

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

LA TERAPEUTICA POR LA RUTINA

M. AGUIRRE JACA

Clinica Médica Universitaria. Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

SZENT-GYÖRGYI y colaboradores fueron los primeros en señalar la existencia de la llamada vitamina P o citrina, fundados en sus observaciones de la falta de acción de la vitamina C sobre ciertas manifestaciones del escorbuto que son curadas si en vez de administrar solamente vitamina C sintética se emplean extractos de frutos del género citrus o de la pimienta, lo que les llevó a admitir la existencia en tales productos de una sustancia distinta al ácido ascórbico, a la que llamaron vitamina de la permeabilidad o vitamina P, a la que se achacó la responsabilidad de las manifestaciones purpúreas aparecidas en el escorbuto y en púrpuras idiopáticas o no trombocitopénicas. Estos autores opinaron que la acción de esta vitamina P se ejercería sobre la permeabilidad, por lo cual los trastornos aparecidos por el aumento de la fragilidad vascular serían debidos a la deficiencia en esta vitamina y no a la falta de vitamina C.

El estudio químico de los extractos de vegetales con actividad vitamínica P condujo al aislamiento primeramente de la hesperidina y posteriormente del eriodictiol, ambos glucósidos flavónicos, siendo la vitamina P o citrina una mezcla impura de ambos cuerpos en la que predomina cuantitativamente la hesperidina. HIPBY y MAGER estudian entre 1942 y 1943 los preparados crudos de flavonas, y concluyen que los glucósidos del eriodictiol no fueron la fuente de la actividad de la citrina y tampoco la hesperidina o el eriodictiol puros presentan el efecto específico de la vitamina, aunque sí la tiene una sustancia aislada de la hesperidina de la naranja que fué identificada como hesperidinmetiltalcona. Parece, pues, que los extractos impuros son los que contienen la actividad vitamínica.

La influencia de la vitamina P en el mantenimiento de la resistencia capilar, dudosa para SCARBOROUGH, ha sido investigada experimentalmente por numerosos autores, y entre ellos, ZACHO ha demostrado que la resistencia capilar del cobaya escorbútico puede mantenerse al administrar citrina, creyendo este autor que es indispensable el añadir vitamina C, aunque cree que la alteración de la pared capilar es debida directamente a la falta de vitamina P. A resultados semejantes llegan TODHUNTER y colaboradores, quienes observan una menor tendencia hemorrágica en estos animales cuando se les trata con zumo de limón que cuando se les administra una cantidad equivalente de vitamina C solamente. Por el contrario, otros autores, como DETRICK y colaboradores y McHENRY no observan ventaja ninguna al usar citrina en el escorbuto experimental, concluyendo que la combinación de ácido ascórbico y citrina no produce mejores resultados que la vitamina C sola.

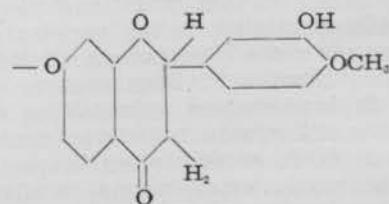
Otros autores señalan que los cobayas sometidos a dietas desprovistas de vitaminas C y P tienen disminución de la resistencia capilar a las cinco-seis

semanas, curando de esta alteración a los diez-a diecisiete días de la administración de citrina en cantidades de 3-4 mgr. diarios. Desde luego, lo que no impide esta vitamina es la presentación de los signos de escorbuto, y, a la inversa, los cobayas que reciben vitamina C, pero no P, no muestran ninguna alteración patológica.

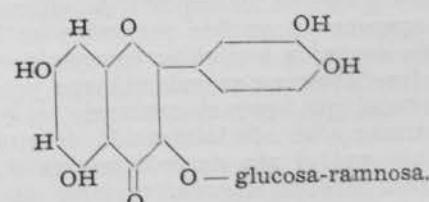
Esta vitamina se ha aplicado a la clínica humana para el tratamiento de diversos tipos de diátesis hemorrágicas, obteniéndose muy buenos resultados en púrpuras vasculares de muy diversos tipos, siendo su acción puramente vascular, ya que en ningún caso se afecta el número de plaquetas o el tiempo de coagulación.

Desde el siglo pasado se conocían muchas flavonas, pero sus propiedades eran poco conocidas hasta los hallazgos de SZENT-GYÖRGYI, y así AKAMATSU, en 1931, observó aumento de la actividad del corazón de la rana con aumento del volumen minuto, tras la administración de flavonas, como la quercitina, quercitrina, miricetina, miricitrina y rutina, cuerpo que ya había sido aislado del trigo saraceno en 1860 por SCHUNCK, sin señalar ninguna actividad fisiológica de tales flavonas. Ya hemos dicho que la hesperidina y el eriodictiol puros son fisiológicamente inertes y el compuesto activo de estos glucósidos flavónicos todavía no ha sido descubierto, y SZENT-GYÖRGYI ya vió que los extractos que contenían estas sustancias y que restablecían la normalidad en los capilares frágiles contenían siempre quercitina, que es una flavona que contiene como azúcar ramnosa. COUCH, estudiando la rutina, vió que era una flavona que contiene dos azúcares: glucosa y ramnosa, y por la similitud con la quercitina pensó que tendría una acción farmacológica similar, lo que fué comprobado en la clínica por GRIFFITH, con lo cual, aunque todavía no ha sido probado, existe la probabilidad de que la sustancia activa de la citrina sea este cuerpo, la rutina.

COUCH, valorando la acción capilar de varias flavonas, observó también la similaridad de la estructura de la hesperidina y de la rutina, que se deduce de la comparación de sus fórmulas estructurales:



Hesperidina.



Rutina.

