Arch. Dermat." 175, 344.--1937.
- Snell, Eakin, Williams.--"Journ. Am. Chem. Soc." 62, 175.--1940.
- Eakin, Mac Kinley, Williams.--"Science." 92, 224.--1940.
- Eakin, Snell, Williams.--"Journ. Biol. Chem." 136, 801.--1940.
- György, Rose, Hofman, Melville, Du Vigneaud.--"Science." 92, 609.--1940.
- Porter, Pelczar.--"Science." 91, 576.--1940.
- Du Vigneaud, Hofmann, Melville, György.--"Journ. Biol. Chem." 140, 643. 1941
- Du Vigneaud, Hofmann, Melville, Rachele.--"Journ. Biol. Chem." 140, 763. 1941

Brown, Du Vigneaud.--"Journ. Biol. Chem." 141, 85.--1941.

Hofmann, Melville, Du Vigneaud.--"Journ. Biol. Chem." 141, 207.--1941.

Vitamina P.

- Armentano, Bentsáth, Béres, Ruzsnyak, Szent-György.--"Deut. med. Wschr."
62, 1,325.--1936.
- Bentsáth, Ruzsnyak, Szent-György.--"Nature". 138, 798.--1936.
- Bruckner, Szent-György.--"Nature". 138, 1,057.--1936.
- Ruzsnyak, Szent-György.--"Nature". 138, 27.--1936.
- Bentsáth, Ruzsnyak, Szent-György.--"Nature", 139, 526.--1937.
- Lilva.--"Biochem. Journ." 31,951.--1937.
- Scarborough, Stewart.--"Lancet." 2, 610.--1938.
- Szent-György.--"Zeit. physiol. chem." 255, 126.--1938.
- Ginsing.--"Ugeske. Med." 117,--1939.
- Lachó.--"Acta path. Scand." 16, 144.--1939.
- Jersild.--"Lancet." 1, 632.--1939.
- Kugelmass.--"Journ. Am. Med. Ass." 115, 519.--1940.

General.

A. Santos Ruiz.-"Vitaminas". SAEETA. Madrid. 1941.

Miguel Ortega.- "Vitaminas como biocatalizadores". "Revista de Occidente."
Madrid. 1939.

B. Lorenzo Velázquez.-"Farmacología y terapéutica de las vitaminas".
Tip. Senen Martin. Avila. 1941

Stepp, Kühnau, Schroeder.-"Die Vitamine und Ihre klinische Anwendung".
Ferdinand Enke. Stuttgart. 1939. 4ª edición.

