

comprobación necrópsica; los resultados en ambos han sido similares. El análisis de las curvas de presión intraventriculares derechas muestra: 1.^o una elevación sistólica moderada; 2.^o una caída escarpada en la fase precoz de la diástole; 3.^o un ascenso rápido a continuación, tras la apertura de las válvulas aurículo-ventriculares, y 4.^o un nivel diastólico mantenido alto durante todo el resto de la diástole.

Estos hallazgos se superponen en un todo a los encontrados por COURNAND y su equipo (1946) en la pericarditis constrictiva, confirmados más tarde por la mayoría de autores (HANZEN y cols., 1949; LAGERLOFF y WERKO, 1950) y considerados, en principio, como específicos de dicho proceso.

Sin embargo, HETZEL y WOOD (1953) en un caso de amiloidosis primaria, BURWELL (1954) en un caso de fibrosis miocárdica por coronario-esclerosis, y LYONS y cols. (1955) en un caso de tórax excavado con insuficiencia cardíaca, encontraron curvas idénticas a las descritas por COURNAND y cols. por primera vez.

De ello se puede deducir que dichas curvas no son específicas de la pericarditis constrictivas, sino de una forma de ser hemodinámica del corazón insuficiente, forma que corresponde a una relajación isométrica muy pronunciada y brusca. Esta forma constantemente se realiza en la pericarditis constrictiva, pero también, aunque con frecuencia infinitamente menor, en otros procesos no pericárdicos siempre que oca-

sionen, por una u otra razón, ese tipo de relajación tan pronunciada.

De los estudios minuciosos de BALCHUM y colaboradores se desprende que nada de extraño tiene la semejanza clínica que la M. I. A. I. y la pericarditis puedan presentar, y que el estudio hemodinámico no ofrece garantías en vista a un diagnóstico diferencial, como los citados autores concluyen.

RESUMEN.

Tras perfilar la situación nosológica de la M. I. A. I. se presenta un caso clínico, anatómico e histológico, típico de la enfermedad. Después se realizan una serie de comentarios sobre la frecuencia, la anatomía patológica, la evolución y la fisiopatología de la misma.

BIBLIOGRAFIA

- BALCHUN, O. J., MCCORD, M. y BLOUNT, S. G.—Am. Heart J., 52, 3; 1956.
 BERHEIM, M., GRAVIER, F., PERRIN, A., GERMAIN, J. y VERNAY, R.—Pédiatrie, 11, 1; 1956.
 BICKEL, G. y FABRE, J.—Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Coeur. Fasc. 11.018. Paris.
 CLERC, M. A. y MACREZ, C.—Pathologie Médicale du Coeur et des vaisseaux. Vol. 1. Edit. Masson. Paris, 1955.
 COURNAND, A., LEQUIME, J. y REGNIERS, P.—L'insuffisance cardiaque chronique. Etudes physiopathologiques. Edit. Masson. Paris, 1953.
 FABER, V. y FISCHER, S.—Acta Med. Scand., 154, 2; 1956.
 FRIEDBERG, CH. K.—Enfermedades del corazón. Edit. Interamericana. México, 1951.
 FROMENT, R. y PERRIN, A.—28.º Congrès Français de Médecine. Comun. 80-82. Bruselas, 1951.
 GORE, I. y SAPHIR, O.—Am. Heart J., 34, 5; 1947.
 JAFFE, R.—Cardiología, 10; 1946.
 LUND, J. y HULQUIST, G. T.—Am. Heart J., 38, 1; 1949.
 SAPHIR, O.—Am. Heart J., 24, 2; 1942.

REVISIONES TERAPEUTICAS

FARMACOLOGIA Y PAPEL TERAPEUTICO DE UN NUEVO BIOCATALIZADOR

El ácido pangámico o vitamina B₁₅.

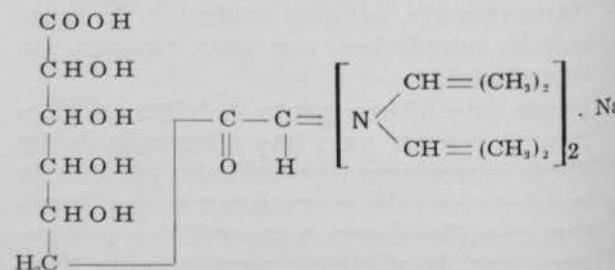
R. CABRERA MILLET.

