

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XXXVIII

31 DE AGOSTO DE 1950

NUMERO 4

## REVISIONES DE CONJUNTO

### LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS VITAMINAS EN LOS ENFERMOS HEPATICOS

#### SU IMPORTANCIA TERAPEUTICA

R. TEIJEIRO FORMOSO.

El Ferrol del Caudillo.

Los actuales conocimientos sobre la fisiología hepática son aún demasiado incompletos para que se pueda sobre ellos tener una idea exacta del papel que el hígado desempeña en la economía humana, razón por la que los diversos autores que han intentado el estudio del funcionamiento de aquel órgano se hayan limitado, más que a un estudio de conjunto, a enumerar y analizar las diferentes funciones encomendadas al mismo, del que ROSENTHAL<sup>1</sup> dijo que era el laboratorio más complicado de la economía. Tales funciones son: excretorias, desintoxicantes, hematopoyéticas, intervención en la coagulación de la sangre, producción de calor y metabólicas, destacando entre éstas su papel en el metabolismo de las vitaminas no sólo por lo que se refiere a la absorción intestinal de las llamadas liposolubles (A, K, D, E), sino también porque interviene en la transformación de las provitaminas en vitaminas, y en la elaboración, a partir de estas vitaminas, de sustancias imprescindibles en el fisiologismo normal del hombre.

El papel que la célula hepática pueda desempeñar en el metabolismo vitamínico, parece a primera vista falto de "valor práctico". Si se exceptúa la vitamina K, cuyo estudio es de gran interés dada su intervención en la formación de la protrombina, el estudio de las demás vitaminas aparenta constituir una disquisición "teórica", cuando en realidad es de gran valor, pues

muchos de los síntomas que en la insuficiencia hepática se presentan son consecuencia del fracaso metabólico del organismo, de la incapacidad del hígado de ese organismo para captar y transformar los radicales que le vienen de fuera y elaborar con ellos los diversos sistemas fermentativos de los distintos órganos, en muchos de los cuales las vitaminas son elementos indispensables.

Los problemas que el fracaso del hígado plantea al organismo son múltiples, manifestados por cuadros clínicos diversos que van desde la gran insuficiencia hepática, la hepatargia, hasta esos síntomas de lo que se ha llamado pequeña insuficiencia hepática. El incremento en la frecuencia de las hepatopatías durante los últimos años, debido de una parte al aumento de agentes nocivos para la célula hepática, y de otra parte a la disminución de las resistencias individuales, ha hecho surgir como etiqueta diagnóstica que se coloca al enfermo, con una frecuencia excesiva, la de insuficiencia hepática. De la realidad clínica de este diagnóstico no puede dudarse: la aparición en un enfermo de la tríada sintomática de ictericia, síntomas nerviosos y diátesis hemorrágica, nadie la discute como expresión de la hepatargia. Lo que ya se discute son esos cuadros que se han llamado de pequeña insuficiencia hepática, difíciles de recoger sintomáticamente, y todavía más difíciles de diagnosticar con seguridad.

En el IV Congreso francés de Medicina, celebrado en 1902, GLENARD<sup>2</sup> establece el concepto del "hepatismo" definiéndole como una "ligera insuficiencia hepática constitucional crónica, incurable, y en la que se engloban ciertas dispepsias gástricas e intestinales, algunas neuropatías o neurastenias llamadas esenciales, ciertas ptosis, muchas clorosis, algunas dermatosis y, por último, una serie de pequeñas molestias designadas por el síntoma dominante, tales como

la constipación crónica, la colitis mucomembranosa y la jaqueca".

En 1927, FIESSINGER y CASTERHAN<sup>3</sup> describían como signos de la gran insuficiencia hepática: Síntomas generales (adelgazamiento, deshidratación, edema declive), síntomas nerviosos (astenia, sopor, pérdida de la memoria, indiferencia), síntomas vasculares (hemorragias, enrojecimiento de la mucosa bucal), síntomas dolorosos (hipo, pseudocólicos hepáticos), síntomas cardiorrenales y subicteria y brotes ictericos. Como signos de la pequeña insuficiencia hepática recoge FIESSINGER lo que los tratados clásicos de aquella época señalaban, indicando que su mejor característica es no tener nada de característico: Inapetencia, jaqueca, palidez terrea, digestiones penosas, meteorismo, trastornos intestinales—estreñimiento alternando con diarrea.

El concepto de "hígado tórpido" de los autores ingleses va a ser tan ambiguo como el del hepatismo de GLENARD.

En 1938, GALÁN<sup>4</sup> hace una recopilación del problema de la insuficiencia hepática, y los síntomas que recoge como expresión de una moderada insuficiencia son: Síntomas digestivos (lengua seca, roja o saburral; estreñimiento, diarrea, halitosis, meteorismo), síntomas cutáneos (prurito, ictericia, melanoderma, telangiectasias, petequias), síntomas cardiorrenales (bradicardia, edemas, oliguria, ascitis), síntomas nerviosos (somnolencia, insomnio, confusión mental, neuritis), síntomas de alteración de la crisis sanguínea, etc.

Como se ve, de seguir el criterio que se señalaba llegamos a condensar casi toda la patología en el hígado insuficiente. Como dijo LOEPER<sup>5</sup>, el concepto de la insuficiencia hepática se ha ampliado tanto que acabó por perder todo interés práctico.

Pero en los últimos años el valor de aquel diagnóstico se ha acrecentado, pese a que MARAÑÓN<sup>6</sup>, refiriéndose al diagnóstico de insuficiencia hepática constitucional, diga que constituye una nota depresiva el hacerlo, y JIMÉNEZ DÍAZ<sup>7</sup> considere que el diagnóstico de insuficiencia hepática constituye, con el de "acetona" y "ganglios", los tres comodines que con demasiada frecuencia parasitan la patología infantil. La necesidad espiritual que el médico siente de etiquetar a su enfermo, dándole un nombre determinado y categórico a su enfermedad no siempre es posible, sobre todo desde que la organización social de la Medicina facilita al enfermo la posibilidad de acudir al médico en un momento en que el cuadro patológico todavía no ha adquirido el desarrollo suficiente para ser reconocido con precisión. El problema se soluciona con un diagnóstico que deja satisfecha la curiosidad del enfermo y la conciencia (!) del médico: el de insuficiencia hepática. No hay que olvidar que los giros que la inteligencia del clínico ha de dar cuando no se logra colocar fácilmente la etiqueta diagnóstica precisa son mu-

chos, y en ellos no están ausentes ni el brillo ni la angustia que de ordinario deslumbran en la prolija y eficiente aparatosidad de las operaciones quirúrgicas (ORGÁZ<sup>8</sup>). El diagnóstico, hoy como antaño, continúa siendo lo más difícil de la medicina práctica. Pero si antes era una hipótesis que el tiempo y la evolución del enfermo iba o no a confirmar, hoy, en la etapa de la medicina científica, también el diagnóstico ha de ser científico, y como tal avalado por la confirmación de los diferentes medios auxiliares con que la Medicina cuenta, que en el caso que tratamos se referirán al empleo de aquellas pruebas más adecuadas con las que el Laboratorio puede ayudar a la Clínica. Decimos pruebas más adecuadas para lo que se pretenda valorar, sin que vayamos a inclinarnos hacia si debe ser la instantánea hepática de FIESSINGER y WALTER<sup>9</sup> la que ha de hacerse, o si basta tener en cuenta esos factores que VARELA FUENTES y GRAÑA<sup>10</sup> llaman factores extrahepatocíticos.

\* \* \*

La intervención del hígado en el metabolismo de la Vitamina A se hace por diferentes medios. Siendo del grupo de las liposolubles, se aceptaba la necesidad de la presencia de bilis en el intestino para que se efectuara su absorción; GREAVES y SCHMIDT<sup>11</sup> demostraron en experiencias sobre ratas, a las que habían ligado el colédoco, cómo la vitamina A continuaba absorbiéndose igual que en condiciones normales, por lo que se acepta que no es necesaria la existencia de sales biliares en la luz intestinal para que tal absorción se efectúe. JIMÉNEZ DÍAZ, en experiencias efectuadas con BUYLEA, GOÑI y VIVANCO<sup>12</sup> sobre cobayas, a los que ligan el colédoco, ven un aumento en la eliminación de vitamina A en las heces, que consideran se debe no a una peor absorción de dicha vitamina, sino a una sobresecreción intestinal de la misma. Ocurriría con ella lo mismo que con las grasas: la esteatorrea de los animales con el colédoco ligado no es debida a la mala absorción de la grasa, sino a la sobresecreción de ésta por la pared intestinal, consecuencia de la hiperlipemia que la obstrucción biliar acarrea<sup>13</sup>. RUFFIN y WISL<sup>14</sup>, estudiando en 10 casos de ictericia obstructiva el nivel de vitamina A en plasma, y tomando como nivel mínimo normal el de 74 V. I. por 100, no encuentran alteración en las cifras de aquella vitamina, ni de los carotenos, y únicamente se produce un descenso de los valores normales cuando la obstrucción es de larga fecha, es decir, cuando a la falta de llegada de bilis al intestino se suman las lesiones del propio parénquima hepático, afectado por la larga duración de la obstrucción. ADLESBERG y colaboradores<sup>15</sup> han estudiado en sujetos normales, en enfermos hepáticos graves y en enfermos con obstrucción biliar completa, la absorción de vitamina A antes y después de administrar ácidos biliares o bilis de buey deshidratada. En los normales, no



se ve modificación alguna en la curva postabsortiva de vitamina A; en los hepáticos graves, y en los casos de obstrucción biliar completa, tampoco se obtienen modificaciones de la curva de absorción. Estos hechos demuestran que la presencia de bilis en el intestino no es indispensable para la absorción de la vitamina A. Refiriéndose a ello, BUYLLA<sup>15</sup> recoge la historia de una enferma de fistula biliar en la que se desarrolló un intensísimo cuadro de avitaminosis A (ceguera casi total, frinaderma, manchas de Bitot, etc.), cuadro que coincidía con una ausencia de vitamina A en el suero, y que mediante un tratamiento con 200.000 U. I. por vía oral en dosis única diaria, al cabo de cinco días remitió casi totalmente su síndrome carencial, lo que demuestra que la vitamina A, pese a no llegar bilis a la luz intestinal, era absorbida. Por ello, así como por otros resultados logrados en el terreno experimental, debe aceptarse que la presencia de bilis en el intestino no es imprescindible para que se verifique una buena absorción de la vitamina A.

Una vez absorbida, *se acumula en el hígado*, en el que se encuentra el 95 por 100 de la vitamina A del organismo (SPIES y BUTT<sup>16</sup>), y en menor proporción en los restantes órganos de la economía, en algunos de los cuales (cápsulas suprarrenales, ovario, coroides, retina y placenta) no se almacena en forma de tal vitamina, sino en forma de caroteno. Cuando la vitamina A llega al organismo por vía parenteral, rápidamente desaparece de la sangre, fijada por las células de Kupfer del hígado (DRUMMOND). Teniendo en cuenta el acúmulo tan considerable de vitamina A que existe en el hígado de algunos animales, peces principalmente, se ha supuesto que tan excesiva concentración vitamínica no sería exclusivamente de origen alimenticio; el hecho de que no se haya podido demostrar que esos animales estén capacitados para sintetizar la vitamina A, así como el que los bacalao posean tanto mayor contenido vitamínico cuanto más viejos son (GRANDE<sup>17</sup>), constituyen razones para abogar por el origen alimenticio de aquella vitamina almacenada.