Los primeros estudios en humanos fueron comenzados en 1942, observándose que la hesperidina disminuye la fragilidad capilar, pero no tiene efecto sobre la permeabilidad, mientras que la rutina afecta tanto a una como a otra. La anormalidad de la pared capilar puede manifestarse por distintas vías, y así puede deberse a que una porción débil de un capilar se rompa, con lo cual asistimos a la consecuente extravasación de células sanguíneas y a la formación de petequias, en cuyo caso estamos en presencia de una fragilidad capilar aumentada, o bien la anomalía se debe al incremento del paso de líquidos desde los capilares a los espacios intercelulares, momento en el que nos encontramos ante una permeabilidad capilar aumentada. Claro es que ambas anomalías capilares pueden coexistir en un mismo individuo y en el mismo momento. El mecanismo de estos disturbios no es aún enteramente conocido, pero, como señalan PECK y COBLEY, varias alteraciones fisiológicas pueden ser la base de tales manifestaciones patológicas, y así puede ser que exista un aumento de hialuronidasa que tienda a liuar el tejido de soporte pericapilar que contiene ácido hialurónico; por otro lado, puede haber algún factor nocivo que dañe al endotelio capilar, con lo cual se produce una inhibición de la producción de la sustancia que actúa de cemento intraendotelial y como una capa protectora del capilar o, finalmente, pueden existir alteraciones en el tejido elástico pericapilar como resultado de lo cual disminuye su efecto de amortiguador hasta tal grado, que la aplicación de una cierta presión puede causar la ruptura del endotelio. De la diversidad de tales factores fisiopatológicos se deduce que un tratamiento puede ser efectivo en un caso de fragilidad capilar aumentada, mientras fracasa en otro individuo, en el que el estado de los capilares es aparentemente similar. Desde luego, es muy probable que uno de los mecanismos etiológicos capaces de producir la fragilidad capilar presente en los casos de púrpuras sea del tipo deficiencia, que durante muchos años fué atribuida a la vitamina C, y desde los estudios de SZENT-GYÖRGYI parece ser más frecuentemente el efecto de la falta de estas sustancias con acción vitamínica P.

Es indudable que un bajo contenido de vitamina C en la sangre origina aumento de la fragilidad capilar en el escorbuto, que responde a la administración de ácido ascórbico, pero mucho más rápida y eficazmente al tratamiento combinado con vitaminas C y P (citrina, hesperidina y rutina), pareciendo, según las últimas investigaciones, que tal aumento de la fragilidad de las paredes capilares puede ser mirada como directamente debida a una deficiencia de vitamina P. SCARBOROUGH describió dos formas de hemorragias subcutáneas como resultado de una deficiencia nutritiva: una causada por la falta de ácido ascórbico, en la que la resistencia capilar puede estar normal o disminuida, pero en la que aparecen grandes extravasaciones sanguíneas en forma de equimosis que envuelven al tejido subcutáneo y a los músculos, y otra originada por la deficiencia del aporte de vitamina P, en las que aparecen pequeñas petequias en la piel y, según este autor, la citrina es incapaz de controlar las grandes hemorragias subcutáneas y la anemia del escorbuto, que, por el contrario, sí responden brillantemente a la administración de vitamina C; pero señala que el uso de la vitamina P sirve en estos casos para, al menos, mejorar la baja resistencia de los capilares.

La fragilidad capilar aumentada no ha sido se-

ñalada en individuos sanos, pero ya CUTTER y MARQUARDT señalan su opinión de que muchas enfermedades, como todas las crónicas, enfermedad reumática, hipertensión, diabetes mellitus y posteriormente otros autores han señalado que otros muchos estados patológicos van acompañados de tal trastorno capilar, como las hemorragias pulmonares, bloqueos cardíacos, lesiones nucleares del VIII par, radioterapia, congelaciones, reacciones tóxicas frente a la sulfodiazina, sales de oro, aspirina, hepatitis epidémica, glomerulonefritis, cirrosis hepática, úlcera gástrica y duodenal, escarlata, diabetes.

Esta fragilidad capilar ha sido valorada usualmente mediante un método de presión capilar, bien sea el de RUMPEL-LEDE, de técnica supradiastólica, o el de GOTHLIN, de técnica infradiastólica, en la actualidad más usado que el de RUMPEL-LEDE, según el cual se dibuja en el lado cubital de la flexura del brazo un círculo de seis centímetros de diámetro, para a continuación colocar el manguiro del esfigmomanómetro en el brazo a 2,5 cm. cuando menos del área circular marcada y mantener por espacio de quince minutos una presión de 50 mm. de mercurio. En el momento de cesar la compresión se cuenta el número de petequias aparecidas dentro del área dibujada. Se considera normal un número inferior a 5, siendo ya anormal más de 8 petequias. La observación debe hacerse siempre con la misma intensidad de luz para no falsear los resultados, y se puede hacer la prueba en los dos brazos y sacar la cifra media.

Sin embargo, estos métodos de medir la fragilidad capilar mediante presiones positivas tiene el inconveniente de que entre determinación y determinación hay que dejar pasar un relativamente largo lapso de tiempo, por lo cual algunos autores creen mejores los métodos fundados en hacer la exploración con presiones negativas, que además parecen ser más específicos en relación a la falta o actividad de la vitamina P. Uno de estos métodos muy conocido es el de BOBERLEY, que usa una ventosa de 2 cm. de diámetro conectada a una aspiradora de vacío y un manómetro de mercurio, que se aplica por espacio de minuto y medio a la región infraclavicular, determinando la presión mínima necesaria para que durante este espacio de tiempo aparezcan una o dos petequias, repitiendo la determinación cuantas veces sea preciso, y con estos métodos es normal el que una presión de succión de 150 mm. de Hg no produzca petequias, es subnormal la presión de 100 a 150 mm. y patológico de 30 a 100 mm.

De todos modos, se usan mucho más los métodos de presión positiva, por no precisar material especial, dar buenos resultados y además se afectan poco con la edad del sujeto, cosa que no pasa en el caso de los métodos de presión negativa, cuyos resultados son considerablemente afectados por la edad del individuo.

