

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 oxiclórico 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-

FISIOPATOLOGIA DE LA VITAMINA B₁ Y SUS APLICACIONES A LA CLINICA NEUROLOGICA

por el

Dr. R. Martínez Domínguez

II

Puesto que la falta de vitamina B₁ conduce a la imposibilidad de descomponer el ácido pirúvico, como hemos señalado, el nivel de esta sustancia en la sangre puede utilizarse como indicativo de la falta de vitamina B₁. Este procedimiento ha sido fundamentalmente empleado por Marrack. Hay otros muchos procedimientos, como los de Marrak y Hollering, etc., en los que no entramos en su detalle técnico, dada la índole que queremos darle a nuestro trabajo.

Aunque la genuina avitaminosis B₁ no existe prácticamente entre nosotros como típico proceso carencial, no se puede por menos de reconocer que la posibilidad y probabilidad de su presentación puede darse en una multitud de circunstancias en las que haya un cierto déficit de su aporte que, ecampañado de una dieta unilateral demasiado rica en carbohidratos, pueda producir efectos carenciales. Ya hemos señalado los resultados experimentales obtenidos por Collazo y otros autores demostrativos del típico efecto pernicioso que la alimentación exclusiva a rica en carbohidratos produce en los animales con polineuriti experimental; y, por otra parte, son también antiguas las observaciones clínicas demostrativas de este mismo efecto empeorante, que en los enfermos de beriberi desenvuelve la alimentación rica en féculas y su efecto corrector por las grasas. Recientemente, la escuela de Abderhalden ha podido reproducir en palomas un cuadro polineurítico con aporte suficiente de vitamina B₁ sin más que deequilibrar suficientemente las proporciones d los hidrocarbonados de su alimentación, y en la clínica humana, Stepp y Schroeder han podido observar este mismo hecho, desencadenador de fenómenos polineuríticos de las dietas exclusivas de hidratos de carbono usficientemente prolongadas, conteniendo un aporte teórico suficiente de tiamina.

Pero es que aun podemos concebir otro mecanismo de carencia en el hombre, pues determinadas alteraciones en la pared del conducto gastrointestinal pueden condicionar una defectuosa absorción de la vitamina, que en este caso, aunque aportada por la alimentación en cantidades suficientes, no es realmente ingresada en el medio interno, pues su absorción parece que se realiza fácilmente con la adición a los dos elementos (tiamina, ácido fosfórico) de mucosa duodenal, condiciones anormales de esta mucosa pueden perturbar decididamente su absorción. Así como la primera forma puede ser llamada de beriberi dietético, esta última puede ser considerada como beriberi gastrógeno o enterógeno. Y aun debemos considerar otra forma de beriberi que podríamos llamar endógeno en aquellas circunstancias en que las necesidades orgánicas de aneurina están anormalmente acrecentadas, como parece ser el caso en un sinnúmero de procesos infecciosos, el de Basedow, y, sobre todo, en el embarazo y la lactancia, en cuyas circunstancias, además, suelen surgir los enfermos un régimen alimenticio preponderante de hidrocarbonados que cierra el círculo acrecentando más aún las necesidades orgánicas de vitamina B₁.

Así, pues, en nuestra clínica habitual es bien cierto que no existe ocasión de observar beriberi genuino; pero sí, por el contrario, es muy frecuente una serie de cuadros a los que vamos a pasar revista seguidamente, y en los que el organismo queda en situación deficitaria en su balance de vitamina B₁, sea por mecanismo fundamentalmente dietético, o gastroenterógeno, o endógeno, o por una mezcla o imbricación de estas patogenias.

Puesto que los grados menores de deficiencia de tiamina han de ser más comunes que la carencia fuerte de vitamina,* es importante reconocer los primeros síntomas. Según Marrack, éstos son la fatiga por pequeños esfuerzos y la pérdida del apetito, seguidos de irritabilidad, hiperestesia de los pies y de las pantorrillas.

Se ha concedido mucha atención a deficiencia de vitamina B₁ como causa de polineuritis, bien presentándose espontáneamente u ocurriendo en asociación con otros trastornos. El papel de esta vitamina en la polineuritis del beriberi fué uno de los primeros descubrimientos que indicaron la importancia de estos factores accesorios del alimento, como fueron llamados entonces, asunto que ha sido posteriormente revisado por Nngley, siendo muy demostrativas las experiencias de Strauss sobre la importancia de la deficiencia de la vitamina B₁ en la etiología de las polineuritis.