La *intensidad* de la absorción varía según sea la propia vitamina A, o el caroteno, lo administrado; DAVIS y MOORE<sup>18</sup>, trabajando sobre ratas, demuestran que mientras la vitamina A se absorbe en un 15 por 100, el caroteno sólo es absorbido en un 1 por 100; GRAY y colaboradores<sup>19</sup> señalan en los animales normales la absorción de un 95 por 100 de la vitamina A, y de un 10-20 por 100 del caroteno.

La *velocidad* de absorción de la vitamina A es grande: GRAY, MORGEREIDGE y CAWLEY<sup>20</sup> demuestran en las ratas cómo a las seis horas se ha absorbido el 96 por 100 de la vitamina ingerida; LE PAGE y PETT<sup>21</sup>, así como BREESE, EVELYN y McCOORD<sup>22</sup> comprueban con dosis altas de vitamina A en experiencias humanas cómo a las cuatro-cinco horas se obtienen los máximos niveles en sangre.

*Cuando la vitamina se absorbe en forma de provitamina*, al llegar al hígado va a ser transformada en vitamina A merced a la intervención de la carotinasasa. Esta era la concepción admitida. En 1946, SEXTON, MEHL y DEUEL<sup>23</sup> estudian en las ratas el metabolismo de los carotenos y el lugar de su transformación en vitamina A; eligen a esos animales basándose en que no tienen caroteno en sangre y en que cuando se colocan durante veintiocho días a una dieta carente en vitamina A, el hígado prácticamente queda libre de carotenos y vitamina A. Si a las ratas en estas condiciones se les inyecta caroteno puro en solución por vía parenteral (endovenoso, intraesplénico, intraperitoneal), no aumenta la vitamina A del hígado, y un 60-70 por 100 del caroteno inyectado aparece almacenado en ese órgano. Pero si el caroteno es administrado por vía oral, se comprueba cómo lo que se almacena en el hígado es vitamina A y no caroteno. ¿Qué explicación tiene esta diferencia en los resultados según sea la vía de administración? Suponen aquellos autores que el hígado no es el principal órgano encargado de la transformación del caroteno en vitamina A, pues si así fuera encontrarían en las ratas de experiencia carotenos en sangre y una cierta cantidad en hígado, y sobre todo un aumento de la vitamina A hepática. El que esto último ocurra tan sólo cuando se da el caroteno por vía oral, así como el que el caroteno que llega al hígado permanezca allí sin transformarse en vitamina A, les hace suponer que la transformación del caroteno en vitamina A se hace por la pared intestinal, alcanzando ya el hígado convertido en esta vitamina. Hasta qué punto pueden estos trabajos ser aplicados al hombre, no puede decirse, ya que el metabolismo del caroteno es diferente en las distintas especies (ZEICHMEISTER<sup>23</sup>). De ser transportable al hombre estos resultados, la importancia del hígado en el metabolismo de la vitamina sufriría un "descenso".

*Siendo el hígado el principal almacén de vitamina A*, tiene interés el valorar su contenido en esa vitamina dentro de diferentes estados patológicos. RALLI, PAPPER, PALEY y BAUMAN<sup>24</sup>, en 1941, estudian 116 hígados humanos (25, de personas normales fallecidas por accidente; 26, de alcohólicos crónicos; 15, de cirróticos; 22, de enfermos infecciosos agudos; los 28 restantes se distribuían entre enfermos con afecciones crónicas, neoplasias, trastornos cardiovasculares y afecciones metabólicas) encontrando cómo en algunos alcohólicos crónicos, y en especial en los cirróticos, las cifras de vitamina A son mucho más bajas que en los normales. La relación entre vitamina A y caroteno fué también inferior a la de los normales, deduciéndose de ello la incapacidad del hígado enfermo, principalmente del hígado cirrótico para almacenar la vitamina y transformar los carotenos en dicha vitamina. WOLFF, BREUSCH y SCALABRINO<sup>25</sup>, determinando el contenido vitamínico A del tejido

hepático cirrótico, han encontrado valores muy bajos, y en algunos casos no pudieron ni reconocer la presencia de esta vitamina en dicho tejido cirrótico.

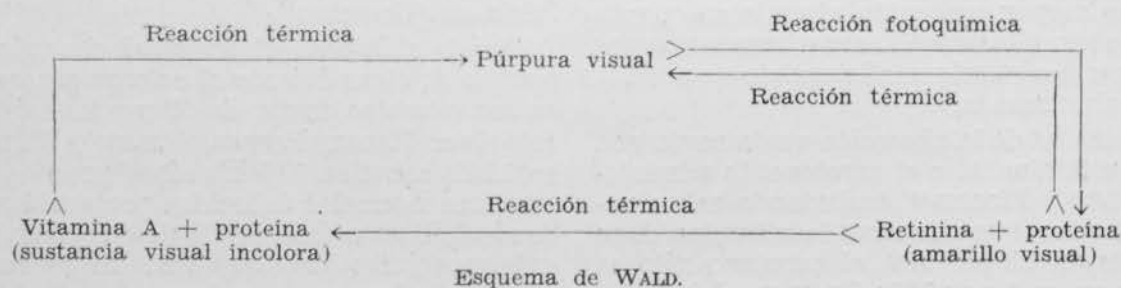
En 1945, ADLESBERG, SOBOTKA y BOGATIR<sup>28</sup> estudian en 50 sujetos normales y en 50 enfermos hepáticos graves el contenido en vitamina A del suero, así como la respuesta a la ingestión oral de una dosis "standard" de vitamina A, encontrando que en los hepatópatas hay un descenso del nivel de vitamina A en sangre, así como una falta de elevación tras la ingestión oral de aquélla. Siguiendo la evolución de los enfermos, comprueban un paralelismo entre el curso clínico de la enfermedad y los valores vitamínicos, pues la restauración hepática fué asociada en todos los casos a un retorno gradual a los valores normales de vitamina A; comparando estas variaciones del nivel vitamínico A en sangre con otras pruebas de exploración funcional hepática, hallan correlación. La falta de elevación de la vitamina A en sangre tras su administración oral, la explican admitiendo un disturbio en la absorción intestinal, posiblemente por estar afectados en la insuficiencia hepática aquellos sistemas enzimáticos necesarios para la absorción intestinal del factor A, y que están controlados o bajo la influencia del hígado.

*Este déficit de vitamina A que vemos se encuentra en el enfermo hepático, tiene una cuádruple causa:* 1. El aporte deficiente de provitamina y vitamina A, tan frecuente en la alimentación actual (OLIVER y cols.<sup>27</sup>). 2. El déficit de absorción en los casos en que existe un cierto grado de insuficiencia hepática. 3. La incapacidad del hígado enfermo de transformar los carotenos en vitamina A. 4. Incapacidad de ese hígado para almacenar aquella vitamina.

A. y E. MELLANBY<sup>28</sup>, en observaciones efectuadas sobre perros sometidos a una dieta ca-

rente de vitamina A, comprueban la aparición de alteraciones morfológicas de los huesos que rodean a los centros nerviosos, caracterizadas por un aumento de espesor de aquéllos, sobreproducción ósea debida a un aumento de la actividad osteoblástica y osteoclástica producida por el déficit de vitamina A. La hipertrofia ósea determina compresiones sobre el sistema nervioso central, nervios craneales y raíces medulares. Cuando el déficit vitamínico es grande, se produce simultáneamente un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo de los perros de experiencia, hecho que puede relacionarse con el aumento del liquor que MOORE y SYKES<sup>29</sup> describieron en las terneras sometidas a dieta desprovista de vitamina A. Posteriormente MELLANBY<sup>30</sup> comprueba cómo las lesiones nerviosas de los animales de experiencia se localizan de preferencia en los nervios sensitivos, afectados por el orden siguiente: acústico, trigémino, óptico y olfatorio, lesiones nerviosas que son secundarias a una alteración del crecimiento óseo.

*El déficit de vitamina A que se encuentra constantemente en los enfermos hepáticos, puede condicionar diversos síntomas de dichos hepatópatas, que quedan casi siempre reducidos a una hemeralopia más o menos marcada, a la que en ocasiones se asocian manifestaciones de queratitis y trastornos cutáneos en forma de piel seca, unida a una hiperqueratosis con disminución de actividad de las glándulas sudoríparas. La explicación de esa hemeralopia se encuentra sabiendo que la rodopsina o púrpura visual existente en los bastones es la encargada de recibir los estímulos de la visión crepuscular; dicha rodopsina está formada de un cromoproteido, en el cual la vitamina A actúa como grupo prostético, unido a una proteína. Una vez desintegrada la rodopsina por acción de la luz, no podrá regenerarse si no dispone de suficiente vitamina A en presencia:*



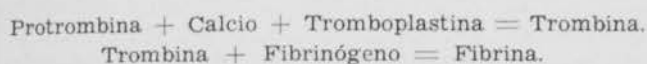
*La vitamina A por su acción antagónica de la tiroxina, aumenta las reservas glucogénicas hepáticas* (SCHNEIDER<sup>31</sup>). Señalamos en este momento, por el interés que ello pueda tener, las observaciones efectuadas por ABELS, GORHAM, PACK y RHOADS<sup>32</sup> sobre cancerosos de aparato digestivo, en los que es sabido que existe una hepatoenteropatía asociada a una hipovitaminosis A; los autores señalados han comprobado cómo ese déficit vitamínico no mejoraba mediante la administración de dosis fuertes de vitamina A, y en cambio desaparece tras

la ingestión de productos ricos en colina, lo que hace sospechar si en los cancerosos pudiera presentarse una deficiencia en esta sustancia que sería la que condicionaba la aparición de la hipovitaminosis A existente, ya que ésta no podía explicarse sólo por la falta de absorción de la vitamina A administrada. Tales observaciones demuestran, y esto es lo que ahora nos interesa hacer resaltar, una *relación metabólica indudable entre la vitamina A y la colina.*



El papel del hígado en el metabolismo de la vitamina K es bien conocido. En sus investigaciones sobre el metabolismo del colesterol en las gallinas, DAM<sup>33</sup> llegó a provocar un estado hemorrágico grave cuando sometía a los pollos a una dieta de caseína, almidón, levadura de cerveza seca, papel de filtro y aceite de hígado de bacalao, considerándose este trastorno hemorrágico al no poder curarse con vitamina C ni ninguna de las vitaminas liposolubles conocidas, como producido por la falta de una sustancia a la que se llamó vitamina K (*Koagulations vitamin*). En 1935, DAM, SCHOENHEYDER<sup>34</sup> y los mismos en colaboración, demuestran que el trastorno hemorrágico se debía a una disminución de protrombina en el plasma sanguíneo. En enero de 1939, DAM<sup>35</sup>, colaborando con KARRER, logran aislar la vitamina K en forma muy pura a partir de la alfalfa.

El mecanismo de la coagulación de la sangre podemos esquematizarlo así:



La vitamina K se integra en el sistema de la protrombina, elemento imprescindible para la coagulación. En la figura 1 se recoge el meta-

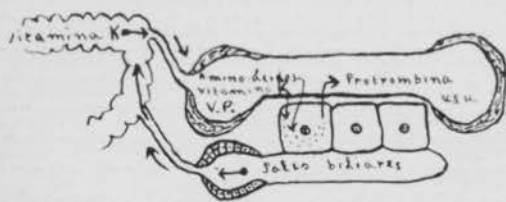


Fig. 1. (Imitada de Varela y Graña, 36.)

bolismo de la vitamina K, una vez introducida en el aparato digestivo.