GENERALIDADES.

La vitamina B₁₅ fué descubierta por ERNST T. KREBS (1938) en la semilla del albaricoque; más tarde se encontró también en el salvado del arroz, la levadura de cerveza y el hígado de varios animales. Los datos de que disponemos en la actualidad sugieren que abunda en las sustancias ricas en complejo B. Su síntesis se ha logrado hace poco, y por ello cabe esperar que pronto sea un arma más a disposición del clínico. Parece tener importancia en el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares, reumáticas, el alcoholismo y la cirrosis hepática.

PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS.

La vitamina B₁₅ o ácido pangámico tiene un peso molecular de 281; su fórmula empírica es C₁₀H₁₈O₂N y la fórmula desarrollada de su sal sódica es:



Químicamente es un aminoderivado del ácido glucurónico. Funde entre 160° y 170° con descomposición. Se disuelve en agua en proporción máxima de 70 gr. para 100 c. c., y mucho menos en etanol (6 gramos para 100 c. c.). Su identificación química puede llevarse a cabo con el método de KJENDAHL-GUNNING,

que demuestra entre 6,05 y 6,5 por 100 de nitrógeno. El peso molecular de la sal sódica es de 458.

El ácido pangámico y su sal sódica son sustancias pulverulentas, inodoras, blancas e insolubles en éter y cloroformo. Permanecen estables a 70° C durante treinta minutos, tanto en forma sólida como en solución.

El ácido pangámico puede extraerse de algunos vegetales mediante maceración y después aislarse por precipitación fraccionada, levigación y decantación con agua, seguidas de precipitación final. El producto obtenido se purifica por diálisis, y añadiéndole sodio metálico, se convierte en su sal sódica. El agua excedente es extraída por vacío. La vitamina B₁₅ se conoce hasta ahora en las siguientes formas: ácido pangámico químicamente puro, sal sódica del ácido pangámico o pangamato sódico, cristales de semicarbazina y osazona de la sal sódica.

REQUERIMIENTOS DIARIOS.

Todavía no conocemos con exactitud las necesidades mínimas diarias de ácido pangámico en la nutrición humana; sin embargo, por cálculos de probabilidad basados en la concentración de este biocatalizador en los alimentos que integrarían la dieta ideal y por datos químicos sobre dosificación y requerimientos promedios para mantenimiento de un adulto normal se cree que el ser humano necesita aproximadamente 2 mgr. diarios. Si no existe carencia de vitamina B₁₅ el exceso administrado se elimina por la orina, heces y sudor; pero no se sabe todavía cuál es la distribución porcentual en estos excretas. Se cree actualmente que el exceso de ácido pangámico y su sal sódica se eliminan sin ninguna modificación química.

TOXICIDAD.

Como todos los elementos vitamínicos hidrosolubles, la vitamina B₁₅ carece completamente de toxicidad para los fines prácticos. Su LD₅₀ (dosis letal para el 50 por 100 de los animales), determinada según el método de MILLER y TAINTER, es de 14.700 (más, menos) 650 mg./kg., utilizando la vía peritoneal en el ratón. Esta cantidad es casi 100.000 veces mayor que la dosis terapéutica intramuscular máxima para el hombre.

Se han llevado a cabo otros estudios para conocer la toxicidad inmediata o tardía de la vitamina B₁₅ en el cobayo, el hamster, el conejo, el pollo, el pavo y el perro, por las vías bucal, subcutánea, intramuscular, venosa, pulmonar (aerosol) y tópica. Ninguno de estos estudios puso de manifiesto que el producto causara síntomas de toxicidad aguda o crónica.

En más de 90.000 inyecciones intramusculares, cuyas dosis variaron entre 2,5 y 10 mgr., no se observaron síntomas atribuibles a toxicidad del fármaco. Por otra parte, cantidades tan grandes como 100 mgr. por kilo de peso dadas diariamente al hombre durante períodos de tiempo variables fueron también completamente atóxicas.

Después de inyectar ácido pangámico o su sal sódica por vía intravenosa algunos enfermos tuvieron enrojecimiento transitorio de la piel, semejante al que se observa durante la administración intravenosa de niacina.

