

FISIOPATOLOGIA DE LA VITAMINA B₁ Y SUS APLICACIONES A LA CLÍNICA NEUROLOGICA (*)

por el

Dr. R. Martínez Domínguez

I

LA vitamina B₁ es considerada habitualmente como la vitamina antineurítica, y clásicamente conocemos la avitaminosis B como un cuadro fundamentalmente neurálgico. Debemos señalar es exagerada esta exclusividad de vinculación neurológica que se viene dando a esta vitamina, en primer lugar porque los trastornos que pueden condicionarse por su privación experimental en los animales o que aparecen espontáneamente en la clínica humana afectan, además de al sistema nervioso, a otros sistemas y funciones (metabolismo hidrocarbonado, eliminación hídrica, nutrición del miocardio y función circulatoria, aparato digestivo) y porque todas las vitaminas, además de este factor B₁, si bien muy especialmente las vitaminas A y E, son capaces de condicionar clínica y experimentalmente trastornos neurológicos de tanta o mayor cuantía que las observables en la avitaminosis B₁.

Por otra parte, cuando se trata de establecer las relaciones fisiopatológicas entre sistema nervioso y avitaminosis, tropezamos con la falta de un suficiente conocimiento sobre el principal problema de la terapéutica vitamínica, a saber: si los estados patológico que se influyen beneficiosamente por la administración de vitaminas corresponden realmente a una falta de esta vitamina o bien las vitaminas, aisladamente y con independencia de su acción como elementos nutritivos específicos puede concedérseles acciones curativas como simples sustancias farmacológicas. Y se comprende que esta cuestión seguirá planteada mientras no se disponga de técnicas precisas de titulación de las fases metabólicas de las vitaminas. Sin embargo, a pesar de estos reparos de principio, no es seguramente una posición falsa la de considerar que, además de los estados clásicos neurológicos, en que existe, indudablemente, un aporte vitamínico deficiente

(*) (per "Hisp. Méd.", 61, 1948.)

(polineuritis del beri-beri), son adscribibles al mismo grupo otros estados patológicos a los que, en vista de los resultados terapéuticos obtenidos con el empleo de las vitaminas, podemos considerar como muy sospechosos de avitaminósicos o hipoavitaminósicos, al menos. Una condición es, sin embargo, precisa para que en la clínica neurológica nos sintamos autorizados a calificar a un estado de tal: que existan signos específicos de enfermedad. En aquellos estados en que existe simplemente una tonalidad baja de las funciones orgánicas, tales como fatigabilidad aumentada, y en los que a veces incluso puede llegar a objetivarse un balance vitamínico disminuído, debe hablarse, más propiamente que de una avitaminosis, de *déficit vitamínico*.

Hay que tener en cuenta que, al menos en lo que se refiere a la vitamina B₁, el cuadro neurológico que se puede considerar como específico y directamente debido a su privación o eliminación dietética, esto es, la *polineuritis*, puede llegar a ser reproducido en la experimentación por una dieta unilateral de hidrocarbonados en la que haya aporte suficiente de esta vitamina, tal como ha demostrado Abderhalden.

Y aun en la clínica humana, la polineuritis beribérica no queda limitada a aquellos enfermos que por condiciones sociales, ambientales o individuales determinadas han seguido duraderamente un régimen carencial de esta vitamina, sino que se han descrito observaciones por la clínica de Stepp, en Munchen, por Schroeder y Kuhna, especialmente, de beriberis exclusivamente dietéticos. En el desarrollo de este trabajo habremos de ver cómo tanto en la observación clínica como en la experimentación animal los trastornos condicionados por la privación dietética del factor B₁ pueden ser reproducidos con un régimen alimenticio de determinadas características, pero conteniendo suficiente cantidad de factor B₁. También habremos de tener en cuenta la proporción de la antivitamina o factor inhibidor de la tiamina, la piritiamina, pues Woolley y White demostraron que la administración de piritiamina al ratón le producía un cuadro con los síntomas del déficit de tiamina.