La vitamina K, cuya absorción requiere la presencia en la luz del intestino de las sales biliares, se uniría a nivel de las células hepáticas con los aminoácidos que dichas células toman de la sangre, constituyéndose la protrombina. Lo que la vitamina K hace en el proceso de formación de la protrombina es un tanto vago; QUICK<sup>37</sup> considera constituida la protrombina por dos elementos: A y B, unidos al calcio, ignorándose si la vitamina K entra a formar parte de dichos elementos o se limita simplemente a estimular la formación de ellos por el hígado.

El estudio de la protrombinemia en el curso de las afecciones hepáticas se inaugura cuando en 1937 SMITH, WARNER y BRINKHAUS<sup>38</sup> demuestran que la cloroformización prolongada en el perro produce un notable descenso de la protrombinemia (explicable por la acción hepatotóxica del cloroformo). Los trabajos de WARREN y RHOADS<sup>39</sup>, de ANDRUS, LORD y MOORE<sup>40</sup>, de SCALON, BRINKHAUS, WARNER, SMITH y FLYN<sup>41</sup> y los de KOLLER<sup>42</sup> y ARMENTANO y GEHER<sup>43</sup>, etc., ponen de manifiesto también cómo el fracaso funcional hepático suele asociarse a un déficit de protrombina en el plasma.

En la actualidad uno de los procedimientos de exploración funcional del hígado es precisamente la valoración del tiempo de protrombina, proceder exploratorio que podemos decir es obligado en el hígado quirúrgico.

*Consecuencia de la necesaria intervención del hígado en la formación de protrombina, resultará que uno de los posibles síntomas de los enfermos hepáticos serán las hemorragias.* La explicación de éstas se encontraría: a) O la vitamina K no se absorbe por no llegar bilis al intestino en las obstrucciones totales del códoco; b) O aun absorbiéndose dicha vitamina, la célula hepática lesionada es incapaz de generar la protrombina. En el primer caso, la administración parenteral de vitamina K hará desaparecer el déficit de protrombina, y con él las hemorragias; en el segundo caso, la vitamina K es incapaz, aun administrada a dosis masivas, de normalizar el tiempo de protrombina. De esta manera tan sencilla, con el llamado test de la vitamina K, creían haber encontrado los clínicos un medio diagnóstico útil en algunos casos de diagnóstico diferencial difícil entre ictericia mecánica e ictericia hepatocelular. En realidad el test de la vitamina K no sirve para establecer tales diferencias, pues no debe olvidarse que en las ictericias mecánicas de larga fecha es la propia célula hepática la que también enfermará, e incluso en ictericias mecánicas recientes, cuando se producen sobre portadores de una hepatopatía consecutiva al proceso vesicular o a obstrucciones anteriores, la administración de vitamina K no hará elevar el nivel de protrombina, y el error diagnóstico, al admitir una ictericia hepatógena, será manifiesto.

El descenso en el nivel de protrombina que hemos señalado como prácticamente constante en los hepatópatas, tiene sus excepciones; SWEET, LUCIA y AGGELER<sup>44</sup> refieren un caso de hepatoma con destrucción masiva del hígado, en el que la protrombinemia era normal; DÍAZ RUBIO<sup>45</sup> muestra un caso de atrofia amarilla aguda en situación de coma, que en sangre obtenida dos horas antes de la muerte tenía un contenido de protrombina normal. Estas excepciones lo único que demuestran es la ausencia de los hechos matemáticos en los procesos biológicos, es decir, que no hay un paralelismo obligado entre protrombinemia y déficit funcional hepático, pero sí lo suficiente para que tal valoración de la protrombina constituya uno de los métodos más útiles y sencillos para juzgar la evolución de una enfermedad del hígado.

\* \* \*

El papel del hígado en el metabolismo de la vitamina B<sub>1</sub> es de los más interesantes.

Von EULER<sup>46</sup> ha establecido el concepto de ergonas, nombre bajo el que incluye las vitaminas, hormonas y fermentos, pues aunque estas tres sustancias son diferentes entre sí tienen sin embargo una estrecha relación en su

modo de obrar. Algunas de las vitaminas son precursoras de los fermentos orgánicos, hecho aclarado especialmente en lo que se refiere a la vitamina B<sub>1</sub>.

Un fermento puede considerarse constituido por dos fracciones: una termoestable llamada cofermento, y otra fracción termolábil, de naturaleza proteica, llamada apofermento.

Fermento o enzima = apofermento + cofermento.

De ambas fracciones es el apofermento la más interesante, pues las características físico-químicas de la enzima, así como la especificidad de la reacción enzimática dependen principalmente de él. Sin embargo, el cofermento constituye un elemento indispensable para el proceso enzimático.

Se sabe que algunas vitaminas son cofermentos de sistemas enzimáticos, y a través de ese papel es como actúan en el organismo. La unión de la tiamina con el ácido pirofosfórico forma la cocarboxilasa, que es el cofermento del sistema enzimático encargado de la utilización del ácido pirúvico.

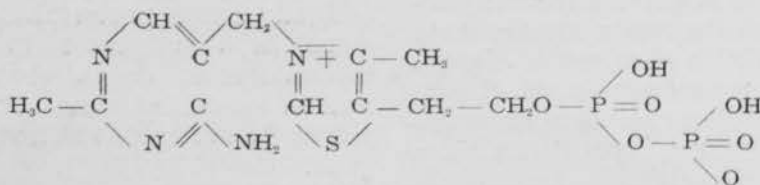
Esquemáticamente:

Acido pirofosfórico + vitamina B<sub>1</sub> = Cocarboxilasa.

Puede resumirse el metabolismo de la aneurina admitiendo que en el intestino es absorbida directamente (NASSET y WALDO<sup>47</sup>, no han podido demostrar su fosforilización por la mucosa intestinal), mientras que otros admiten su previa fosforilización; absorbida, se acumula principalmente en el hígado, corazón y músculos, siendo eliminada por la orina aquella que no puede ser retenida por los tejidos, parte en forma de tiamina y otra pequeña parte en forma de pirimidina. Cuando la vitamina B<sub>1</sub> llega por vía parenteral, la aneurina inyectada es transportada de la sangre a los tejidos, donde se convierte en cocarboxilasa (al menos en su mayor parte); la eliminada se va lo mismo que la administrada por vía oral (ALEXANDER y LANDWEHR<sup>48</sup>). Parece ser que aunque la formación de la cocarboxilasa puede ser elaborada por todos los tejidos, es el hígado quien principalmente la efectúa.

La demostración de la intervención de la tia-

mina en el metabolismo de los hidratos de carbono se hace por diversos procedimientos: Si se prepara una papilla con masa cerebral de palomas enfermas de beriberi, esta papilla acidulada con ácido láctico o mezclada con glucosa absorbe menos cantidad de oxígeno que una papilla igual preparada con masa cerebral de palomas sanas. Si se repite la experiencia agregando vitamina B<sub>1</sub> a la primera papilla, se comprueba cómo aumenta el gasto del oxígeno, expresión de que se ha restablecido la función respiratoria del tejido nervioso (PETERS y colaboradores<sup>49</sup>). Esta disminución del metabolismo cerebral explica posiblemente algunas de las alteraciones mentales observadas en la hipovitaminosis B<sub>1</sub> (SPIES y BUTT<sup>50</sup>). HORN<sup>51</sup>, suministrando a las ratas blancas después de veinticuatro horas de ayuno, una solución de glucosa mediante sonda gástrica, comprueba cómo el contenido en glucógeno del hígado de estos animales es mayor en aquellos en los que simultáneamente a la instilación de la solución de glucosa se les suministró aneurina. HARPER<sup>52</sup>, manteniendo a ratas con dieta carente de tiamina, comprueba una disminución de la absorción intestinal de glucosa, así como un descenso en la capacidad glucogenética y glucogenolítica del hígado. KUANGLI y KATE<sup>53</sup> someten a ratas a dieta carente de aneurina durante sesenta días, encontrando que los valores de la piruvemia ascienden: en el primer mes de la experiencia los valores de piruvato son de un 260 por 100 de los iniciales, llegando a ser de un 500 por 100 en el segundo mes, cuando ya han aparecido los síntomas neurológicos consecuencia del déficit tiamínico. La inyección de vitamina B<sub>1</sub> a estos animales produce una caída del piruvato de la sangre. Este acúmulo del ácido pirúvico en la sangre de los animales en dieta carente de vitamina B<sub>1</sub>, así como las experiencias antes referidas, indican claramente la activa participación de la tiamina en el metabolismo de los hidratos de carbono, intervención que se conoció en la forma en que se efectuaba, al comprobar LOHMAN y SCHUSTER<sup>54</sup> que la cocarboxilasa que AUHAGEN había observado era necesaria para que se metabolizara el ácido pirúvico, no era otra cosa que el pirofosfato de aneurina.



Los trabajos de KREBS y colbs.<sup>55</sup> realizados sobre papilla de músculo pectoral de pichón, ponen de manifiesto la existencia de una serie de reacciones cíclicas que en conjunto han sido designadas con el nombre de "ciclo del ácido cítrico". El esquema que representa la desintegración de los hidratos de carbono es el siguiente<sup>56</sup>:

- 1.—Pirúvico + CO<sub>2</sub> (Difosfato de aneurina, cooxidasa) = Oxalacético.
- 2.—Oxalacético + Pirúvico + O = Cítrico.
- 3.—Cítrico — H<sub>2</sub>O (Aconitasa) = Cis-acónito.
- 4.—Cis-acónito + H<sub>2</sub>O (Hidratasa) = Isocítrico.
- 5.—Isocítrico-H<sub>2</sub> (Deshidrogenasa) = Oxal-succínico.



- 6.—Oxal-succínico —  $\text{CO}_2$  (Descarboxilasa) = Alfa-cetoglutarico.
- 7.—Alfa-cetoglutarico —  $\text{CO}_2$  (Descarboxilasa) = Aldehído succínico.
- 8.—Aldehído succínico + O (Oxidasa) = Ácido succínico.
- 9.—Succínico —  $\text{H}_2$  (Deshidrogenasa) = Fumárico.
- 10.—Fumárico +  $\text{H}_2\text{O}$  (Hidratasa) = Málico.
- 11.—Málico —  $\text{H}_2$  (Deshidrogenasa) = Oxalacético.

Consecuencia lógica del déficit de vitamina  $\text{B}_1$  o del déficit en el papel que el hígado desempeña en el metabolismo de dicha vitamina (formación de la cocarboxilasa y carboxilación del ácido pirúvico) será: *El acúmulo del pirúvico en la sangre y en los tejidos del sujeto enfermo del hígado y la disminución del ácido cítrico. ¿Ocurre esto en la clínica?* La dificultad de dosificar el ácido pirúvico aislado ha hecho que se utilice más la determinación de las sustancias que fijan el bisulfito (*bisulfite binding* o sustancias BB), que también se encuentran aumentadas; en general lo engorroso de las técnicas ha hecho que los estudios sobre estos valores sean muy limitados. Respecto al ácido cítrico, las valoraciones efectuadas entre nosotros por OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN<sup>57</sup> demuestran unos valores marcadamente bajos de la citremia en 13 enfermos con diferentes afecciones hepáticas. Posteriores trabajos de GRANDE, OYA y MIÑÓN<sup>58</sup> valorando las curvas de pirúvico y cítrico en los perros, tras la administración de 3 gr. de glucosa por kilogramo de peso del animal, antes y después de ligarles el colédoco, ponen de manifiesto cómo después de efectuada tal operación la elevación de la piruvemia tras la administración de glucosa es mayor que la obtenida antes de la ligadura, y la citremia desciende considerablemente. Este aumento de pirúvico y la caída de la citremia vienen a demostrar indirectamente el papel del hígado y la íntima relación entre este órgano y la vitamina  $\text{B}_1$ .