Para medir la permeabilidad capilar se usan varios procedimientos, pero el más práctico es el señalado por McMASTER, que es sencillo de realizar y da buenos resultados. Consiste en observar los cambios del flujo linfático mediante la inyección de un colorante vital, el azul V, por vía intradérmica, habiéndose usado por otros autores diferentes colorantes vitales.

Con estas técnicas es fácil conocer bastante satisfactoriamente los casos en que está indicado el tratamiento con las sustancias de acción vitamínica P y seguir durante el mismo la marcha de la alteración capilar. Con ellos medimos la fragilidad,

pero no la permeabilidad capilar, ya que las petequias que observamos no son más que las hemorragias producidas por la rotura de los capilares ante la presión sobre los mismos ejercida.

El mecanismo de acción de estos cuerpos flavónicos es aún desconocido, pero se han emitido diversas hipótesis sobre su mecanismo de acción, y así para unos, como LAVOLLAY, las flavonas actúan por su efecto prolongador de la acción de la adrenalina, con lo cual se conseguiría que ésta tuviese mayor concentración de modo permanente en los líquidos tisulares y actuaría sobre los vasos, pero contra esta idea están las observaciones de que la adrenalina a las pequeñas cantidades en que normalmente la encontramos en sangre no tiene efecto sobre los territorios capilares. Más interés tiene la acción antioxígeno señalada por VALDECASAS, pues se ha visto que un medio con mayor cantidad de oxígeno del habitual produce serios trastornos a los animales, sobre todo originando un aumento de la fragilidad capilar. Por un mecanismo diferente a éste, físico-químico, actuaría gelificando el cemento intercelular, por lo cual impediría las alteraciones del cemento intercelular o de la colágena de los endotelios capilares, a los que conduciría a la impermeabilidad. Finalmente se ha supuesto ejercerían su acción por mecanismo enzimático sobre las proteínas constituyentes de los capilares, tanto de las células como de los elementos intercelulares, y así las flavonas actuarían como cofermentos de un sistema enzimático, creyendo HUSZAK que las sustancias con acción vitamínica P reclaman, para manifestar tal actividad, la presencia de una pequeña cantidad de ácido ascórbico, en defecto de la cual no se puede manifestar su acción, extremo éste comprobado en muchas ocasiones en la clínica humana al observar que el tratamiento por la rutina da muchos mejores resultados si se asocia con la administración de vitamina C.

La rutina, que ya hemos dicho había sido aislada en el pasado siglo, constituyó materia de estudio sólo para los químicos, hasta que COUCH y sus colaboradores, junto con GRIFFITH, presentaron en la reunión de abril de 1946 de la Sociedad Química Americana el resumen de sus trabajos experimentales acerca de esta sustancia que entonces hizo irrupción en la clínica humana, no habiendo cesado desde este momento de aparecer trabajos comunicando los resultados con ella conseguidos en el tratamiento de diversas afecciones que cursan con un aumento de la fragilidad y permeabilidad capilar.

Es una sustancia muy difundida en la naturaleza, siendo especialmente ricas en ella las siguientes plantas: trigo sarraceno, hojas de tabaco, tallos de tomate y ruda.

Esta sustancia, ramnoglucósido de la querцитina, es un cuerpo amarillo, inodoro, insípido, que cristaliza en agujas, de fórmula $C_{21}H_{30}3H_2O$, que desarrollada es como más arriba queda expuesta. Las agujas de rutina se descomponen a 214° C. Es poco soluble en agua fría (0,013 por 100), siéndolo bastante más en la caliente (0,5 por 100), aún más en acetona, metanol y etilacetato, y mucho en piridina, formamida y soluciones alcalinas. Por el contrario, es insoluble en éter, cloroformo, éter de petróleo y benceno. Por hidrólisis con los ácidos diluidos da lugar a la producción de quercitina y glucosa y ramnosa en proporción equimolecular. La luz la ataca, dando lugar a su progresivo oscurecimiento, por lo que debe ser conservada aislada de las radiaciones lumínicas. Es superior a la hespe-

ridina, ya que puede ser purificada por recristalización.

Un aspecto interesante de la rutina es su falta de toxicidad, ya que la droga se ha mostrado incapaz de producir fenómenos tóxicos agudamente ni a la larga, tanto en la experimentación animal como en la clínica humana. En el primer aspecto se han dado dosis brutales (de 25 a 500 mgr. por kilogramo de peso) a los animales, inyectándolo por vía intraperitoneal, subcutánea, intravenosa o administrándolo por vía oral, sin haberse observado trastorno alguno, a pesar de haber administrado el producto durante mucho tiempo. El análisis histológico de los distintos órganos no demuestra alteración patológica alguna, y el ciclo estral de las ratas es completamente normal, así como las crías de tales animales.

En cuanto a la clínica humana, existen muchos individuos tratados con dosis altas, hasta 120 mgr. diarios, durante largos espacios de tiempo, en algunos casos hasta dos años y medio, sin que se hayan presentado en ninguna ocasión signos tóxicos que pudieran atribuirse al medicamento del que tratamos, lo que tiene gran importancia si consideramos el hecho de que la rutina es una droga que debe administrarse durante lapsos enormemente largos, pues su acción se ejerce evitando las complicaciones hemorrágicas en enfermedades sobre las que, al menos en su mayoría, no tiene efectos curativos.

Sobre el corazón, tanto aislado como "in situ", tiene acción estimulante, parecida a la de la digital, aumentando la actividad del corazón normal y restaurando la normalidad al hipodinámico. El pulso se lentifica, mientras aumenta el volumen minuto. En un principio se creyó disminuían las cifras tensionales en los hipertensos, a lo cual se debería parte de sus buenos efectos terapéuticos en estos enfermos, pero, desgraciadamente, luego no han podido ser demostradas tales aseveraciones.

Sobre el riñón tiene la propiedad, al igual que otras flavonas, de aumentar la diuresis, más aún en los riñones que no están completamente normales, acción que requiere un cierto tiempo de latencia antes de hacer su presentación. Esta propiedad diurética de la rutina se aumenta si se asocia su administración a la de cafeína, asociación que da lugar a la persistencia durante bastante tiempo del incremento de la diuresis.