La polineuritis alcohólica constituye la más precisa indicación terapéutica de un tratamiento intensivo por vitamina B₁. Clásicamente, como es bien sabido, esta polineuritis se había achacado a una acción directa del alcohol sobre los centros y vías nerviosos, pero modernamente se tiende a interpretarla como vinculada directamente a la gastritis y enteritis crónica, que tan frecuentemente exhiben los alcohólicos inveterados. El efecto maravilloso que podemos lograr en gran número de casos aun con síndromes neurológicos muy desarrollados que en principio pudiéramos haber considerado como irreversibles, por la administración parenteral de aneurina, y el fracaso, casi sistemático, de esta medicación vitamínica, si sólo se emplea por vía oral, tienen una fuerza demostrativa en el sentir de interpretar esta polineuritis como ligada a una defectuosa absorción. Al mismo tiempo, el alto valor en calorías del alcohol como alimento aumenta la necesidad de vitamina B₁, y, por lo tanto, aumenta la deficiencia relativa. No obstante, aun no está claro que la deficiencia de vitamina B₁ sea sólo el factor etiológico en la polineuritis alcohólica, y menos aún en la producción de todas las molestias nerviosas que pueden ocurrir en el alcohólico crónico. Nuestra experiencia en la clínica nos lleva a deshechar en todo caso el tratamiento complementario por vía oral y utilizar solamente la vía parenteral, recurriendo incluso a la vía endovenosa, poniendo 25 miligramos de una vitamina B₁ cristalizada y haciendo pequeños ciclos de cuatro a seis días de duración, con una pausa de tres días y un nuevo ciclo, si ya se obtuvieron efectos ostensibles en el primero.

Evidentemente, en los enfermos etilíticos es donde suelen obtenerse los más brillantes resultados, con la condición de que los trastornos neurológicos no tengan demasiada antigüedad. Schroeder ha comunicado varios casos de polineuritis alcohólica en las que pudo objetivarse una disminuída excreción urinaria de vitamina B₁.

Pero no son solamente las polineuritis, sino que otros trastornos neurológicos y psiquiátricos de alcohólicos se benefician también de esta terapéutica. Kloster, en Noruega, ha comunicado dos casos de *delirium tremens* intenso curados con aneurina, y Bardosky, en América, ha obtenido resultados verdaderamente alentadores en 33 de 36 psicosis alcohólicas de distintos tipos con y sin *delirium*.

Por lo demás, el parecido clínico que a veces pueden mostrar los enfermos de polineuritis alcohólica con el beriberi genuino queda bien explícito en la siguiente, que no nos resistimos a consignar:

Enfermo de cuarenta y seis años, alcohólico inveterado, que se presenta con un cuadro de edemas de ambas piernas hasta por encima de la rodilla; parálisis radial bilateral, de veintitrés días de antigüedad, con atrofia ostensible muscular, negatividad de equileos y rotulianos en ambos lados, gran disnea de esfuerzo y de reposo, *taquicardia* con todos muy blandos y diarrea copiosa, que tiene desde hace un año. Radioscópicamente pudo objetivarse una dilatación masiva de corazón, y el quimismo fraccionado puso de relieve la existencia de una aquilia histaminresistente. Una anemia secundaria con 55 por 100 de hemoglobina y tres millones de hematíes. Esto es una polineuritis de tipo beribérico, más un cuadro de edemas e insuficiencia cardíaca en un gástrico. Sin otro tratamiento que dos ciclos de cinco días cada uno, cada día con 25 miligramos de aneurina, este enfermo se recuperó totalmente no sólo del síndrome neurológico, sino también, y con mayor rapidez aún, de su insuficiencia cardíaca. Ulteriormente no se ha podido precisar si se recuperaron los reflejos, que permanecían abolidos, ni si se había modificado la aquilia, pues el enfermo, que se encuentra bien, no ha acudido a nuevo reconocimiento.

Es evidente, pues, que estos cuadros neurológicos, al menos la clásica polineuritis etilíca, podemos considerarla como un síndrome carencial por reabsorción entorpecida.