La frecuencia con que los enfermos hepáticos presentan síntomas achacables a un déficit de vitamina  $\text{B}_1$  es muy variable. Donde más se ha prestado atención a ello es en la aparición de síntomas neurológicos en los cirróticos, bien en forma de paresias atónicas con abolición de reflejos, bien fenómenos espásticos, y en ocasiones cuadros parkinsonianos. Se han descrito también cuadros neuríticos. Desde el punto de vista psíquico es típico de los hepatópatas la depresión y tristeza, la "melancolía" o "hipocondría" de los antiguos, en razón de la mezcla de bilis (melancolía) o del hígado situado en el hipocondrio (hipocondría). JIMÉNEZ DÍAZ habla del desánimo hepático, estado depresivo que se acentúa al agravarse el cuadro, llegándose de la indiferencia al sopor y de éste al coma. En ocasiones el cuadro psíquico se orienta hacia lo que los clásicos franceses llamaron locura hepática. Toda la fenomenología nervio-

sa que pueda surgir en los enfermos de hígado se considera actualmente como un fracaso en la utilización de las vitaminas necesarias en el metabolismo del sistema nervioso, representadas no sólo por la aneurina, sino en general por todas las vitaminas del complejo B. En estrecha relación con la sintomatología neurológica y psíquica de los hepáticos pueden señalarse las modificaciones en la personalidad de los sujetos normales sometidos a dietas restringidas en complejo B y proteínas: FROSTIG y SPIES<sup>59</sup> describieron en 1940 estados de ansiedad y depresión; en 1947 HENDERSON, WHEELER, JOHNSON, COGSWELL, BERRYMAN, IVY, FRIEDEMANN y YOUNG<sup>60</sup> someten a cinco sujetos voluntarios al test mental de HATHWAY y MAC KINLEY (que consiste en plantear al sujeto objeto del examen 550 "problemas clave") antes y después de una dieta carente en proteínas y complejo B durante varias semanas, observando en la personalidad de estos sujetos cambios incluíbles en el grupo del histerismo, hipocondríasis y depresión maniácodepresiva, que desaparecen al cabo de unos días de agregar a la dieta de aquellos individuos una buena dosis de vitamina  $\text{B}_1$ ,  $\text{B}_2$  PP, levadura de cerveza y proteínas.

Otro aspecto interesante entre tiamina e hígado se encuentra en la observación efectuada por MCHENRY en 1937 de que cuando a una dieta pobre en colina se la suplementa con vitamina  $\text{B}_1$  se produce un incremento en el depósito graso del hígado, acción que persiste aun con dietas ricas en hidratos de carbono y exentas de grasa. La conclusión es la de que *la aneurina favorece el depósito graso en el hígado*, es decir, ejerce una acción alipotrópica.

*En íntima relación con la vitamina  $\text{B}_1$  (quizá mejor con el complejo B), se encuentra el metabolismo de los estrógenos y uno de los síntomas que pueden presentar los enfermos hepáticos: la ginecomastia.*

ZONDEK demostró, en experiencias hechas con papilla de hígado, cómo son destruidas por aquella las sustancias estrogénicas; si emplea papilla de cualquier otro órgano, la inactivación no se produce. ISRAEL y colaboradores observan que cuando se perfunde un estrógeno en una preparación de corazón y pulmón, aquél es inactivado cuando el hígado está en el circuito.

BISKIND y SHELESNYSK<sup>62</sup> demuestran que la inactivación de los estrógenos por el hígado no tiene lugar en las ratas alimentadas durante varias semanas con una dieta carente en vitaminas del complejo B. SEGALOFF<sup>63</sup> obtiene posteriormente idénticos resultados. Observaciones clínicas de BISKIND y colaboradores demuestran que algo análogo ocurre en la especie humana.

KLATSKIN, SALTER y HUMM<sup>64</sup>, en 1947, estudian entre un grupo de 300 soldados americanos liberados pocos meses antes de los campos de concentración japoneses, 36 casos de ginecomastia, a los que agregan 12 casos más procedentes de otras unidades militares; en total, 48 casos. De éstos, 25 habían padecido hepati-

tis infecciosas, entre los que 16 iniciaron su ginecomastia algunas semanas o meses después de padecer la enfermedad, y en nueve aparece la hipertrofia mamaria en los días febriles de la hepatitis. En los 23 casos restantes no se había presentado enfermedad hepática alguna.

Esos 48 casos han sido estudiados desde el punto de vista endocrino por los mismos autores<sup>65</sup>, determinando la eliminación urinaria de andrógenos, estrógenos, cortohormona y gonadotropina folicular, lo que les ha permitido agrupar a esos sujetos en dos clases distintas: un grupo en los que existía un hiperestrónismo consecutivo al déficit hepático, y otro grupo en el que existía una atrofia de los testículos probablemente secundaria al déficit de la función prehipofisaria que la desnutrición ocasiona. Aun en este último grupo podría hablarse de insuficiencia hepática, pues no podemos olvidar que ya GILDER y GLASS<sup>66</sup> señalaron a las hormonas androgénicas (disminuidas en el grupo segundo) como necesarias para el funcionalismo normal del hígado.

Es interesante que algunos de los casos de KLATSKIN y colaboradores inician su ginecomastia al ingresar en el hospital y comenzar a ser alimentados con abundancia; el desequilibrio alimenticio que en estos momentos se produce explicará esta "incongruencia", pues ya es conocido de antiguo la posible aparición de manifestaciones carenciales en sujetos mal alimentados que comienzan a ser nutridos correctamente.

HIBBS<sup>67</sup>, estudiando 500 casos de ginecomastia entre 7.000 prisioneros americanos procedentes de Batán, afectos todos ellos de severa desnutrición, señala también la posible influencia de la incapacidad hepática para destruir los estrógenos, debida a la alimentación deficiente a que estuvieron sometidos estos sujetos, en especial en proteínas y complejo B.

\* \* \*

El descubrimiento, aislamiento, purificación y síntesis de la *Vitamina B<sub>2</sub>*, o vitamina G de los autores americanos, ha sido una de las carreras más rápidas de la bioquímica, pues en solo dos años el estudio químico y fisiológico de la riboflavina estaba prácticamente terminado.

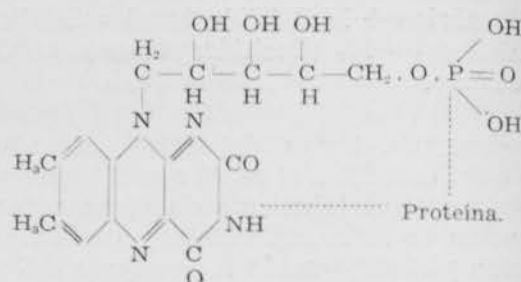
En 1933, KUHN<sup>68</sup> y ELLINGER<sup>69</sup>, simultáneamente, descubren la riboflavina y la identifican con la vitamina B<sub>2</sub>; dos años más tarde, KUHN<sup>70</sup> y KARRER<sup>71</sup> realizan su síntesis. En 1938, SEBRELL y BUTLER<sup>72</sup> demuestran cómo el déficit de la riboflavina en la alimentación humana era capaz de producir ciertos trastornos.

Fué con el descubrimiento de la riboflavina cuando por primera vez se demostró que una vitamina es la parte específicamente activa de un fermento; una vez absorbida la vitamina B<sub>2</sub>, previa fosforilización, se une a una proteína, convirtiéndose en el fermento amarillo de Warburg y Christian.

Vitamina B<sub>2</sub> + P = P-flavina.

P-flavina + Proteína = Fermento amarillo.

Este participa en la respiración celular, razón por la que la vitamina B<sub>2</sub> constituye un factor necesario a todo ser vivo por pequeño y sencillo que sea.



Fórmula del fermento amarillo, según THEORELL<sup>73</sup>.

Aprovechando la fluorescencia que dan las flavinas, HIRT y WIMMER<sup>74</sup> han podido seguir en animales a la vitamina B<sub>2</sub>, comprobando cómo después de su absorción y paso por la sangre *va a depositarse al hígado*; la importancia de este órgano en el metabolismo de la riboflavina parece acrecentarse al demostrarse que *la fosforilización de la vitamina B<sub>2</sub> se hace no solamente en el intestino* (RUDY<sup>75</sup>), *sino a nivel del hígado* (DE PREUX<sup>76</sup>), siendo posiblemente en dicho órgano donde se generan las flavoproteínas.

Resultado de la intervención de la célula hepática en el metabolismo de la vitamina B<sub>2</sub> será la aparición de trastornos bioquímicos en el organismo del enfermo de hígado, trastornos inasequibles muchas veces a nuestros groseros medios diagnósticos, pero necesariamente existentes. La aparición de manifestaciones cutáneas u oculares de la arriboflavinosis no constituyen síntomas infrecuentes en los enfermos de cirrosis hepática.

\* \* \*

*Vitamina B<sub>6</sub>*.—La importancia de la misma en el organismo humano no está totalmente conocida, aunque parece relacionada con su intervención en la formación de un cofermento que interviene en la decarboxilación de los aminoácidos, *considerándose el hígado como el órgano en donde se realiza esa síntesis enzimática*. Una vez absorbida se acumula en el hígado, riñón y musculatura; cuando se administra en cantidad elevada se retiene en el hígado en su mayor parte.

En realidad, la importancia que pueda tener para nosotros en este momento el estudio de la piridoxina es escaso, pues los conocimientos sobre su acción en la especie humana ya señalamos que son imprecisos. Aparte de su papel en el metabolismo de las grasas (favorece el almacenamiento de las mismas), de su acción sobre el sistema eritropoyético (su carencia puede ocasionar anemias en experimentación animal)



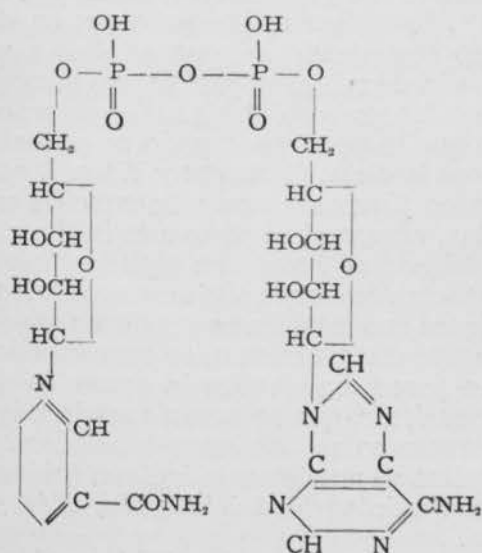
y de su papel sobre el sistema nervioso (comprobado en la clínica por SPIES, BEAN y ASHE<sup>77</sup>, quienes en una serie de enfermos pelagrosos tratados con ácido nicotínico, B<sub>3</sub> y B<sub>2</sub>, vieron continuar trastornos consistentes en nerviosismo, insomnio, irritación, dolores abdominales, astenia, dificultad en la marcha, trastornos que desaparecieron de forma teatral a las veinticuatro horas de administrarles B<sub>3</sub> sintética), ninguna otra cosa podría señalarse que tuviera interés hasta el trabajo de HAWKINS y BARSKY<sup>78</sup> en 1948, estudiando en autoexperiencia el efecto de la privación de piridoxina y sustancias similares durante cincuenta y cuatro días. Los únicos síntomas revelables fueron: pérdida de peso (posiblemente explicable por la dieta hipocalórica, ya que las cualidades poco apetecibles de aquella dificultaban su ingestión abundante), anemia (que tendrá la misma explicación, porque no mejoró al añadir a la dieta un suplemento de piridoxina), albuminuria (apareció a los doce días del régimen, en pequeña cantidad, y no desapareció al volver a la alimentación normal: su valoración es difícil porque existían antecedentes de nefrolitiasis en el sujeto de experiencia), síntomas psíquicos de tipo depresivo, asociados a un grado acentuado de confusión mental, que desaparecieron rápidamente al añadir vitamina B<sub>6</sub> a la dieta; leucopenia ligera, con descenso de los neutrófilos y aumento, en la misma proporción, de linfocitos.