La rutina inhibe la autoxidación de la adrenalina en sangre, prolongando su acción.

Por parte de RAIMAN, LATER y NECHELES se ha señalado que la administración intraperitoneal de rutina treinta a cuarenta y cinco minutos antes de la inyección del antígeno, inhibe el desarrollo de los fenómenos de la anafilaxia. Es éste un aspecto muy interesante, ya que, por el contrario, esta droga es incapaz de proteger a los animales frente a la muerte por la inyección de histamina. Parece, pues, según esta experiencia, que la histamina no interviene en el choque anafiláctico, aun cuando el cuadro de este shock y el de la intoxicación histamínica sean idénticos. Pudiera ser que esta droga, al actuar sobre los capilares, disminuyendo su permeabilidad, impidiera la ingurgitación y el edema pulmonar, causa importante de la muerte en los animales en choque anafiláctico, pero esto no debe ser verdad, ya que los efectos protectores frente al choque anafiláctico son pasajeros y efímeros. Parece lo más probable, según RAIMAN y colaboradores, que el efecto protector de la rutina en esta situación se efectúe impidiendo la liberación de histamina endógena.

Estos resultados de RAIMAN y colaboradores no

los hemos podido comprobar nosotros (ARJONA, LORENTE, AGUIRRE y PERIANES) trabajando en las mismas condiciones de los autores americanos, así como tampoco hemos sido capaces de demostrar acción alguna inhibidora sobre el fenómeno de Schultz-Dale en el intestino aislado del cobaya en el preparado según la técnica de GUGGENHEIM y LOEFFLER, ni sobre la contracción histamínica del mismo intestino aislado, ni tampoco en la cantidad de histamina en órganos de cobaya incubados con rutina. Tampoco ROTH y SHEPPARD han sido capaces de demostrar la inhibición del choque anafiláctico por la inyección previa de rutina a los cobayas, por lo cual hemos de desechar las aseveraciones de RAIMAN y sus colaboradores sobre este problema tan apasionante del choque anafiláctico.

De todos modos, su principal efecto farmacológico es el ejercicio sobre los capilares con una anormal fragilidad, la que restaura en una gran proporción de casos.

Al parecer, sus efectos terapéuticos son más perfectos en aquellos individuos a los que simultáneamente a la administración de rutina se les da ácido ascórbico.

Se ha sugerido por algunos autores que un estado anormal de los capilares puede ser un factor de gran importancia en la producción de ciertos accidentes vasculares que se presentan en muchas enfermedades, y es muy probable que uno de los mecanismos etiológicos capaces de producir la fragilidad capilar característica de la púrpura sea del tipo deficiencia. De ahí el interés despertado a partir de los estudios de SZENT-GYÖRGYI, y sobre todo desde que se señaló que la rutina pudiera ser ese principio activo de la citrina que no se había descubierto aún, a pesar de la obtención de la hesperidina y del eriodictiol puros, que, como ya dijimos, no presentan actividad terapéutica ninguna. De ahí que una vez efectuados los primeros ensayos con la rutina y comprobados por GRIFFITH los buenos efectos conseguidos en sus enfermos, se haya extendido su aplicación a un gran número de enfermedades que cursan con fragilidad capilar aumentada y tienen por ello gran probabilidad de sufrir accidentes hemorrágicos.

La existencia de un alto porcentaje de fragilidad capilar aumentada en los enfermos hipertensos es conocida desde GRIFFITH, que encontró entre 1.600 enfermos un 19 por 100 con fragilidad capilar aumentada y un 11 por 100 con permeabilidad capilar asimismo incrementada, señalando además que el 10 por 100 de los enfermos que presentaban anomalías capilares tenían un ataque apopléctico en un plazo de diecisésis meses, mientras que este accidente sólo lo presentaban en el mismo espacio de tiempo el 1,9 por 100 de los que presentaban normalidad capilar. Además, el 9 por 100 de los que tenían anomalía capilar sufrián hemorragias retinianas, frente a la aparición de tal trastorno en sólo un 2 por 100 de los que tenían capilares normales, viendo asimismo cómo el 73 por 100 de los enfermos con hemorragias retinianas tenía fragilidad o permeabilidad capilar aumentadas. SHANNO llega a resultados parecidos en su experiencia.

GRIFFITH, SHANNO y LINDAUER han tratado a numerosos pacientes con rutina durante largos períodos de tiempo, en ocasiones hasta cuatro años, con un promedio de diecisésis meses, haciendo repetidas pruebas de fragilidad capilar durante todo el tiempo de la administración del producto. Todos estos sujetos eran hipertensos, con defectos de las paredes capilares. Inicialmente se les administró

20 mgr. tres veces en las veinticuatro horas, dosis que se aumentaban en otros 20 mgr. diarios si las pruebas de anormalidad capilar, repetidas cada seis semanas, no daban resultados normales. Según estos autores, la dosis de 60 mgr. diarios fueron suficientes para mantener una integridad capilar normal en el 72 por 100 de los casos, pero un 13 por 100 necesitó cantidades variables, que en algún caso fué de 400 mgr. por día. En la mayoría, las pruebas de fragilidad capilar se hicieron rápidamente negativas, pero un 25 por 100 mostró resultados normales sólo de modo intermitente. En estos sujetos aparecieron accidentes apoplécticos solo en un 1,5 por 100 del grupo cuyas pruebas eran normales frente a un 9 por 100 de los restantes individuos, que sólo habían tenido períodos transitorios de resistencia capilar normal. La incidencia de hemorragias retinianas fué la misma, sin que esto quiera decir que las lesiones cerebrales y retinianas aparezcan de manera conjunta necesariamente en el mismo individuo.

El tratamiento con tiocianatos de la hipertensión arterial da lugar a la producción o al aumento de la permeabilidad y fragilidad capilar si ya existía, y SHANNO ha visto en 11 casos tratados con rutina simultáneamente la normalidad de la fragilidad capilar, mientras en otro caso que recibió la rutina tras el tratamiento con tiocianato la fragilidad capilar se restauró rápidamente y permaneció en tal situación posteriormente.