PAPEL FISIOLÓGICO.

Casi todas las vitaminas hidrosolubles están relacionadas con los fenómenos de óxidorreducción celular e intervienen en la capacidad funcional de los grupos prostéticos de los enzimas respiratorios. Por ello se estudió en el laboratorio y la clínica en qué medida el ácido pangámico (vitamina B₁₅) facilitaría la respiración celular.

Algunos experimentos realizados sobre cultivos de la aurícula de conejo demostraron que el ácido pangámico puede compensar la anoxia anóxica producida en el músculo cardíaco restringiendo la entrada de oxígeno en la cámara de cultivo y también que ayuda a resistir *in vitro* la anoxia histotóxica inducida por adición de ciertas sales de ácido cianídrico o las preparaciones de corazón. Con 2×10^{-4} M de cianuro *in vitro* la aurícula de conejo late con menor frecuencia y amplitud, siendo la velocidad con que decrecen la frecuencia del sístole y el volumen sistólico uniformemente retardadas. Sin embargo, añadiendo ácido pangámico o su sal sódica al líquido en que está perfundido el corazón se consigue prolongar la actividad del músculo cardíaco durante un tiempo tres meses mayor.

TRANSMETILACIÓN Y VITAMINA B₁₅.

CONNOR y CHAIKOFF comprobaron en 1938 que algunos trastornos importantes en el metabolismo de las grasas pueden producir cirrosis hepática en el perro. Hoy conocemos mejor el papel de la colina en los procesos de transmetilación (ceder o transferir grupos metilo) y el valor de esta sustancia y lipotrópicos similares en las funciones hepáticas. Los compuestos transmetilantes contribuyen a mantener normal el metabolismo hepático de las grasas y proporcionan los medios para su movilización, transporte y utilización. En condiciones normales la colina se oxida en el hígado convirtiéndose en betaina, que es una trimetilglicina o ácido trimetilaminoacético resultante de la metilación del aminoácido glicina. Las glicinas metiladas desempeñan un papel importantísimo. Todo el metabolismo muscular (corazón, fibra lisa y esquelético) depende de la eficacia con que se lleve a cabo la cesión de metilos. La conducción de los estímulos a través de las fibras del sistema nervioso también está muy relacionada con dicha transmetilación, así como la permeabilidad de la membrana, factor decisivo en el equilibrio, asimilación y excreción del agua.

Todos estos fenómenos bioquímicos tienen un denominador común: la creatina, sustancia sintetizada en el organismo por metilación del ácido guanidinacético o glucociamina que adquiere sus grupos metilo del aminoácido metionina y es ulteriormente convertida en ácido metilguanidinacético o creatina. Por fosforilación la creatina se convierte en fosfocreatina, compuesto altamente energético, el cual, al descomponerse por hidrólisis, libera la energía necesaria para la contracción muscular, el tono del músculo y la permeabilidad de la membrana.

Una vez desmetilada la metionina en la metilación de la glucociamina, la metionina reducida (homocistina) recibe un grupo metilo, lábil, convirtiéndose de nuevo en metionina apta para el proceso de transmetilación y cede su grupo metilo a la glucociamina que por metilación se convierte en creatina. Como puede verse, hay en todo este proceso transferencia y acepción sucesivas de metilos lábiles que

constituyen lo que se ha dado en llamar *transmetilación*.

El organismo requiere un reemplazamiento cotidiano de los metilos lábiles de la dieta porque parte de ellos se pierde con la creatina, que se elimina diariamente por la orina y otras excreciones. Los metilos lábiles son proporcionados por los factores lipotrópicos colina, betaina y metionina.

La carencia de metilos lábiles en la dieta produce necrosis hemorrágica aguda en el riñón de la rata y otros animales; pero la degeneración hemorrágica puede impedirse añadiendo a los alimentos betaina. FOUTS produjo cirrosis hepática grasa en el perro provocando carencia de metilos lábiles. SCHAEFFER provocó también cirrosis hepática a un grupo de perros alimentados con dieta carente en metilos lábiles. BEST demostró que, añadiendo metilos lábiles a los alimentos, podía impedirse la aparición de cirrosis hepática grasa en la rata, a la que se daba diariamente agua con 15 por 100 de alcohol. Por último, SEBRELL y HARRIS afirmaron que "las lesiones anatomo-patológicas observadas en la cirrosis hepática de etiología alcohólica y en la que se produce experimentalmente por falta de metilos lábiles en la dieta son esencialmente las mismas".