Según los resultados anteriores, la carencia de piridoxina sería de menor valor en el hom-

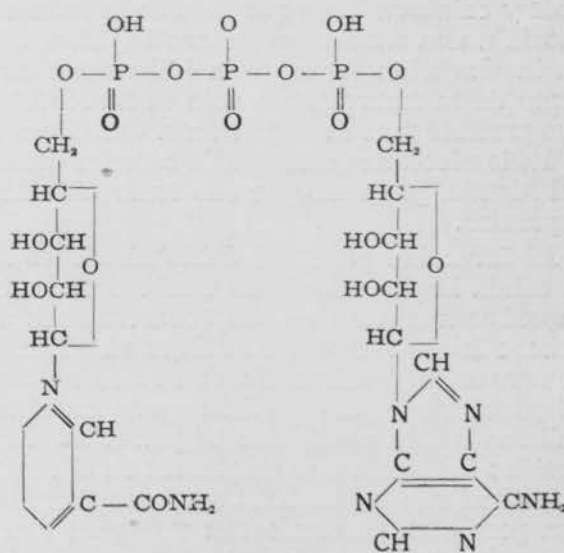
bre que en los animales; pero el que la privación de aquella vitamina fuera tan corta, impide el considerar como definitivos estos resultados en lo que se refiere al valor de la B<sub>6</sub> en la nutrición del hombre.

\* \* \*

**Ácido nicotínico.**—En 1867, el químico alemán HUBER<sup>79</sup> obtiene, a partir de la nicotina, un producto que permaneció mucho tiempo encerrado en los frascos de los laboratorios, hasta que setenta años más tarde, en 1937, demostraron ELVEHJEM y colaboradores que los extractos hepáticos que ejercían acción antipelagrosa contenían nicotinamida, y que dicha sustancia, o el ácido nicotínico, eran idénticas al factor PP, que cura la pelagra humana y la lengua negra del perro. Este ácido nicotínico, absorbido y transformado en amida nicotínica, va a constituir, uniéndose a dos moléculas de ribosa, a la adenina y al ácido fosfórico, la coenzima de Euler (que contiene dos moléculas de ácido fosfórico), y el cofermento de Warburg (con tres moléculas de ácido fosfórico), llamadas también Cozimasas o Codehidrasas I y II, respectivamente. Siendo estas coenzimas de importancia fundamental por intervenir en todos los procesos de oxidación y glucolisis, es decir, en las dos clases de reacciones productoras de energía más importantes de los seres vivos, y representado el ácido nicotínico el precursor exógeno de dichas codehidrasas, puede imaginarse la importancia que aquel elemento vitamínico tendrá.



Cozimasa I.



Cozimasa II.

Al llegar al organismo el ácido nicotínico es rápidamente transformado en su amida y utilizado por aquél. ELLINGER, COULSON y BENESCH<sup>80</sup>, y posteriormente ELLINGER y BENESCH<sup>81</sup>, han demostrado cómo en el intestino humano puede sintetizarse, aclarándose así algunos hechos hasta entonces (1945) inexplicados, tales como el poder curativo de la pelagra que tenían algunos alimentos, como la leche, que contienen poco ácido nicotínico. Su acción se ejercería por estimu-

lar el crecimiento de las bacterias intestinales productoras de nicotinamida, o evitar la destrucción de las ya formadas; algunos otros alimentos se opondrían a la síntesis del ácido nicotínico por la flora intestinal, por ejemplo, el maíz; últimamente tiende a aceptarse que la acción pelagrogénica de éste se debe a su riqueza en un antimetabolito del ácido nicotínico: el ácido indol-3-acético<sup>82, 83</sup>.

Una gran parte del ácido nicotínico ingresado

en el organismo es rápidamente excretado, eliminándose en la orina; el 94 por 100 de todos los metabolitos nicotínicos están representados por la N-metilnicotinamida (JOHNSON, HAMILTON y MITCHELL<sup>84</sup>). Caso de que el ácido nicotínico sea administrado en cantidad grande, superior a la capacidad de amidación del organismo, el exceso no amidado del ácido se elimina conjugado con la glucocola formando el ácido nicotinúrico.

*La metilación del ácido nicotínico parece efectuarse electivamente en el hígado;* por ello, cuando la célula hepática enferma, fallará este proceso de transmetilación. Ya veremos ulteriormente la relación que este fallo tiene con el incremento en la eliminación urinaria de colina que encontramos en los casos de insuficiencia hepática.

Estas íntimas relaciones entre el hígado y el ácido nicotínico nos explican el intento (VILLA<sup>85</sup>, GEHER<sup>86</sup>) de mejorar a los enfermos hepáticos con dicho ácido o su amida.

En 1947, MARFORI, STEFANINI y BRAMANTE<sup>87</sup> recogen la observación que había hecho MATTEI de que a los sesenta-noventa minutos después de inyectar 30 mgr. de nicotinato sódico se eleva la bilirrubinemia indirecta durante dos o tres horas, para bajar a la normal a las seis u ocho horas, efecto colémico que se considera como específico del ácido nicotínico, pues no se consigue producir ni con la nicotinamida, acetilcolina, histamina, etc. Efectuando esta misma experiencia en sujetos ictericos, comprueban MARFORI y colaboradores que cuando la ictericia se asocia a una función excretora hepática alterada la elevación tanto de la bilirrubina directa como de la indirecta no sólo es marcada, sino que persiste más de ocho horas. Consideran que el ácido nicotínico estimula la función excretora del hígado, pudiendo por ello tener un valor terapéutico.

El favorable papel del ácido nicotínico sobre la célula hepática ha sido también demostrado experimentalmente en las observaciones sobre el beneficioso efecto que se logra al tratar algunos casos de porfirinuria con ácido nicotínico. El papel que el hígado desempeña en el metabolismo de las porfirinas es perfectamente conocido: las porfirinas existentes en el conducto intestinal son expulsadas en parte con las heces, pero otra parte alcanza el hígado a través de la circulación portal. De éstas, una parte se desintegra en el parénquima hepático, otra se convierte en bilirrubina o en otras porfirinas, y una tercera parte se elimina con la bilis, llega al conducto intestinal, de donde saldrá con las materias fecales, o volverá nuevamente al hígado. Existe además otra fracción de las porfirinas que atravesando el hígado alcanza la circulación general.

Este metabolismo enterohepático de las porfirinas explica los casos de porfirinuria patológica subsiguientes a afecciones hepáticas (algunos autores han inferido de estas observaciones

que la determinación cuantitativa de las porfirinas eliminadas es la prueba más sensible y eficiente de la función hepática (VANNOTTI<sup>88</sup>). RAFSKY y NEWMAN<sup>89</sup> demuestran la frecuencia de la porfirinuria en los individuos de edad avanzada, estudiando en 55 sujetos comprendidos entre sesenta y uno-noventa y un años la influencia que el ácido nicotínico (50 mgr. diarios per os) pudiera tener sobre la misma. En un plazo que oscila entre dos y dieciséis días lograron hacer desaparecer la eliminación urinaria de porfirinas, que una vez suspendida la medicación reaparece nuevamente entre los uno y nueve días, lo que demuestra que el tiempo que el organismo es capaz de tener almacenado el ácido nicotínico varía en los diferentes individuos, y que los autores citados calculan en unos cuatro días y medio.

\* \* \*

*Colina.*—La Colina, obtenida primeramente por STRECKER a partir de la bilis, constituye un factor alimenticio muy extendido por el reino animal, en el que se encuentra en forma libre o esterificada. Después de los trabajos experimentales que demostraron su activo papel en el metabolismo animal, constituyendo un elemento indispensable en la dieta, GYORGY y GOLDBLATT<sup>90</sup> la han incluido entre los constituyentes del complejo vitamínico B, razón por la que vamos en estos momentos a estudiar sus relaciones con el hígado.

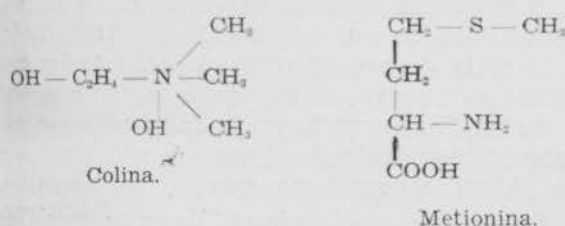
Las investigaciones de BEST y colaboradores<sup>91, 92, 93</sup> fueron las primeras en demostrar cómo sometiendo a ratas adultas a una dieta privada de colina se produce un aumento de los depósitos grasos del hígado, trastorno metabólico que se previene cuando se administra colina con la dieta. GRIFFITH y WADE<sup>94</sup>, sometiendo a ratas jóvenes a una alimentación carente de colina, comprueban cómo a la infiltración grasa del hígado se asocia en aquellos animales una degeneración hemorrágica grave de los riñones, lesiones que también se previenen añadiendo colina a la dieta. JUKES<sup>95</sup>, en experiencias sobre el pavo joven, comprueba la aparición de alteraciones óseas, que se curan cuando a la dieta se incorpora colina. En resumen, se demuestra que la colina es un elemento indispensable para conservar la integridad del hígado, riñón y sistema óseo.

Limitándonos a su papel sobre el hígado, queda establecido claramente por las investigaciones de BEST y colaboradores su papel de *agente lipotrópico*, necesario para que no se perturbe el metabolismo de las grasas. CHAIKOFF y colaboradores<sup>96</sup> prueban cómo la colina acelera el ciclo de los fosfolípidos, mientras que su ausencia provoca una paralización del mismo, consecuencia del cual es el acúmulo de depósitos grasos (grasa neutra y ésteres de colesteroína) en el hígado. Ulteriores investigaciones de FISHMAN y ARTOM<sup>97</sup>, PATTERSON y MAC HENRY<sup>98</sup>, RIDOUT, PATTERSON, LUCAS y BEST<sup>99</sup> vienen a de-



mostrar que la colina que llega con los alimentos pasa a formar parte de la lecitina y esfingomielina en el hígado, hecho que se confirma en las experiencias con colina etiquetada con un nitrógeno isótopo.

Existen investigaciones que demuestran la posibilidad de sustituir la colina por otras sustancias. TUCKER y ECKSTEIN<sup>100</sup> demuestran esto para la metionina, DU VIGNEAUD<sup>101</sup> comprueba que el tiamino ácido puede reemplazar metabólicamente a la colina, sustitución que hace gracias a tener un grupo  $\text{CH}_3$  lábil; la contraprueba de esto se encuentra en que la homocistina (que es la metionina sin el grupo metílico) no puede hacer esa sustitución. Queda demostrado con estas y otras experiencias que el organismo tiene necesidad de que se le incorporen grupos metílicos, al no ser capaz de fabricarlos, y en esta forma es como actúa la colina. Estudiando el destino de los grupos metilos etiquetados mediante deuterio y carbono radioactivo administrados en forma de metionina, comprueban KELLER, RACHELE y DU VIGNEAUD<sup>102</sup>, sacrificando a los cuatro días a los animales de experimentación, cómo tales grupos se distribuyen en la colina y en la creatina.



Fórmulas de la Colina y Metionina, que explican la similitud de su acción lipotrópica.