Sin embargo, estos magníficos resultados vistos por los autores señalados no han podido ser comprobados íntegramente por otros autores, y así MADISON y POHLE sólo obtuvieron un mediano resultado en un enfermo hipertenso con hemorragias retinianas, y ZFASS aporta cuatro casos de hipertensión en los que la desaparición de las hemorragias retinianas sólo se consiguió en tres de ellos. Este autor también señala la restauración de la normalidad capilar en los tratados con tiocianato. DONEGAN y THOMAS, en el grupo de sus enfermos, señalan una cierta disminución de la fragilidad capilar, aumentada en general.

Desgraciadamente, el hecho primeramente señalado del poder hipotensor de la rutina no ha sido confirmado en los posteriores trabajos realizados por numerosos autores.

Usando diferentes pruebas, muchos autores han encontrado una gran frecuencia de fragilidad capilar aumentada en la diabetes mellitus, y así BEASER y sus colaboradores han encontrado tal modificación en el 100 por 100 de sus enfermos diabéticos que tenían hipertensión asociada y en el 54 por 100 de los que no presentaban tal hipertensión, siendo el porcentaje más elevado en los enfermos de cincuenta-setenta años. A resultados parecidos llegan MALLERY, JOSLIN y DAVIS, habiendo sido señalada una asociación estrecha entre la fragilidad capilar cutánea y la aparición de hemorragias en la retina en tales enfermos, y así MALLERY señala que entre 30 enfermos con fragilidad capilar aumentada en la piel, 24 presentaban conjuntamente retinitis, cifras confirmadas también por otros autores. El uso de la rutina en los diabéticos con fragilidad capilar aumentada conduce en muchos de ellos, no en todos, a la normalización de tal anomalía, sin que en la mayoría de ellos esta mejoría se efectúe para las lesiones retinianas, por lo cual parece que estas lesiones no se deberían solamente al trastorno capilar, sino que habría algún otro factor, que más adelante analizaremos.

SHANNO ha tratado dos casos de hemorragia pulmonar, en los que no pudo demostrarse lesión al-

guna productora de tal hemorragia, con rutina a las dosis habituales y no han vuelto a presentar extravasación sanguínea alguna durante la terapéutica con esta droga.

Este mismo autor, en un caso de lesión nuclear del VIII par por hemorragia en el mismo, que tenía una fragilidad capilar aumentada, consiguió la vuelta a la normalidad del trastorno capilar con el tratamiento por la rutina.

También se ha usado este medicamento en el tratamiento de la telangiectasia hemorrágica familiar o enfermedad de Rendu-Osler, que da lugar a la aparición en muchas ocasiones de hemorragias profusas que ponen en grave peligro la vida del enfermo.

En algunos de estos enfermos no se demuestran hallazgos anatomo-patológicos, y para estos casos se ha supuesto que los trastornos capilares aparecerían intermitentemente, aunque BEAN no cree que las telangiectasias desaparezcan espontáneamente, sino que simplemente palidecerían a consecuencia de la anemia profunda que sigue a la hemorragia. Los capilares en esta enfermedad son débiles, especialmente en la capa muscular y sangran por causas triviales, y la terapéutica hasta ahora empleada es inefectiva, de donde el tratamiento por la rutina con su acción sobre los capilares, disminuyendo su fragilidad y aumentando la solidez puede ser un remedio específico en esta enfermedad. Ya RENNERT observó casos con hemorragias gástricas que cesaron pronto al administrar vitamina P cuando otras terapéuticas, incluida la administración de vitamina C, habían fallado.

En este sentido, KUSHLAN se muestra muy optimista, y cita un caso con hemorragias digestivas intensas en un caso de enfermedad de Rendu-Osler, en el que la administración de rutina consiguió el cese rápido de la hemorragia y la no repetición de la misma en todo el tiempo de su observación. KUSHLAN llega a decir que la fase o el tipo hemorrágico de una colitis ulcerosa o enteritis intensa puede, en algunas ocasiones, responder a la administración de rutina con el cese de una intratable y a menudo peligrosa hemorragia, ya que estos casos pueden desarrollar en el curso de la enfermedad una deficiencia del factor que mantiene normal la resistencia capilar.

Por el contrario, GRIFFITH ha tratado un caso de esta enfermedad sin obtener mejoría alguna, y nosotros hemos tenido ocasión de observar un caso de telangiectasia hemorrágica familiar típico, que presentaba epistaxis copiosísimas que ponían en grave peligro la vida del enfermo, tratado durante mucho tiempo con rutina, que siguió con sus hemorragias cuantiosas a pesar del mismo.

SOLLOFF y BELLO han hecho un estudio interesante destinado a ver los resultados de las pruebas de fragilidad capilar en casos con hipertensión arterial, en los que había sido excluido el escorbuto por la administración de 50 mgr. de vitamina C, 50 mgr. de niacina, 5 mgr. de tiamina y 3 mgr. de riboflavina tres veces por día a cada enfermo, por espacio de un mes antes de realizar las pruebas. Estudiaron 25 casos con cifras tensionales normales y 50 hipertensos. Entre los 25 primeros, sólo uno, por otra parte diabético, reaccionó positivamente a las pruebas de Rumpel-Leede, y del grupo de 50 hipertensos sólo 2 reaccionaron positivamente a la prueba de Gothlin, y de ellos uno era diabético; pero, sin embargo, el Rumpel-Leede resultó positivo en el 66 por 100 de los mismos, resultando estos autores que 3 de sus 9 casos que presentaban hemorragias retinianas dieron negati-

vas ambas pruebas, de donde se deduce que no existe una correlación clara entre unas pruebas positivas y la presencia de hemorragias retinianas, y así el 80 por 100 de los pacientes hipertensos que presentaban un Rumpel-Leede positivo no tenían hemorragias retinianas. Estos autores han administrado 20 mgr. de rutina tres-cuatro veces diarias durante un mes a 10 de sus pacientes que tenían un Rumpel-Leede positivo, sin notar diferencias en el número de las petequias al final de este período.