* * *

Ya en el libro clásico de Kasimir Funk del año 14 se describe la avitaminosis B. El cuadro clínico del beriberi, conocido y bien individualizado desde hacía muchos años, se consideraba como una en-

fermedad sin trascendencia práctica para nuestra medicina occidental, acantonadas como estaban todas las observaciones a la población indígena de China, Japón, Indias Holandesas y Filipinas. El médico japonés Takiki consigue llegar a hacer desaparecer casi totalmente el beriberi de los cuadros de la marina japonesa, sin más que modificar adecuadamente la alimentación habitual de sus componentes, ya que estaba casi totalmente integrada por arroz refinado y decorticado. Veinte años más tarde, Eijkmann, el médico colonial holandés, reprodujo el cuadro polineurítico en aves (gallinas y palomos) alimentadas exclusivamente con esta dieta. La administración del grano de arroz entero corregía prontamente las parálisis provocadas en estos animales.

Estos hallazgos de Eijkmann, junto con los obtenidos por los autores americanos Osborne, Mendel, Davis, McCallum, etc., en sus estudios sobre los factores del crecimiento, llevaron a la conclusión de que existía un factor hidrosoluble, que fue llamado factor B, que ejercía una doble acción: una promotora del crecimiento y otra evitadora de la polineuritis. Un extracto de maíz es suficiente para evitar o hacer desaparecer las manifestaciones polineuríticas, pero se muestra inactivo para promover el crecimiento. Si se le añade levadura calentada a 56° C, que por sí sola es inactiva frente a la polineuritis, recupera sus cualidades promotoras y activadores del crecimiento. Estos experimentos de Glodberger sancionaron la idea ya existente de considerar integrada la vitamina B en, por lo meno, dos factores: uno termoestable, sin propiedades antineuríticas y sí con acción promotora del crecimiento, al menos en la rata, y otro factor B₁ termolábil, sin acción sobre el crecimiento pero corrector rápido de los trastornos polineuríticos. Las investigaciones posteriores de una serie de investigadores (Jansen, Donath, Peters, Cogwill, Williams, Andersag, Westphal, etc.) permitieron llegar a poseer un conocimiento cada vez más acabado de este factor B₁, hasta que Windaus pudo llegar a establecer su fórmula empírica, y, más recientemente, por parte de Williams, Imai y Makino, hemos llegado al conocimiento de su fórmula estructural y a su síntesis química.

Aunque, desde el punto de vista químico, la vitamina B₁ es un clorhidrato de tiamina, es corrientemente llamada tiamina a secas, empleándose también muy a menudo el nombre, propuesto por la escuela de Windaus, de aneurina.

El cuadro clínico de la avitaminosis B₁ del beriberi está caracterizado por una serie de trastornos por partes del corazón, de la alimentación hídrica, del aparato digestivo y del sistema nervioso. En la experimentación animal, la supresión absoluta de este factor provoca manifestaciones más reducidas, casi exclusivamente limitadas a la aparición de una polineuritis. Pero si en vez de una privación absoluta sólo se procura al animal de experiencia un aporte insuficiente, entonces se reproduce un cuadro mucho más complejo y que recuerda mucho más al beriberi humano. Los autores americanos, y particularmente McCarrison, distinguen por ello el primer cuadro de polineuritis del segundo, al que llaman beriberi experimental.

En el hombre afecto de beriberi aparece primeramente un discreto cansancio y fatigabilidad, debilidad de la musculatura de brazo y pierna y parastesias en las extremidades, apareciendo muy posteriormente una parálisis progresiva que en un principio puede ser fácilmente confundida con la parálisis de Landry. Los enfermos, por otra parte, sufren una severa insuficiencia cardíaca: el llamado sho-shin. Un carácter típico de los trastornos nerviosos es su simétrica repartición, lo mismo de la parálisis que de los trastornos sensitivos. Anatomopatológicamente se ha considerado como específica la neurodegeneración walleriana para el beribe, aunque en aquélla, cuando es genuina, el proceso degenerativo sigue una marcha descendente, centrífuga, al paso que la progresión lesional del beriberi es típicamente centrípeta.