JACOBI, BAUMANN y MEEK<sup>103</sup> en 1941, en experiencias sobre ratas, demuestran la capacidad de esos animales para sintetizar la colina; en el mismo año STETTEN<sup>104</sup>, en estudios hechos con isótopos, da a conocer el mecanismo de dicha síntesis: Glucocola  $\rightarrow$  etanol-amina  $\rightarrow$ ; ésta es metilada por la metionina y se forma la colina. Este proceso de transmetilación, aunque es posible que se produzca en diversos tejidos, es seguro que se hace en el hígado; de aquí la gran importancia de este órgano en el metabolismo colínico, y en general en todo el proceso de la transmetilación (formación de la creatina de los músculos y formación del metilcloruro de nicotinamida).

El estudio de la colina tiene, como consecuencia de los hechos apuntados, un gran valor en la patología hepática. En el hombre normal, la colina ingerida con la dieta debe ser totalmente utilizada, pues no se efectúa la eliminación de la misma, y si se hace es en cantidades muy pequeñas. CASTRO MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ y DEL RÍO<sup>105</sup> han estudiado la eliminación espontánea de colina, así como la eliminación después de sobrecarga de ésta, en el perro y en el hombre; en los perros, a los que producía una lesión he-

pática, así como en un grupo de enfermos del hígado (10 cirróticos, 6 hepatitis epidémicas, 2 hepatitis tóxicas y 7 ictericias obstructivas), comprueban una disminución en la utilización de la colina que llega con los alimentos habituales, así como de la que se suministra como sobrecarga, lo que viene a demostrar la importancia del hígado en el metabolismo de la colina, y a explicar el fallo del proceso de transmetilación en los enfermos hepáticos, fallo que se manifestará en algunos de los síntomas que presenten dichos enfermos.

Recogemos aquí lo que señalamos al tratar del ácido nicotínico; allí hablamos de la metilación que aquél experimenta para transformarse en metilcloruro. En el hígado insuficiente, al fallar este mecanismo de transmetilación, aparecerá un descenso del metilcloruro eliminado con aumento del ácido nicotínico (forma esta última de eliminación patológica), un aumento en la colinuria y posiblemente una alteración en el metabolismo de la creatina. BOROOK y DUBNOFF<sup>106</sup> comprueban la formación de creatina por los cortes de hígado a partir de la glicociamina, que pasa directamente a creatina por metilación; como agente metilante funciona la metionina, cuya adición al medio en que se hallan suspendidos los cortes de hígado ocasiona un aumento de un 40-50 por 100 en la formación de creatina. Estudiando la formación espontánea de creatina en los mismos cortes (sin adición de metionina), comprueban que es muy escasa, por lo que los autores creen que la creatina debe formarse normalmente en el hígado por el proceso de metilación de la glicociamina a expensas de la metionina. JIMÉNEZ DÍAZ<sup>107</sup> considera que uno de los síntomas más frecuentes en los hepáticos, la astenia, aparte de la génesis psíquica que pueda tener, es más bien expresión de un trastorno en el metabolismo muscular, consecutivo a la alteración del mecanismo de transmetilación; al fallar el aporte del radical  $\text{CH}_3$  al ácido guanidinacético para transformarse en creatina, es lógico pensar que la formación de ésta estará afectada y con ello la función muscular.

El que la acción lipotrópica de la colina se deba a la donación de grupos metílicos lábiles no es, sin embargo, aceptado por todos los autores; existe la duda de si en realidad no será alguna propiedad química especial de aquella sustancia a la que se deba la acción lipotrópica. MCARTHUR, LUCAS y BEST<sup>108</sup> consideran, en un trabajo en el que hacen una revisión del modo de acción de los agentes lipotrópicos, que es la molécula de colina por sí misma la verdadera sustancia lipotrópica, y que la acción similar ejercida por factores como la betaína y la metionina reside en su capacidad de contribuir a la síntesis de la colina, o bien al ahorro metabólico de esta sustancia. Es decir, que según MCARTHUR y colaboradores la colina ejercería su acción lipotrópica como molécula intacta.

El papel de la *Vitamina C* en el metabolismo de la célula hepática tiene gran interés. En 1938 MORELLI y AMBROSIO<sup>109</sup> comprueban cómo la administración de ácido ascórbico favorece el almacenamiento de glucógeno en el hígado, y FURTHERMORE y FISCHBATH demuestran cómo cuando simultáneamente a la administración de tiroxina (hormona que produce una movilización del glucógeno hepático) se administra a los animales de experiencia vitamínica C, la movilización de aquel glucógeno es casi nula. En 1940, THADDEA y SCHARSACH<sup>110</sup> observan que si a animales cuyo hígado ha sido depleccionado del glucógeno, previa administración de tiroxina, se les inyecta ácido ascórbico a dosis elevadas, se compensa inmediatamente el déficit glucogénico hepático produciéndose un considerable enriquecimiento de azúcar en las células depleccionadas. Ulteriores trabajos de CRABTREE y TRIJOKUS<sup>111</sup> ratifican las observaciones anteriores.

Resultado de esas experiencias será la conveniencia del empleo de la vitamina C en las afecciones hepáticas, en las que aparte del papel que aquella vitamina ejerza en el depósito del glucógeno a nivel de la célula hepática (y no podemos olvidar que es ese acúmulo de glucógeno el principal elemento de defensa del hígado), influirá en mejorar la alteración de los capilares, alteración que conduce a la formación de púrpuras en los hepatópatas, unas veces espontáneamente y otras a consecuencia de traumatismos pequeños.

Se ha visto también que las dietas carentes de vitamina C producen un acúmulo de grasa hepática al mismo tiempo que disminuyen la resistencia del parénquima hepático hacia los tóxicos; RUSSELL y CALAWAY<sup>112</sup> hablan en estos casos de degeneración grasa de las células hepáticas.

\* \* \*

No queremos dejar de mencionar, en esta corta revisión de las relaciones entre el hígado y las vitaminas, los recientes descubrimientos acerca del factor eritropoyético del hígado.

En 1935, DAY, LANSTON y SHUKERS<sup>113</sup> deducen de sus experiencias, en un lote de monos jóvenes, la existencia en la levadura de cerveza desecada, y en los extractos hepáticos, de una sustancia necesaria para la nutrición normal de aquellos animales, a la cual denominan vitamina M. En 1940, SNELL y PETERSON<sup>114</sup> identifican el llamado por ellos "factor filtrado", esencial para el crecimiento del lactobacillus casei con la vitamina M de Day. En 1945, ANGIER<sup>115</sup> y colaboradores, de los Laboratorios Lederle, sintetizan el ácido fólico como la sustancia en cuestión.

Desde esa fecha se han encontrado, excluyendo la timina y la timidina, los siguientes factores con capacidad antianémica: el ácido fólico, el factor proteína animal, la xantopterina, la vitamina B<sub>12</sub> y la vitamina B<sub>14</sub>.

El ácido fólico comienza a utilizarse en tera-

péutica humana por DARBY y JONES<sup>116</sup>, que lo emplean en tres casos de sprue no tropical, observando un beneficioso efecto esencialmente en el cuadro hematológico; pero son realmente los trabajos de SPIES<sup>117</sup> los que hacen irrumpir al ácido fólico como una panacea en la terapéutica de las anemias macrocitarias.

La xantopterina había sido empleada experimentalmente para curar la anemia por leche de cabra de la rata, en 1936, por TSCHESCHE y WOLF<sup>118</sup>. En 1941, NORRIS y SIMMONDS<sup>119</sup> demuestran que la xantopterina cura la anemia experimental de los peces. En 1943, TOTTER y DAY<sup>120</sup> observan su capacidad para evitar la leucopenia de las ratas alimentadas con una dieta que contiene un 1 por 100 de succinilsulfatiazol. En 1948, NORRIS y NAJNARICH<sup>121</sup> publican los resultados de sus observaciones sobre la anemia experimental de las ratas producida por el succinilsulfatiazol, comparando la acción que sobre aquella tenían el ácido fólico y la xantopterina; resultado de su comunicación es el conocer que la xantopterina ejerce una acción inmediata provocando una elevación de los reticulocitos, glóbulos rojos, hemoglobina y leucocitos, mientras que el ácido fólico tarda algunos días en provocar este mismo efecto. La interpretación que los autores señalados dan a este retardo es la de aceptar que el ácido fólico no es utilizado directamente por la médula ósea, sino que posiblemente haya de desprenderse antes la fracción pteridínica, que sería la utilizada por la médula en la hematopoyesis.

El factor proteína animal, llamado también Zooferina, es imprescindible para obtener un crecimiento normal de las gallinas alimentadas con una dieta exclusivamente vegetal; se le consideraba por ello como un factor de crecimiento. STOKSTAD<sup>122</sup> y colaboradores demuestran su actividad en el tratamiento de la anemia perniciosa humana. SHIVE, RAVEL y HARDING<sup>123</sup> demuestran que puede sustituir a la vitamina B<sub>12</sub> en la obtención de un buen crecimiento del lactobacillus Dorner y del lactobacillus Leichmanii. LILLIE, DENTON y BIRD<sup>124</sup> comprueban cómo la vitamina B<sub>12</sub> puede sustituir a este factor animal tanto en la obtención de un normal crecimiento de las gallinas sometidas a una dieta vegetal exclusivamente como en la curación de la anemia de las ratas sometidas a dicha dieta. Estos hechos parecen permitir aceptar la identidad, o cuando menos la extraordinaria semejanza entre la vitamina B<sub>12</sub> y el factor proteína animal.

SHORB<sup>125</sup> comprueba la presencia en los extractos hepáticos más refinados de una sustancia (el llamado factor LLD) necesaria para el lactobacillus lactis Dorner. Esta sustancia ha sido obtenida por RICKES<sup>126</sup> y colaboradores y es, conforme se sospechaba, un elemento del complejo vitamínico B, a la que se llamó vitamina B<sub>12</sub>. Es capaz de producir la respuesta reticulocitaria en un anémico pernicioso a la dosis de 3 a 6 gammas (1 gamma equivale apro-



ximadamente a la unidad de un buen preparado de hígado para inyección). Simultáneamente al descubrimiento de RICKES, logra LESTER SMITH<sup>127</sup> el aislamiento de un pigmento rojo, activo en el tratamiento de la anemia perniciosa a dosis de 20 gammas diarias, y que se comprueba ser idéntico a la vitamina B<sub>12</sub>.

En 1949, NORRIS y NAJNARICH<sup>128</sup> han logrado aislar de la orina de individuos normales una sustancia dotada de una potente actividad hematopoyética a la que llaman *Vitamina B<sub>14</sub>*, cuya acción excitadora de la proliferación del tejido hematopoyético es superior a la de la vitamina B<sub>12</sub>; también ejerce la vitamina B<sub>14</sub> una acción inhibidora sobre el desarrollo de las células neoplásicas, por lo que sus descubridores piensan que pueda funcionar como hormona.

NORRIS y NAJNARICH han aislado de la leche, del hígado de las ratas, perros y otros mamíferos, y también del jugo gástrico de dichos animales, una xantinoxidasa, que incubada con ácido fólico o xantopterina, les hace aumentar su potencia antianémica hasta el punto de alcanzar la misma que la vitamina B<sub>14</sub>, por lo que piensan aquellos autores que el "factor intrínseco" de Castle estará constituido por esa xantopterinoxidasa.