La fuente de las hemorragias en la retina no es demasiado clara en ninguno de estos informes sobre las enfermedades vasculares, y presumiblemente las hemorragias fueron en muchos casos una parte de la retinopatía hipertensiva y no secundarias a la oclusión venosa. Quizá una mayor claridad se pueda hacer tras los trabajos de MCLEAN y BRAMBEL, que han empleado simultáneamente la rutina y el dicumarol en el tratamiento de 21 enfermos con retinopatías vasculares sobre la base de que existen dos grandes problemas vasculares retinianos: uno, la hemorragia que sigue a la debilidad capilar, y otro, la oclusión vascular como consecuencia de trombosis, periflebitis, arterioesclerosis o vasoconstricción. Tratan 6 casos de oclusión parcial de la vena central, 5 de retinopatía degenerativa, 2 de retinopatía central angioespástica, y en ellos el tratamiento combinado con las dos sustancias dió lugar a la mejoría de todos los casos. En 2 enfermos con hemorragias retinianas el tratamiento se hizo sólo con rutina, mejorando ambos, igual que otros 2 que presentaban oclusión de una vena tributaria que fueron tratados con dicumarol exclusivamente.

Muchos trabajos han sido publicados sobre el tratamiento de hemorragias retinianas con preparados de vitamina P, y así HANUM ha señalado que bajo el tratamiento con citrina aumentó la resistencia capilar de un enfermo con retinitis proliferante, sin obtener cambios en el fondo de ojo, y RUDY y colaboradores dieron hesperidina a enfermos con retinopatía diabética y fragilidad capilar aumentada, con resultados negativos, igual que le sucedió a KIRTLEY y PECK. SAUBERMAN señala que con el uso intravenoso de 80 mgr. de neohesperidina y vitamina C y calcio diariamente hay mejorías marcadas en la visión en casos con lesiones antiguas de tipo trombótico en la vena central, periflebitis retiniana, retinitis exudativa, pero no en los casos en que se presentan lesiones recientes del mismo tipo.

Muchos señalan la retinopatía como parte importante del cuadro de la diabetes mellitus, apareciendo tales lesiones en relación más estrecha con la antigüedad de la diabetes que con la edad del sujeto, de tal forma, que aparece en el 10,7 por 100 de los casos que llevan menos de un año de enfermedad frente al 73 por 100 de los que llevan veinte años o más de padecimiento. DOLDER siguió por espacio de veinticinco y más años a 200 diabéticos, y ninguno dejaba de tener hemorragias retinianas, albuminuria, hipertensión arterial o las tres cosas conjuntamente. Estas alteraciones, según unos, se deberían al mal tratamiento de la enfermedad, y otros, por el contrario, creen se deben a las reacciones hipoglucémicas a la insulina, y los niveles altos de glucemia serían protectores, previniendo tales reacciones. Otros lo achacan a la falta de proteínas tisulares y recomiendan dietas hiperproteicas. Sea como sea, el mecanismo de la retinopatía diabética parece desconocido y la alta incidencia de fragilidad capilar aumentada, medida por los tests

cutáneos, en casos de diabetes, parece significativa en el sentido de alteraciones similares en los capilares de la retina. Los cambios vasculares retinianos en estos enfermos parecen afectar más bien a las venas que a las arterias, y al examen oftalmoscópico se observan, en gran cantidad de casos, venas alargadas y tortuosas, y parece que el primer cambio es la presencia de microaneurismas en los capilares retinianos, lo que sugiere que el estasis venoso fué un factor precoz y esencial en el desarrollo de la retinopatía diabética. Por ello es posible que en estos casos estén aumentadas la fragilidad y permeabilidad de los capilares retinianos y este aumento tenga un gran papel en la producción de las pequeñas hemorragias y exudados, tan característicos de la retinopatía diabética. Algunos autores señalan que las pruebas cutáneas de fragilidad capilar son mucho mayores en diabéticos con retinopatía que sin ella. Desde luego, en estas lesiones retinianas es difícil valorar los resultados terapéuticos por las remisiones y exacerbaciones espontáneas que muestran estas lesiones, y así los resultados obtenidos no son muy diferentes de los alcanzados en un grupo control. GIVNER señala la aparición de hemorragias retinianas en el curso del tratamiento con rutina, y PALMER dice que no se puede ser muy entusiasta. WHITE ha visto que en niños el progreso de la enfermedad es menos rápido al dar rutina. WILDER y colaboradores usan mucho esta droga con resultados discordantes, presentando un grupo de enfermos no tratados que mejoraron espontáneamente, creyendo, de todas maneras, que en algunos casos el proceso ha sido detenido y su progreso frustrado por el uso de la rutina. GOEDBLOED aporta un caso de diabetes con retinopatía y fragilidad capilar aumentada, en el que los capilares cutáneos retornaron a la normalidad bajo el tratamiento con rutina, pero en el cual las hemorragias retinianas permanecieron inalterables hasta dos semanas después de la instauración de un tratamiento conjunto con vitamina C y rutina, momento en el cual las hemorragias retinianas desaparecieron rápidamente. LEVITT y colaboradores han tratado una serie de enfermos con 60 mgr. diarios de rutina por espacio de dos meses y 120 mgr. durante un mes, que previamente habían sido saturados de ácido ascórbico mediante la administración de 100 mgr. tres veces en veinticuatro horas, encontrando en 5 de sus casos (12 en total) mejoría de las lesiones retinianas, y de ellos 2 no mostraron mejoría simultánea de la fragilidad capilar y de las lesiones retinianas. Por el contrario, uno de sus enfermos mostró una rápida progresión de su retinopatía a retinitis proliferante, mientras estaba en tratamiento con rutina. Otros como DONEGAN y THOMAS y RODRIGUEZ y Root señalan resultados negativos y aun empeoramiento de las lesiones.