Ultimamente se han suscitado grandes dudas sobre el carácter específico de estas lesiones, ya que investigaciones histológicas muy precisas han de mostrado *que signos idénticos pueden producirse por hambre simplemente, aunque se ingieran dosis considerables de vitamina B₁*. Precisamente en el cuadro del beriberi el hambre es constante, ya que uno de los primeros signos que hace su aparición y que es de rigurosa constancia es la intensísima anorexia en que estos animales caen, anorexia cuya causa radica muy verosímelmente en la intensa atonía digestiva y en la falta de secreción gástrica, bien puntualizada por Gilman y Cogwill en animales (perros) con un estómago de Pawlow. Aunque es muy probable que la atonía gastrointestinal y su consecuencia inmediata (la dilatación de asas intestinales, que pueden alcanzar un grado enorme, provocando congestión de la mucosa y erosiones) pueden ser explicadas por el estado de anhidremia en que se colocan estos animales, es posible que representasen un papel las pequeñas alte-

raciones del plexo de Auerbach señaladas por McCarrison. Esta anorexia, intensísima y específica, además del beriberi experimental, tiene como consecuencias la disminución del peso y de la temperatura del animal, la caída del metabolismo basal y la tolerancia disminuía para los carbohidratos. Lo difícil es saber si estos trastornos son achacables a un aspecto específico de la deficiencia vitamínica o si deben ser referidos, lo que parece más probable, al estado de inanición, ya que la adición de tiamina puede corregir ciertos trastornos (fundamentalmente los neurológicos), al paso que persisten invariables los síntomas referidos.

Por otra parte, el animal en inanición y sin tomar alimentos se defiende mejor contra la falta de vitamina, ya que las necesidades individuales en tiamina disminuyen cuando el aporte calórico desciende, y a la inversa; y en animales en carencia de tiamina cuyos síntomas no se han hecho aún ostensibles, pueden llegar a exteriorizarse éstos, y bien brutalmente, por cierto, si se les alimenta forzosamente, como demostraron hace ya tiempo Rubino y Collazo.

Se había supuesto por ello que la falta de tiamina perturbe a algún proceso metabólico, produciéndose o liberándose productos intermedios de acción tóxica. Ya veremos ulteriormente cómo ha podido precisarse modernamente este eslabón intermediario.

Debemos señalar ahora que otro de los hechos que ha llevado a muchos autores a pensar en la naturaleza secundaria de los trastornos neurológicos provocados por una dieta deficiente en factor B₁ es lo tarde que aparecen en algunos animales, que, como la rata, pueden llegar incluso a morir por un déficit B₁ sin haber llegado a presentar fenómenos nerviosos. A pesar de todo, la mayoría de los autores se inclinan a considerar los fenómenos neurológicos como estrictamente específicos, y Schuffner cree que la lesión inicial radica en el axoplasma, sin posible objetivación microscópica en la fase inicial, pero que condiciona ya trastornos en la conducción, por cuyo motivo cede tan fácilmente este trastorno, por lo pronto exclusivamente funcional, al emplear una terapéutica intensiva en vitamina B₁. Para Pette, los síntomas nerviosos del beriberi corresponden a una neuropatía periférica múltiple condicionada de modo característico, no por lesiones inflamatorias, sino por alteraciones tóxicodegenerativas, por lo que el nombre habitual de polineuritis no parece el más adecuado, aunque esté prácticamente sancionado por el uso. Esto es de todas formas un

punto de vista exclusivamente formal, limitado, y se aplica igualmente a la lesión de troncos periféricos, sean éstas traumáticas, tóxicas o de naturaleza típicamente inflamatoria.

Sobre el mecanismo lesional íntimo estábamos hasta hace poco tiempo en completa oscuridad. Hoy día podemos, (sin duda, referir todo los trastornos y manifestaciones clínicas de la avitaminosis B₁ a las perturbaciones de metabolismo de los hidratos de carbono y de la eliminación hídrica. Las relaciones entre metabolismo hidrocarbonado y vitamina B₁ son tan íntimas, que podemos considerarlas como un precioso ejemplo demostrativo de la estrechísima unión existente entre vitaminas y principios alimenticios inmediatos.