La vitamina B<sub>12</sub>, incubada con jugo gástrico de personas normales, incrementa enormemente su actividad hematopoyética cuando es administrada por vía oral. Resulta de este hecho y de los antes señalados la posibilidad de que todas estas sustancias hemopoyéticas (excepción de la vitamina B<sub>14</sub>) representan el famoso "factor extrínseco" de los alimentos, cuya actividad hemopoyética no alcanzará intensidad grande hasta ponerse en contacto con el "factor intrínseco", que estaría representado por las xantinoxidasas. Excluimos a la vitamina B<sub>14</sub> del grupo de los factores extrínsecos, porque su incubación con la xantinoxidasa no le hace aumentar su actividad hemopoyética, creyendo NORRIS y NAJNARICH que representa el verdadero factor hemotopoyético, cuya presencia en la orina se debe a que ésta constituye su vía de eliminación.

Nos encontramos, por tanto, en unos momentos en los que con motivo de los recientes descubrimientos habrán de ser revisados algunos de los problemas hematológicos, y con ello se visualizará, con más claridad, el importante papel que el hígado desempeña en el mantenimiento de los valores normales de la hemopoyesis. Quizá así encontrará explicación la existencia de esas anemias más o menos marcadas en las distintas hepatopatías, bien estudiadas últimamente por JARROLD y VILTER<sup>129</sup>.

#### CONCLUSIONES.

Hemos dicho al comienzo de este trabajo que el estudio del problema Hígado-Vitaminas era algo más que una cuestión doctrinal y teórica; señalábamos su carácter práctico, aun cuando

en realidad ello era innecesario, dada la imposibilidad de separar ambos conceptos: el de lo "teórico" y el de lo "práctico"<sup>130, 131, 132</sup>.

Las conclusiones a que llegamos, de interés en el terreno terapéutico, deducibles del estudio efectuado, son las siguientes:

Las *vitaminas necesarias en el enfermo hepático* son, en realidad, todas o casi todas las que hemos ido analizando: La *vitamina A*, administrada por vía oral o parenteral, no olvidando que en el hepatópata con cierto grado de insuficiencia del órgano enfermo puede haber un déficit en su absorción intestinal o en su utilización una vez absorbida: de aquí la necesidad de una dosificación suficiente.

La *vitamina K*, que en casos en que coexista una obstrucción biliar tiene que ser administrada por vía parenteral, dada la imposibilidad de absorción cuando faltan las sales biliares en el intestino.

La *vitamina C*, que, aparte de su acción favorecedora sobre el depósito del glucógeno hepático, combate las posibles lesiones de la pared de los vasos de estos enfermos; su empleo, no tan olvidado como el de la vitamina A (olvido que se subsana en parte por la utilización de abundantes frutas en la alimentación de los hepáticos), debe ser efectuado siempre.

La *vitamina B<sub>1</sub>*, utilizada en las últimas épocas con excesivo entusiasmo por los clínicos, debe ser parcamente administrada cuando su empleo se hace como tal vitamina aislada: no olvidemos que acentúa, o precipita, utilizada a dosis excesivas, la deficiencia de los restantes elementos del complejo B, y que tiene una acción alipotrópica.

El *ácido nicotínico* ha sido utilizado, sobre todo por los autores americanos, en casos de coma hepático, a dosis elevadas; su empleo se extendió ulteriormente a todas las formas de afecciones del hígado, empleándose generalmente a dosis grandes, a veces como única terapéutica vitamínica; ello debe restringirse en parte, aunque no sea más que recordando que ASCHKENASY y MIGNOT<sup>133</sup>, administrando grandes dosis de ácido nicotínico a ratas que reciben una alimentación libre en proteínas y pobre en grasas, observan la presentación de atrofia hepática con necrosis hemorrágica y degeneración grasa, y en el bazo, atrofia de los corpúsculos de Malpigio, esclerosis y siderosis.

Las *vitaminas B<sub>2</sub> y B<sub>6</sub>* son generalmente olvidadas; la acción alipotrópica de ellas, que es perjudicial para el enfermo, se anula cuando se administran asociadas a los aminoácidos, y en cambio pueden lograrse beneficios de su empleo.

La *colina*, necesaria en muchos casos, sobre todo en aquellos en los que se presume la existencia de una infiltración grasa, o cuando se administren elementos que tengan acción alipotrópica, debe ser también utilizada, no olvidando sin embargo que el enfermo hepático no la retiene, sino que la elimina en su orina.

Como conclusión final, aceptaremos la *necesidad de una terapéutica vitamínica en los hepatópatas, ejercida con las vitaminas A, K, C, del complejo B y en ocasiones de la colina*. Decimos complejo B, porque el empleo aislado de cada una de las vitaminas de dicho complejo no suele rendir efectos tan beneficiosos; sirva de ilustración experimental la observación efectuada por VIVANCO y JIMÉNEZ DÍAZ<sup>134</sup> al estudiar la influencia de las vitaminas del complejo B sobre la desnutrición de las ratas alimentadas con dietas oligoproteicas, comprobando cómo la adición de vitaminas sintéticas del grupo B hace disminuir la pérdida de peso en esos animales desde 41,8 a 22,36 por 100, pérdida que se reduce a 10,19 por 100 cuando lo que se añade no son las vitaminas sintéticas, sino levadura de cerveza no autoclavada. En ulteriores experiencias de aquellos autores y MORALES<sup>345</sup> estudiando la cirrosis hepática nutritiva sobre ratas, comprueban cómo la adición de vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, colina y ácido pantoténico, no evitan la adiposis hepática, mientras que la adición de levadura sin autoclavar inhibe notablemente el crecimiento del hígado y evita la cirrosis experimental. Ultimamente, y esto lo recogemos aunque no tenga una relación directa con lo que estamos tratando, se ha demostrado claramente el beneficioso papel que algunos de los elementos de ese complejo B, los factores B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y PP, ejercen sobre las disquinesias biliares, al inhibir las contracciones de la vesícula biliar<sup>136</sup>, actuando posiblemente como simpaticotropas, excepto la B<sub>2</sub>, que parece actuar exclusivamente sobre los músculos; la B<sub>6</sub> ejerce una acción inhibidora y relajante sobre los movimientos espontáneos del cardias y píloro<sup>137</sup>. Todas estas acciones de los elementos del complejo B, son otras tantas razones para la conveniencia de su empleo, en patología digestiva, como tal complejo B, y no la utilización aislada de cada uno de los elementos integrantes del mismo.

## BIBLIOGRAFIA

- ROSENTHAL.—Enfermedades del hígado. Labor, 1938.
- GLENARD.—Cit. GALLART MONES. Ocho lecciones clínicas, 5.ª serie, pág. 152. Salvat, 1939.
- FISSINGER y CASTERHAN.—Cit. GALLART MONES. Ocho lecciones clínicas, 5.ª serie, pág. 153. Salvat, 1939.
- GALÁN.—Actualidades médicas, 7, 7, 1938.
- LOEPER.—Congrés. Internat. de l'insuffisance hépatique, Wallon, Paris, págs. 29 y 94, 1937.
- MARAÑÓN.—Libro de las Bodas de Plata de Iby, pág. 13, 1944.
- JIMÉNEZ DÍAZ.—Bol. Consejo. Gral. Colg. Méd., 1, 36, 1946.
- ORGAZ.—Profesión y Vida. El Ateneo, 1943.
- FISSINGER y WALTER.—Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie. Wallon, Paris, 1934.
- 9 bis. FISSINGER.—Les explorations fonctionnelles en clinique, 107. Masson, Paris, 1937.
- VARELA FUENTES y GRANA.—Patología Digestiva, 1, 515. Espasa-Calpe, 1943.
- GRAVES y SCHMIDT.—Am. J. Physiol., 111, 492, 1935.
- BUYLLA, GONZÁLEZ, JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO.—Rev. Clín. Esp., 15, 26, 1944.
- JIMÉNEZ DÍAZ, MARINA y ROMERO.—Rev. Clín. Esp., 36, 168, 1950.
- RUFFIN y WILS.—Gastroenterology, 4, 1945.
- ADLESBERG, KANN, MAURER, NEWERLY, WINTERITZ y SOBOTKA.—Gastroenterology, 10, 822, 1948.
- BUYLLA.—Tesis doctoral. Madrid.
- SPIES y BUTT.—Enfermedades del Metabolismo, de DUNCAN. Salvat, 1946.
- GRANDE.—Las Vitaminas. Madrid, 1944.
- DAVIS y MOORE.—Biochem. J., 28, 288, 1934.
- GRAY, HICKMAN y BROWN.—J. Nutrit., 19, 39, 1940.
- GRAY, MORGAREIDGE y CAWLEY.—J. Nutrit., 20, 67, 1940.
- LE PAGE y PEIT.—J. Biol. Chem., 141, 747, 1941.
- ERESSE, EVELYN y MCCOORD.—Journ. Am. Med. Ass., 119, 3, 1942.
- SEXTON, MEHL y DEUEL.—J. Nutrit., 31, 299, 1946.
- ZECHMEISTER, L.—Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmkol., 39, 117, 1937.
- RALLI, PAPPER, PALEY y BAUMAN.—Arch. Int. Med., 68, 1941.
- WOLFF, BREUSCH y SCALABRINO.—Z. exp. Med., 94, 569, 1934.
- ADLESBERG, SOBOTKA y BOGATIR.—Gastroenterology, 4, 1945.
- OLIVER, GALÁN, BRAVO y COSTI.—Actas III Congreso Pat. Dig., pág. 1049.
- MELLANBY.—J. Physiol., 99, 1941.
- MOORE y SYKES.—Amer. J. Physiol., 134, 436, 1941.
- MELLANBY.—J. Physiol., 101, 408, 1943; Proc. Roy. Soc. B., 132, 28, 1944.
- SCHNEIDER.—Cit. W. TOMASZEWSKI. Edinb. Med. J., 49, 6, 1942.
- ABELS, GORHAM, PACK y RHODES.—J. Clin. Invest., 20, 149, 1941.
- DAM.—Bioch. Zeit., 215, 475, 1929; 220, 158, 1929; Biochem. J., 29, 1273, 1935.
- DAM, SCHONHEYDER y TAGE-HANSEN.—Biochem. J., 30, 1075, 1936.
- DAM, GEIGER, GLAVINA, KARRER, P., KARRER, W., ROTHSCILD y SALOMÓN.—Helv. Chim. Acta, 22, 310, 1939.
- VARELA FUENTES y GRANA.—En la Patología Digestiva de VARELA y CAPURRO, 1, 543. Espasa-Calpe, 1943.
- QUICK.—Cit. por JIMÉNEZ DÍAZ, Patología Médica, 6, 113. Científico-Médica, 1948.
- SMITH, WARNER y BRINKHAUS.—J. Exper. Med., 66, 801, 1937.
- WARREN y RHODES.—Amer. J. Med. Sci., 198, 193, 1939.
- ANDRUS, LORD y MOORE.—Surgery, 6, 899, 1939.
- SCAULON, BRINKHAUS, WARNER, SMITH y FLYN.—Journ. Am. Med. Ass., 112, 1898, 1939.
- KOLLER.—Vitamina K y su importancia clínica. Morata, Madrid, 1943.
- ARMENTANO y GEHER.—Klin. Wschr., 427, 1942.
- SWEET, LUCIA y AGGELER.—Amer. J. Med. Sci., 203, 665, 1942.
- DÍAZ RUBIO y MACÍAS.—Rev. Clin. Esp., 20, 126, 1946.
- EULER, BARGER y WILLSTATER.—Vitaminas, hormonas y fermentos. Espasa-Calpe, 1934.
- NASSET y WALDO.—J. Nutrit., 21-suppl. p. 90, 1941.
- ALEXANDER y LANDWEHR.—Journ. Invest., 25, 287, 1946.
- PETERS y colaboradores.—Cit. EULER (46). PETERS, Lancet, 1, 1161, 1936.
- SPIES y BUTT.—Enfermedades del Metabolismo, de DUNCAN, pág. 402. Salvat, 1946.
- HORN.—Klin. Wschr., 20, 1.032, 1941.
- HARPER.—J. Biol. Chem., 142, 239, 1942.
- KUANGLI y KATE.—Journ. Clin. Med., 26, 1941.
- LOHMAN y SCHUSTER.—Biochem. Zeits., 294, 188, 1937.
- KREBS y JOHNSON.—Enzymologie, 4, 184, 1937. Cit. en Nord-Weidenhagen Handb. der Enzymologie. Leipzig, 1940.
- GÓMEZ NÚÑEZ.—Rev. Clin. Esp., 25, 15, 1947.
- OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN.—Rev. Clin. Esp., 5, 357, 1942.
- GRANDE, OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN.—Rev. Clin. Esp., 5, 357, 1942.
- FROSTIG y SPIES.—Amer. J. Med. Sci., 199, 268, 1940.
- HENDERSON, WHEELER, JOHNSON, COGSWELL, BERRYMAN, IVY, FRIEDEMANN y YOUNG.—Amer. J. Med. Sci., 901, 488, 1947.
- McHENRY.—J. Physiol., 89, 287, 1937.
- BISKIND y SHELESNYSK.—Endocrinology, 30, 819, 1942.
- SEGALOFF.—Endocrinology, 34, 346, 1944.
- KLATSKIN, SALTER y HUMM.—Amer. J. Med. Sci., 898, 19, 1947.
- SALTER, KLATSKIN y HUMM.—Amer. J. Med. Sci., 898, 31, 1947.
- GLASS, EDMUNSON y SOLL.—Endocrinology, 27, 749, 1940.
- HIFSS.—Amer. J. Med. Sci., 899, 176, 1947.
- KUHN, GYORDY y W. JAUREG.—Ber. d. Chem. Ges., 66, 317, 1933.
- ELLINGER y KOSCHARA.—Ber. d. Chem. Ges., 66, 315, 1933.
- KUHN, REINEMUND y WEYGAND.—Ber. d. Chem. Ges., 68, 170, 1935.
- KARRER y cols.—Helv. chim. Acta, 18, 69, 426, 906, 1.143, 1.343, 1935.
- SEBREL y BUTLER.—Publ. Health. Rep., 53, 83 y 2.282, 1938.
- THEORELL.—Bioch. Zeit., 275, 37, 1936; 278, 263, 1935.
- HIRT y WIMMER.—Cit. por JIMÉNEZ DÍAZ, Patología Médica, 6, 115. Edit. Científico-Médica, 1948.
- RUDY.—Naturwissenschaften, 18, 286, 1935.
- DE PREUX.—Cit. JIMÉNEZ DÍAZ (74).
- SPIES, BEAN y ASHE.—Journ. Am. Med. Ass., 112, 2.414, 1939.
- HAWKINS y BARKSKY.—Science, 108, 284, 1948.
- HUBER.—Cit. SPIES y BUTT, Enfermedades del Metabolismo, de DUNCAN.
- ELLINGER, COULSON y BENESCH.—Nature, 154, 270, 1944.
- ELLINGER y BENESCH.—Lancet, 248, 432, 1945.
- KODICEK, CARPENTER y HARRIS.—Lancet, 249, 1, 1946.
- WOOLLEY.—Phys. Rev., 27, 308, 1947.
- JOHNSON, HAMILTON y MITCHELL.—J. Biol. Chem., 159, 1945.
- VILLA.—Klin. Wschr., 20, 1.028, 1941.