El ácido pangámico o vitamina B_{15} contiene, en su molécula, más de cuatro veces tanto metilos lábiles como se encuentran en cualquier otro compuesto de la naturaleza, y es la sustancia metilante más poderosa descubierta hasta el presente. Como los metilos lábiles de la vitamina B_{15} fomentan síntesis de creatina con facilidad sin precedente, es natural que el ácido pangámico mejore la fisiología muscular y nerviosa. Todos los fenómenos objetivos y subjetivos que se observan al administrar ácido pangámico (mayor eficacia de la fibra muscular esquelética y del músculo cardíaco, aumento de la eliminación de agua donde hubiese retención de ella, sensación de bienestar, mayor aptitud mental y sensación de que ha subido ligeramente la temperatura del organismo), pueden explicarse posiblemente por aumento del consumo de oxígeno y el metabolismo en general.

APLICACIONES CLÍNICAS.

Los datos obtenidos en el laboratorio hicieron pensar que la vitamina B_{15} facilitaría la acepción de oxígeno por la célula y que intervendría de algún modo, todavía no conocido, en el mecanismo de la cadena de enzimas respiratorias. Esta hipótesis de trabajo tiene interés porque la oxidación celular es una premisa de hechos fisiológicos muy diversos. Dado el estado actual de nuestros conocimientos sobre ácido pangámico, es necesario interpretar los resultados clínicos obtenidos con cautela. En esto, como en todo, el paso del tiempo irá sedimentando las ideas y las experiencias.

VITAMINA B_{15} EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS.

KREBS SR., KREBS JR., BEARD, MALIN, HARRIS y BARTLETT han afirmado que "la acción de la sal sódica del ácido pangámico en las enfermedades reumáticas es, aproximadamente, doble de la descrita para la hormona adrenocorticotrópica y la cortisona; sin embargo, la rapidez con que ocurre la respuesta terapéutica es menos espectacular". Como en todos los tratamientos en los que se intenta modificar la situación metabólica a través de medios nu-

tritivos (en este caso ácido pangámico), la rapidez de la respuesta clínica es mucho más lenta que cuando se administran fármacos.

La mejoría observada después de dar vitamina B_{15} es más estable que la que puede obtenerse con cortisona y ACTH. Además, las recidivas reaccionan favorablemente a la administración de algunas dosis por las vías parenteral o digestiva. Los autores mencionados creen que la acción de la vitamina B_{15} en las enfermedades reumáticas es cualitativamente comparable a la de las hormonas antirreumáticas; pero cuantitativamente mayor.

VITAMINA B_{15} EN ALGUNAS ENFERMEDADES CARDIO-VASCULARES.

No sólo el ácido pangámico tiene importancia para contribuir a la integridad del aparato cardiovascular; recuérdese que otros biocatalizadores del complejo B desempeñan papel importante en la fisiología del miocardio. Es bien conocida la cardiopatía del beri-beri que se observa en el 30 por 100 de los casos de avitaminosis tiámica. La tiamina es el grupo prostético de uno enzima respiratorio (cocarboxilasa) y su carencia produce acumulación de ácidos láctico y pirúvico en el organismo. La niacina es el grupo prostético del enzima respiratorio coenzima I y la riboflavina del fermento respiratorio de WARBURG. Por otra parte, el ácido ascórbico forma parte de otro sistema enzimático respiratorio indispensable.

Todavía no se conoce el papel de la vitamina B_{15} en el sistema de los mecanismos enzimáticos respiratorios. Hasta ahora únicamente se ha puesto en claro un dato negativo: que la vitamina B_{15} no puede reemplazar a la tiamina en la cardiopatía del beri-beri.

Las dosis masivas de ácido pangámico no modifican la presión sanguínea ni el electrocardiograma del animal intacto y normal.