Evidentemente, una gran parte de los disturbios en este metabolismo hidrocarbonado presentados por los animales en carencia de vitamina B₁ pueden ser referibles al estado de inedia acentuada en que estos animales caen, como ha quedado señalado precedentemente. Tal vinculación debe a veces asignarse a la hiperglucemia y a la disminuída reserva de glucógeno del hígado de estos animales, fenómenos que no se dan en los carentes de vitamina B₁ a los que simultáneamente se les fuerce una alimentación variada. La misma administración de tiamina en el animal en beriberi experimental hace desaparecer rápidamente los fenómenos polineuríticos y no modifica esta hiperglucemia, a menos que se añada una dieta rica en hidratos de carbono. Pero aunque estos trastornos del metabolismo de los glúcidos sean referibles fundamentalmente a la inanición, no es menos cierto que ese mismo metabolismo hidrocarbonado se influye notoriamente por la acción de la aneurina, y las investigaciones de Abderhalden y Wertheim, Cogwill y otros autores han demostrado, como ya adelantamos precedentemente, que las necesidades del organismo en vitamina B₁ acrecentan con la ingestión de hidrocarbonados. Mejor dicho: las necesidades de vitaminas se ven acrecentadas en proporción directa al valor calórico de la dieta alimenticia; pero este aumento es específicamente debido al aumento calórico aportado por los carbohidratos, disminuyendo estas necesidades las grasas. El animal tiaminoprivo tiene un menos consumo de oxígeno, y aunque haya que referir la disminución de las oxidaciones totales a la inanición más que a la falta de aneurina, hay, sin embargo, algunos órganos que específicamente disminuyen su consumo oxigenado por la falta de tiamina y lo aumentan por la adición de ésta. Las experiencias de Peters son decisivas a este respecto, habiendo de-

mostrado este autor que el cerebro aislado de animales (palomas) en carencia de vitamina B₁ apenas si consume oxígeno cuando se le coloca en un puferfosfato con un substracto de ácido pivúrico y láctico, condicionando la adición de tiamina un notable aumento de la combustión oxigenada, aumento que corresponde a una precisa relación estequiométrica, ya que la adición de un mol. de tiamina determina la deshidratación de 400 mol. de pirúvico. El propio Peters ha demostrado que la presencia de un puferfosfato de pirofosfórico es indispensable, y, sin duda, debe establecerse una unión entre este pirofosfórico y la tiamina, ya que la activación del consumo de oxígeno necesita un tiempo de latencia necesario para que combinen ambos elementos. Posteriormente, el descubrimiento de Lohmann y Schuster de la cocarboxilasa (difosfotiamina) ha venido a aclarar esta acción sobre el metabolismo glícido intermediario de la vitamina B₁. En la carencia de esta vitamina hay un déficit de formación de esta cocarboxilasa, cuya consecuencia inmediata es la falta de decarboxilación del ácido pirúvico y su ulterior acumulación electiva en el sistema nervioso y posteriormente en todo el medio interno, e incluso en la propia sangre, donde llega a ser perfectamente dosificable en los enfermos de beriberi y en los animales en los que se ha provocado un beriberi experimental.

El aumento de la carbonuria disoxidativa señalado por Bickel en los animales carentes de aneurina en su dieta, en gran parte queda explicado por esta existencia en su sangre y en la orina de metabolitos imperfectamente oxidados. Una gran parte de estas sustancias son, sin duda, ácidos láctico, pirúvico y metilgliosal, siendo englobadas todas ellas en las llamadas por Thompson y Johnson sustancias que ligan bisulfito (BBS o Bisulfite (Bundle) Substances).

Por otra parte, el progreso conseguido en estos últimos años sobre nuestros conocimientos químicos sobre la tiamina, que culminaron en la posibilidad de su íntesis, han demostrado las íntimas relaciones que pueden establecerse entre la aneurina y el tiocromo, pigmento que no es sino la forma oxidada de la propia tiamina, así como entre ésta y la dihidrotiamina, que constituye su forma de hidrogenación.

Funciona la tiamina como un típico sistema de óxidorreducción. Por otra parte, su acoplamiento al fósforo para constituir la cocarboxilasa se logra con gran facilidad con la adición de un extracto de

mucosa de duodeno o por la acción de oxiclóruo de fósforo y de la levadura.