Es decir, parece que las complicaciones retinianas de la diabetes son más refractarias a la rutina que otros tipos de hemorragias de la retina, y ciertamente los trabajos son mucho menos entusiasmantes en estos casos que en los de hipertensión arterial o púrpuras, lo que puede deberse al lento curso de la retinopatía diabética en la mayoría de los casos. Es indudable que algunos tipos de hemorragias en la retina pueden hacerse sobre la base de una deficiencia en vitamina P, pero existen otras que indudablemente resultan de muy diversos factores. Desde luego, la valoración de la mejoría clínica en la retina es muy difícil, ya que hemorragias superficiales, en el lecho de las fibras nerviosas pueden reabsorberse espontáneamente en pocos

días, mientras las situadas profundamente pueden persistir largo tiempo y, por si esto fuera poco, las lesiones hemorrágicas retinianas están sujetas a frecuentes remisiones.

En los casos de hipertensión arterial con hemorragias retinianas la rutina parece conseguir mejores resultados, previniéndose en muchos casos la presentación de tales hemorragias en los que no las presentaban y no volviéndose a registrar ningún nuevo accidente en los que ya las tenían. En muchos casos las hemorragias retinianas disminuyen y desaparecen conjuntamente con la mejoría de las pruebas de fragilidad capilar. Sin embargo, aquí, y de la misma manera que ya dijimos pasaba en los diabéticos, es muy difícil discriminar cuándo la desaparición de la retinopatía se hace espontáneamente o se debe al tratamiento con rutina (RIAZA).

DONEGAN y THOMAS han tratado 81 enfermos con fragilidad capilar aumentada, mediante la rutina, señalando la disminución de tal alteración en todos. De éstos había dos pacientes con oclusión de la vena central de la retina, que no mejoró con la droga, mientras un tercer enfermo con el mismo padecimiento mejoró mucho, coincidiendo tal mejoría con la disminución de la fragilidad capilar. En 3 enfermos con gran miopía y hemorragias maculares, así como en otros 3 con coroiditis central, los resultados fueron totalmente desalentadores. Tratan a otros 3 con enfermedad de Eales, de los que uno mostró gran mejoría, otro no tuvo cambios en su estado y el tercero tuvo una hemorragia mientras estaba en tratamiento. Han encontrado desaparición completa de edema macular en 2 casos tratados con rutina.

WOLFFE y DANISH han observado la producción de hemorragias subconjuntivales en dos enfermos con retinopatía hemorrágica; en uno, a los cuatro y ocho meses de comenzado el tratamiento, y en el otro a las veinticuatro horas de empezarlo, teniendo ambos unas pruebas de fragilidad capilar normales, por lo que dudan de la relación entre éstas y la tendencia hemorragípara. Para explicar el segundo caso, creen que podría existir, al igual que pasa con otros productos, un período vulnerable al comienzo de administrar la droga, en el cual habría una mayor tendencia a la producción de hemorragias.

Aún no se puede afirmar, según se deduce de lo expuesto anteriormente, si el tratamiento con rutina es beneficioso en el tratamiento de las lesiones hemorrágicas retinianas, ya que su acción curativa de la fragilidad capilar no es universalmente aceptada y además ya hemos visto que, por ejemplo, las relaciones existentes entre hipertensión arterial, hemorragias retinianas y apoplejías en casos no tratados y tratados son notables, según GRIFFITH, pero no han sido confirmados posteriormente por muchos autores.

También en contra del efecto terapéutico de la rutina en la hipertensión está el hecho de que los accidentes vasculares que son frecuentemente la secuela grave de esta enfermedad, pueden no ser debidos a alteraciones en la resistencia capilar.

En otros estados patológicos existe menos experiencia sobre los resultados que proporciona el tratamiento rutínico, y así SHANNO ha tratado un caso de púrpura trombocitopénica por espacio de dos meses sin haber conseguido ningún resultado, quizás porque el tratamiento duró muy poco tiempo. MADISON y POHLE han tratado 14 casos de púrpuras, de ellos 6 de probable origen alérgico, 2 tóxicos, uno endocrino, uno asociado con hipertensión

y hemorragias retinianas y 4 asociados a enfermedad maligna avanzada; los resultados más sorprendentes fueron obtenidos en el último grupo, con remisión de las hemorragias al administrar la rutina, recaída al suspender la medicación y nueva aparición de la sintomatología al volver a su administración. Los resultados menos convincentes se observaron en el grupo alérgico, y en los restantes grupos los resultados no fueron convincentes en ningún sentido.

SHANNO observó varios casos que presentaban fragilidad aumentada debida a la administración de sulfadiazina, sales de oro y aspirina, y en los dos primeros casos la rutina consiguió excelentes resultados, ya que la hemorragia cesó rápidamente, sin que posteriormente apreciaran nuevos elementos purpúreos, lo que no sucedió en el caso del ácido acetilsalicílico, deduciendo de este grupo que la reacción de los capilares en la púrpura alérgica es diferente, según los tipos y el valor de la rutina; es dudoso, en el caso de la aspirina, que dió lugar a una severa crisis alérgica con intensa urticaria, rinitis vasomotora y muchas pequeñas hemorragias capilares.

También se ha usado este producto en el tratamiento de un caso con bloqueo completo que era hipertenso y tenía hemorragias retinianas, con fragilidad capilar aumentada, que volvió a la normalidad a los cinco meses del tratamiento.

Se ha propuesto asimismo para prevenir la aparición de infartos de miocardio.

Se han señalado buenos resultados en hematurias por riñón poliquístico.

En el glaucoma, y asociada a un miótico, se obtienen mejores resultados que con este último sólo.

En los animales irradiados en los que existe diátesis hemorrágica con púrpura generalizada, el número de petequias, así como la anemia y la velocidad de sedimentación fueron menores, mientras aumentaban los reticulocitos y aparecían eritroblastos en aquellos sometidos a terapéutica con rutina antes y después de la irradiación, por lo cual parece ser útil en la tendencia hemorrágica de los animales irradiados.