Sus acciones terapéuticas más destacadas parecen ser dos grandes síndromes de insuficiencia coronaria: la angina de pecho y el infarto de miocardio. La administración de ácido pangámico por las vías bucal, muscular o venosa, va seguida de desaparición del dolor precordial, disminución o desaparición de la disnea, la cianosis y aumento de la capacidad para el esfuerzo, según PETTIGREW. Sin embargo, los resultados no son espectaculares y la escasez del número de enfermos tratados hasta el presente da a estas afirmaciones un valor más anecdótico que demostrativo. Para KREBS y colaboradores, "la experiencia adquirida con ácido pangámico en las cardiopatías de origen coronario", les ha llevado a concluir que "este biocatalizador está destinado a convertirse en un factor importante en el tratamiento de tales enfermos".

VITAMINA B_{15} EN EL ALCOHOLISMO AGUDO Y CRÓNICO.

Los órganos vitales más afectados por el alcoholismo son el hígado y el sistema nervioso central. En el metabolismo de ambos son indispensables los metilos lábiles para mantener íntegras sus funciones. Las glicinas metiladas como la betaina y el ácido pangámico son un reservorio fisiológico de tales metilos lábiles, y de ahí su importancia en esta faceta terapéutica.

El alcoholismo puede tratarse en la actualidad

de dos modos diferentes: 1) la *cura de aversión* realizada con tiuramdisulfuro de tetraetilo (antabuse), y 2) la *cura de metabolización*, que puede llevarse a cabo con ácido pangámico o vitamina B₁₅.

La cura de aversión es un peligro potencial, aunque se administre bajo supervisión competente, porque interrumpe parcialmente importantes procesos en el metabolismo del alcohol (bloqueando la aldehidooxidasa), y así causa acumulación de acetaldehído en la sangre y los tejidos. Tiene importancia la hipótesis de EDWARDS, según la cual el tiuramdisulfuro de tetraetilo es escindido en el organismo liberando los grupos cianuro contenidos en el núcleo tiurón. Dichos grupos cianuro son para EDWARDS los bloqueadores enzimáticos causantes de la acetaldehidemia; pero también serían tóxicos por sí mismos. Se ha demostrado que los homogeneizados del hígado de rata que se encuentran bajo la acción del tiuramdisulfuro de tetraetilo tienen 700 por 100 menos poder acceptor de oxígeno que los testigos. En todo caso, el tiuramdisulfuro de tetraetilo representa una agresión al sistema, grave o leve, según los casos y las dosis.

La cura de metabolización con ácido pangámico no interrumpe el metabolismo del alcohol, sino que lo fomenta, previniendo al mismo tiempo la acumulación de acetaldehído y otros metabolitos.

BATTELLI y STERN demostraron hace muchos años (1909) que el hígado oxida el alcohol y, recientemente, DEWAN probó que el tejido cerebral puede también, aunque en menor grado, realizar dicha oxidación, siendo el producto terminal en ambos casos el ácido acético. La complicación más precoz y clásica del alcoholismo es lo que se ha llamado con evidente imprecisión "insuficiencia hepática" y también "la pequeña cirrosis hepática inicial de los alcohólicos". Tal situación presupone un reemplazamiento progresivo del parénquima hepático funcionante por tejido fibroso, creándose así un círculo vicioso, ya que el efecto hepatotóxico del alcohol es aumentado al disminuir la cantidad de parénquima que da cuenta de más del 80 por 100 del alcohol ingerido. La "insuficiencia hepática progresiva del alcohólico" se asocia con insuficiencia de las funciones integradoras del sistema nervioso central, y ambas, sumadas, forman los grandes cuadros que suelen verse en la fase terminal del alcohólico.

El ácido pangámico actúa en el alcoholismo por sus dos propiedades principales:

1) Aumento de la acepción de oxígeno en los tejidos.

2) Acción transmetilante.

El metabolismo del alcohol requiere oxidación rápida para que se convierta en acetaldehído y, finalmente, anhídrido carbónico y agua. Los biocatalizadores que aumentan la oxidación interna en general facilitarán en particular la del alcohol, que así desaparece de los tejidos. En el alcoholismo agudo suele obtenerse remisión de la sintomatología una hora o menos después de administrar una dosis masiva de ácido pangámico por su poder oxidante enérgico. En el alcoholismo crónico las dosis pequeñas reiteradas se oponen por la acción transmetilante ya descrita a la degeneración fibrosa del parénquima hepático y los procesos degenerativos que ocurren en el sistema nervioso central, a condición de no comenzar el tratamiento demasiado tarde. En todo caso no debe olvidarse que el alcohólico suele ser un individuo con problemas emocionales, espiritualmente débil y, por tanto, tributario de tratamiento psiquiátrico.