En el complejo metabolismo de los hidratos de carbono, en su fase anaerobia, sobre la que existen aún tantos puntos oscuros y en la que cada día estamos asistiendo a una ininterrumpida rectificación de hechos al parecer sólidamente adquiridos, la tiamina intervendría en la decarboxilación del pirúvico y u ulterior mutación de acetoglútamico y en succínico. Parece también bien establecido que la propia tiamina condicionaría la desaminación del ácido adenílico y ulterior transformación en ácido inosínico, según los trabajos de Birch y Mapson, por lo que los animales en carencia de B₁ exhibirían un súmulo de aquél (a. adenílico) en los músculos y en la sangre, responsable, entre otros trastornos, de la típica bradicardia, que constituye uno de los síntomas típicos del corazón del beriberi (Wenckebach). Precisamente en este efecto constante de la aparición de la bradicardia, sea o no producida por la efectiva acumulación de adenílico, se basa uno de los procedimientos propugnados por la dosificación y valoración biológica de la tiamina (prueba de la bradicardia de Birch, Mapson y Harris).

Hoy día, que puede disponerse de la sustancia pura, preparada por síntesis, resulta ya anticuada la unidad internacional de aneurina y se tiende a expresar su concentración en los alimentos, la sangre o los excretas, en peso, en gammas.

Debe señalarse a este respecto que los alimentos más ricos en tiamina son el germen de cereales, especialmente el de centeno, la levadura de cerveza y la carne magra de cerdo. En el arroz, la mayor concentración de esta vitamina se encuentra en su salvado, lo que explica la pobreza que en la misma posee el grano descascarillado.

Todos los animales, y particularmente el hombre, necesitan un aporte mínimo indispensable de esta vitamina B₁. Debe señalarse el hecho de que ciertos organismos, entre los mamíferos, los hervíboros, poseen una flora microbiana intestinal capaz, al parecer, de efectuar su síntesis. No otra explicación puede darse al hecho de que las ratas en carencia de esta vitamina mejoren sus signos carenciales, si habían comenzado a exhibirlos, o no lleguen, efectivamente, a presentarlos si ingieren sus propias deyecciones, así como que estas mismas deyecciones corrijan el cuadro polineurítico de palomas en beriberi experimental.

De la tiamina ingresada con la alimentación, una parte es utilizada y otra, muy verosímilmente, destruída, por lo que no parece probable se puedan condicionar fenómenos de hiperavitaminosis B₁. Desde luego, debe existir un depósito de esta vitamina, y, al parecer, los órganos más ricos en ella son los riñones, el cerebro, el hígado y todo el sistema muscular, particularmente el miocardio. Su eliminación ocurre con el jugo gástrico y con la secreción láctea; pero es fundamentalmente la orina de vía de orina de eliminación más importante. La tasa de su excreción alcanzaría alrededor de los 150 gammas por volumen urinario de veinticuatro horas en el hombre en condiciones de alimentación variada normal; pero es indudable que esta cifra sufre oscilaciones de consideración con relación a distintos regímenes y con referencia al estado previo del organismo, según que estuviese saturado o, por el contrario, carente de esta vitamina. En sangre, la tasa de tiaminemia oscilaría alrededor de los cinco gammas por cien centímetros cúbicos de sangre, según los datos de Schroeder.

Los procedimientos de valoración y de titulación que se han venido utilizando para la vitamina B₁ eran fundamentalmente biológicos e imprecisos. Aparte de la prueba ya señalada de la bradicardia propuesta por Birch, Mapson y Harris, se utilizaban con el mismo fin otros efectos condicionados en distintos animales de experiencia. Así, por ejemplo, el procedimiento de Chik, valorando el efecto promotor sobre el crecimiento de la rata, o la prueba de la paloma de Kinnersley, por el efecto logrado en la recuperación del síndrome paralítico de la polineuritis. Mientras no se ha dispuesto de otros procedimiento más precisos, con estos biológicos se hacía una titulación en unidades internacionales, considerándose como una unidad el efecto producido por 10 miligramos del producto de absorción logrado en una tierra de infusorios de una cáscara de arroz tipo conservada en el Instituto Nacional de Investigaciones de Inglaterra.

Hoy día existen procedimientos mucho más perfectos, siendo uno de los más utilizados en Norteamérica la llamada prueba de la cataturulina, propugnada por Peters y consistente fundamentalmente en la medición del efecto acelerantes sobre la respiración de un cerebro de rata carencial. De todas formas, es mucho más sencillo y proporciona una suficiente exactitud cualquiera de los procedimientos químicos hoy día en uso, de los cuales los dos más frecuentemente empleados son el del propio Peters y McCollum, comparando colorimétricamente la re-