* * *

Parece, pues, en resumen, que la rutina es una droga cuya acción sobre los capilares es igual o posiblemente superior a la de los otros miembros del grupo de la citrina, y parece ser de valor preventivo accidentes vasculares en pacientes con hipertensión arterial, especialmente en los tratados con tiocianatos sobre todos los demás grupos de enfermos señalados anteriormente, sobre los que tan discordantes resultados han sido señalados por los numerosos autores que del uso de la rutina se han ocupado. La dosis habitualmente usada es la de 20 mgr. tres veces en las veinticuatro horas, que, en ocasiones, puede aumentarse a 40 mgr. tres veces al día durante espacios muy largos de tiem-

po, pues su toxicidad es nula. La administración de rutina debe simultánearse con la de vitamina C, ya que en deficiencia de esta vitamina la rutina no ejerce su acción terapéutica.

Creemos que, a pesar de los resultados negativos conseguidos con este producto en manos de muchos autores, debe suministrarse a los enfermos con fragilidad capilar aumentada, pues ya hemos señalado cómo en muchos casos se obtienen magníficos resultados con su administración. Muy interesante es la posibilidad de que mediante la perfecta investigación de los efectos farmacológicos de la rutina se puedan señalar las indicaciones de su perfecto uso y conseguir con ello mejores resultados de los obtenidos hasta la fecha.

BIBLIOGRAFIA

- ALLEN, J. C. y JACOBSON.—Science, 105, 388, 1947.
- ARJONA, E., LORENTE, L., AGUIRRE, M. y PERIANES, J.—Rev. Clin. Esp., 35, 86, 1949.
- BEASER, S. B., RUDY, A. y SELIGMAN, A. M.—Arch. Int. Med., 73, 18, 1944.
- CHICOTE, O., GARCIA OLMEDO, B. y FERNÁNDEZ LÓPEZ, P.—Farmacol. Act., 4, 477, 1947.
- Council on Pharmacy and Chemistry.—Journ. Am. Med. Ass., 131, 743, 1946.
- CRONKITE, E. P., ELTHOLTZ, D. C., SIP, C. R., CHAPMAN, W. H. y CAMBERS, F. W.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 70, 125, 1949.
- Current Therapy. Philadelphia y London, 421, 1949.
- DAVIS, E.—Amer. J. Med. Sci., 212, 192, 1946.
- Editorial de Brit. Med. J., 771, 1947.
- FIELD, J. B. y REKERS, P. E.—Amer. J. Med. Sci., 218, 1, 1949.
- FOUCAR, H. O.—Cand. Med. Ass. J., 59, 21, 1948.
- GIVNER, I.—Amer. J. Dig. Dis., 14, 2⁸, 1947.
- GOTHLIN, G. F.—J. Lab. Clin. Med., 18, 484, 1933.
- GRANDE, F.—Las vitaminas. Madrid, 1944.
- GREENE, D.—Journ. Am. Med. Ass., 103, 4, 1934.
- GRIFFITH, J. Q. y LINDAUER, M. A.—Amer. Heart J., 28, 78, 1944.
- GRIFFITH, J. Q., COUCH, J. F. y LINDAUER, M. A.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 55, 228, 1944.
- GRIFFITH, J. Q. y LINDAUER, M. A.—Ohio State Med. J., 43, 1136, 1947.
- HOLLENHORST, R. W. y WAGENER, H. P.—Amer. J. Med. Sci., 217, 223, 1949.
- JOSLIN, E. P.—Journ. Am. Med. Ass., 138, 3⁶, 1948.
- KIRTLAY, W. R. y PECK, F. B.—Amer. J. Med. Sci., 216, 64, 1948.
- KUSHLAN, S. D.—Gastroenterology, 7, 199, 1946.
- LANGE, K. y KREWER, S. E.—J. Lab. Clin. Med., 28, 1746, 1943.
- LEVIT, L. M., CHOLST, M. R., KING, R. S. y HANDELMAN, M. B.—Amer. J. Med. Sci., 215, 130, 1948.
- MAISON, F. W. y POHLE, H. W.—J. Lab. Clin. Med., 32, 340, 1947.
- MARKOFF, N.—Schw. Med. Wschr., 78, 984, 1948.
- MOLONEY, W. C.—Amer. J. Med. Sci., 20⁵, 229, 1943.
- PALMER, L. J.—Journ. Am. Med. Ass., 138, 3⁶, 1948.
- PECK, S. M. y COPPLEY, A. L.—New England J. Med., 235, 900, 1946.
- RAIMAN, R. J., LATER, E. R. y NECHELES, H.—Science, 106, 368, 1947.
- RAPAPORT, H. G. y KLEIN, S.—J. Pediat., 18, 321, 1941.
- RIAZA, M.—Comunicación personal.
- ROTH, L. W. y SHEPPARD, I. M.—Science, 108, 410, 1948.
- RUDY, A., BEASER, S. B. y SELIGMAN, A. M.—Arch. Int. Med., 73, 23, 1944.
- SCARBOROUGH, H.—Lancet, 239, 644, 1940.
- SCHNEIDER, R. W., LEWIS, L. y MCCULLOUGH, E. P.—Amer. J. Med. Sci., 212, 462, 1946.
- SHANNO, R. L.—Amer. J. Med. Sci., 211, 530, 1946.
- SOLOFF, L. A. y BELLO, C. T.—Amer. J. Med. Sci., 215, 660, 1948.
- SOFF, L. A. y BELLO, C. T.—Amer. J. Med. Sci., 215, 660, 1948.
- SOTO MORALES, F. DE.—Farcac. Act., 3, 670, 1946.
- WOLFFE, J. B. y DANISH, A. W.—Journ. Am. Med. Ass., 134, 692, 1947.
- WRIGHT, I. S. y LILIENFELD, A.—Arch. Int. Med., 57, 241, 1936.