ACCIONES GENERALES.

El ácido pangámico produce sensación de bienestar, aumenta el apetito y mejora la agudeza mental. Bajo su administración disminuyen o desaparecen los dolores musculares y articulares, así como las neuralgias. Como cabía esperar de un fármaco que mejora la utilización del oxígeno, aumenta la tolerancia a las temperaturas bajas y las atmósferas enrarecidas. Contribuye a normalizar el índice sanguíneo de albúminas y globulinas, lo que tiene como consecuencia una normalización progresiva de la velocidad de sedimentación.

La edición de 1950 del "Manual Merck" define los llamados "estados tóxicos" por la prensa anglosajona, diciendo que son "estados clínicos que ceden al administrar cortisona". Todavía después de dicha aclaración el término sigue siendo muy poco explícito. Ciertos metabolitos normales como los ácidos láctico, úrico, pirúvico y carbónico, pueden producir sensaciones imprecisas si alcanzan concentraciones anormalmente altas en los tejidos. Los clásicos franceses solían referirse a un síndrome semejante que era consecuencia de la absorción de mínimas cantidades de indol, fenol, cresol y escatol, las cuales, según ellos, producirían la llamada autointoxicación intestinal. Más amplio, el concepto anglosajón incluye también situaciones en las que existen en los tejidos metabolitos normales, pero en concentraciones anormales. No se sabe exactamente por qué, pero tanto la cortisona y derivados como la hormona adrenocorticotrópica mejoran estos llamados "estados tóxicos". La vitamina B₁₅ o ácido pangámico también beneficia estos síndromes todavía mal conocidos, pero su aplicación en tales casos, como la de la cortisona y ACTH, no ha pasado los límites del empirismo y las hipótesis de trabajo.

RESUMEN.

El ácido pangámico es un aminoderivado del ácido glucurónico, al cual se le ha asignado la posición quince en el complejo vitamínico B (vitamina B₁₅). Esta sustancia no es tóxica y actúa facilitando la acepción de oxígeno en presencia de anoxia histiotóxica. Los estudios clínicos han demostrado que este biocatalizador puede desempeñar un interesante papel en ciertas enfermedades reumáticas, cardiovasculares, la cirrosis hepática y el alcoholismo agudo y crónico.

BIBLIOGRAFIA

- JACOBSEN, S.—Brit. J. Addiction, 47, 26, 1950.
- PEARSON, A. W.—J. Applied Nutrition, 3, 209, 1950.
- MARDONES, J.—Ann. N. Y. Sc., 57, 788, 1954.
- RAHN, O.—Growth, 16, 59, 1951.
- HULPIEN, H. R., y cols.—Q. J. Studies on Alcohol, 15, 189, 1954.
- FORTIER, G., y cols.—Med. Aero, 7, 33, 1952.
- CAMPBELL, D.—Modern Nutrition in Health and Disease, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1955.
- DEWAN, J. B.—Q. J. Studies on Alcohol, 4, 357, 1943.
- GRAHAM, W. D.—J. Pharm. Pharmacology, 3, 160, 1951.
- SHADEL, C. A.—Q. J. Studies on Alcohol, 5, 216, 1944.
- CONNOR, C. I., y cols.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 39, 356, 1938.
- LOWRY, J. V., y cols.—Q. J. Studies on Alcohol, 6, 271, 1945.
- DELONG, F. W.—J. Applied Nutrition, 6, 286, 1953.
- FOUTS, P. J.—J. Nutrition, 25, 217, 1943.
- SCHAFFER, A. E., y cols.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 47, 363, 1941.
- CANNON, H. J., y cols.—Biochem. J., 36, 214, 1942.
- SMITH, H. J., y cols.—Q. J. Studies on Alcohol, 12, 381, 1951.
- ENGLE, R. W.—J. Nutrition, 24, 175, 1942.
- FORBES, J. C.—J. Nutrition, 22, 359, 1951.
- KREBS, E. T. SR., y cols.—Int. Rec. Med., 164, 19, 1951.