86. GEHER.—Klin. Wschr., 48, 51, 735, 1943.  
87. MARFORI, STEFANINI y BRAMANTE.—Ainer. J. Med. Sci., 213, 1947.  
88. VANNOTTI.—En el Tratado de Medicina Interna de BERGMANN-STAEHELIN, 6, 179. Labor, 1949.  
89. RASKY y NEWMAN.—Amer. J. Digest. Dis., 9, 43, 1942.  
90. GYORGY y GOLDBLATT.—J. Exp. Med., 72, 1, 1940.  
91. BEST y HUNTSMAN.—J. Physiol., 75, 405, 1932.  
92. BEST, CHANNON y RIDOUT.—J. Physiol., 81, 409, 1934.  
93. BEST y CHANNON.—Biochem. J., 29, 261, 1935.  
94. GRIFFITH y WADE.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 41, 333, 1939; J. Biol. Chem., 131, 567, 1939; 132, 627, 1940.  
95. JUKES.—J. Biol. Chem., 134, 789, 1940.  
96. CHAIKOFF y cols.—J. Biol. Chem., 126, 493, 1938; 133, 651, 1940.  
97. FISHMAN y ARTOM.—J. Biol. Chem., 154, 109, 1942.  
98. PATTERSON y MAC HENRY.—Phys. Rev., 24, 128, 1944.  
99. RIDOUT, PATTERSON, LUCAS y BEST.—Biochem. J., 40, 368, 1946.  
100. TUCKER y ECKSTEIN.—J. Biol. Chem., 121, 479, 1937.  
101. DU VIGNEAUD.—Harvey Lect., 38, 39, 1942.  
102. KELLER, RACHELE y DU VIGNEAUD.—J. Biol. Chem., 177, 1949.  
103. JACOB, BAUMANN y MEEK.—J. Biol. Chem., 138, 571, 1941.  
104. STEPTEN.—J. Biol. Chem., 140, 143, 1941.  
105. CASTRO MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ y DEL RÍO.—Rev. Clín. Esp., 28, 295, 1948.  
106. BOROOK y DUBNOFF.—J. Biol. Chem., 134, 1934.  
107. JIMÉNEZ DÍAZ.—Patología Médica, 6, 117, 183. Científico-Médica, 1948.  
108. MCARTHUR, LUCAS y BEST.—Biochem. J., 41, 612, 1948.  
109. MORELLI y AMBROSIO.—Arch. Soc. Biol., 24, 351, 1938.  
110. THADDEA y SCHARSACH.—Biochem. Z., 305, 109, 1940.  
111. CRAFTREE y TRIJOKUS.—Biochem. J., 40, 465, 1946.  
112. RUSSELL y CALAWAY.—Arch. Pathol., 35, 546, 1943.  
113. DAY, LANSTON y SHUKERS.—J. Nutrit., 9, 637, 1935.  
114. SNELL y PETERSON.—J. Bacteriol., 39, 273, 1940.  
115. ANGER.—Science, 192, 227, 1945.  
116. DARBY y JONES.—Science, 103, 108, 1946.  
117. SPIES.—Journ. Am. Med. Ass., 130, 474, 1946.  
118. TSCHESCHE y WOLF.—Z. Physiol. Chem., 244, 1, 1936.  
119. NORRIS y SIMMONDS.—J. Biol. Chem., 140, 679, 1941.  
120. TOTTER y DAY.—J. Biol. Chem., 147, 257, 1943.  
121. NORRIS y MAJNARICH.—Amer. J. Physiol., 152, 175, 1948.  
122. STOKSTAD, PAGE PIERCE, FRANKLIN, JUKES, HEINLE, EPSTEIN y WELCH.—J. Lab. Clin. Med., 33, 860, 1948.  
123. SHIVE, RAVEL y HARDING.—J. Biol. Chem., 176, 991, 1948.  
124. LILLIE, DENTON y BIRD.—J. Biol. Chem., 176, 1477, 1948.  
125. SHORR.—Science, 107, 397, 1948.  
126. RICKES, BRINK, KONLUSZY, WOOD y EOLKERS.—Science, 107, 396, 1948.  
127. LESTER SMITH.—Nature, 161, 638, 1948.  
128. NORRIS y MAJNARICH.—Science, 109, 32, 1949.  
129. JARROLD y VILTER.—J. Clin. Invest., 27, 542, 1948.  
130. MARAÑÓN.—Vida e Historia, 5.ª edición. Espasa-Calpe, pág. 53, 1948.  
131. RAMÓN y CAJAL.—Reglas y Consejos sobre Investigaciones Científicas. 8.ª edición. Beltrán. Madrid, página 41, 1940.  
132. JIMÉNEZ DÍAZ.—Patología Médica. IV. Última lección. Científico-Médica, 1949.  
133. ASCHKENASY y MIGNOT.—C. R. Soc. Biol., 140, 261, 1946.  
134. VIVANCO y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 15, 101, 1944.  
135. JIMÉNEZ DÍAZ, VIVANCO y MORALES.—Rev. Clin. Esp., 15, 197, 1944.  
136. ACUÑA LAGOS.—Rev. Esp. Fisiol., 5, 47, 1949.  
137. ACUÑA LAGOS.—Rev. Esp. Fisiol., 5, 135, 1949.

## ORIGINALES

## EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE DISREACCION CON LAS MOSTAZAS NITROGENADAS: FUNDAMENTOS Y RESULTADOS

## I.—Tratamiento de la artritis reumatoide.

C. JIMÉNEZ DÍAZ, A. MERCHANTE, J. PERIANES,  
E. LÓPEZ GARCÍA y J. PUIG LEALClínicas Médicas de la Facultad de Medicina y del Hospital  
Provincial de Madrid.

La etiología y naturaleza de ese conjunto de enfermedades que se reúnen en un grupo al que llamamos "artritis reumatoide" ha sido uno de los problemas más intrigantes y oscuros dentro de la patología. En primer término desconocemos hasta qué punto se trata de una o más bien de diversas enfermedades desde el punto de vista etiológico, y se ignora asimismo cuál puede ser esta etiología, si primariamente infecciosa sobre una base reaccional constitucional, si esta peculiaridad de reacción de los tejidos no es constitucional sino por lo menos a veces adquirida, o si no es en realidad tal enfermedad infecciosa, sino primariamente metabólica. Muchos de sus caracteres, histología inflamatoria, evolución febril con modificaciones en la fórmula sanguínea y velocidad de sedimentación como acostumbran a verse en los procesos infecciosos, constituyen el apoyo de una etiología infecciosa, pero las peculiaridades

de esta reacción inflamatoria, la negatividad de todas las pesquisas para demostrar un agente específico, y otros factores, hacen pensar que cualquiera que sea el papel que la infección juegue en su producción, de todos modos lo esencial en su patología es la individualidad de reacción del organismo, que podemos llamar "modalidad reumática", la cual establece muchos puntos de contacto con la enfermedad reumática o reumatismo cardio-articular en el sentido más estricto. Sabemos que existe esa "reacción reumática", pero se nos escapa su mecanismo, y se sabe la similaridad de ese tipo de reacción en enfermedades aparentemente distintas, que ha motivado doctrinas diversas en el curso del tiempo, como ocurre siempre que nuestra ignorancia sobre la índole de las cosas queda al descubierto. Sucesivamente los términos del "artrismo", "alergia" y actualmente enfermedades de adaptación al sobrestímulo (SELYE<sup>1,2</sup>) o "enfermedades del colágeno" (BAEHR, KLEMPERER y cols.<sup>3,4</sup>, etc.) han sido empleados. Las relaciones entre la enfermedad reumática, la artritis reumatoide, las retoteliosis reumatoides, la dermatomiositis, el lupus eritematoso diseminado, la esclerodermia, la peri o panarteritis nudosa, el asma, la trombangitis de Buerger, etc. quedan así englobadas en un solo término común.

Una de las consecuencias del gran avance en el siglo pasado sobre la etiología de las enfermedades ha sido la aplicación del criterio etiológico en la nosotaxia; las clasificaciones anteriores, por razón puramente clínica o anatómo-