Esta misma interpretación de avitaminosis o hipoavitaminosis por defecto de reabsorción ha pretendido ser dada a la medulosis de la perniciosa. Mayer ha comunicado varias observaciones de curación de síndromes neuroanémicos por la aneurina. Nuestra experiencia es muy escasa, ya que sólo hemos tratado un solo caso que, por cierto, tuvimos encamado mucho tiempo en la sala de mujeres del servicio de nuestro Prof. Rodrigo (que en paz descanse) y que permaneció invariable, a pesar del intenso tratamiento que le hicimos en dosis y en tiempo. El fracaso ha sido, generalmente, el resultado obtenido por la mayoría de los autores.

Las estrechas relaciones, ya anteriormente señaladas, entre la vitamina B₁ y el metabolismo de los hidrocarbonados han llevado a muchos autores a pensar si las neuritis tan frecuentes en los diabéticos, así como las polineuritis metabólicas que se observan en la adiposidad

(adiposita dolorosa) y en otras alteraciones del metabolismo (en la gota, por ejemplo) pudieran ser referidas a un déficit vitamínico en B₁. Las comunicaciones sobre resultados obtenidos en estos enfermos, principalmente en diabéticos, son muy contradictorias. En las historias revisadas por nosotros, principalmente las del servicio, no hemos recogido experiencia satisfactoria más que en un caso de neuralgia bilateral del trigémino (rama oftálmica), en una obesa diabética; pero los buenos efectos obtenidos no pueden ser exclusivamente achacados a la tiamina, ya que la enferma simultáneamente fué tratada con insulina y había sufrido recientemente un tratamiento radioterápico. Creemos, pues, que es muy difícil obtener conclusiones categóricas, aunque en el fondo hay que mantener un cierto escepticismo, pues no en balde se ven permanecer invariables todos los síndromes neurológicos observados en los diabéticos que no habían evolucionado favorablemente al tratar correctamente la diabetes.

Entre la hipovitaminosis B₁ condicionada por patogenia endógena, la polineuritis del embarazo, que muy corrientemente se presenta en forma de neuritis aislada, es, sobre una relativa frecuencia, de indudable patogenia carencial, aunque en casi todos los casos existe una verdadera constelación etiológica. Ya los médicos coloniales habían señalado la frecuencia con que el embarazo exterioriza un beriberi hasta entonces latente; pero hoy sabemos, gracias fundamentalmente a las investigaciones de Stahler, que las necesidades orgánicas en vitamina B₁ están considerablemente acrecidas durante la gestación, pudiendo alcanzar, en sentir de este autor, hasta diez veces su valor normal. Por otra parte, un régimen dietético mal orientado, defectuoso en proteínas y grasas y excesivamente abundante en hidrocarbonados, como siguen muchas embarazadas, aumenta el requerimiento de aporte de tiamina, y sobre este hecho se injerta muchas veces la defectuosa absorción por vómitos repetidos, tan frecuentes en las embarazadas, o por infecciones intercurrentes. La fase de la gestación en que más frecuentemente estallan estas neuritis carenciales es entre el tercero y cuarto meses. Por regla general, el resultado terapéutico es de gran brillantez y los fracasos se pueden imputar a una dosificación insuficiente, por lo que es conveniente hacer un tratamiento intensivo como con los alcohólicos, con dosis de 25 miligramos e incluso de 50 miligramos o más diarios.

Muchas veces, la interrupción de la medicación después de un ciclo de cinco a siete días va seguida de la reaparición de los trastornos, pero siempre con menor intensidad; y, por lo demás, suelen corregirse hasta los vómitos, por lo que algunas veces hemos utilizado un tratamiento con aneurina en gestantes con hiperemesis, aun sin fenómeno neurítico alguno, y debemos señalar que en todas las ocasiones hemos asistido a la desaparición o, al menos, a la atenuación del síndrome. Recientemente, varios autores, entre ellos Kapeller-Adler, teniendo en cuenta la afinidad de la vitamina B₁ por la histaminasa, desaconseja el uso terapéutico de esta vitamina en el embarazo.

Schoeder ha insistido mucho en la frecuencia con que en nuestro clima europeo se presenta un beriberi nostras, la mayoría de las veces dándose en sujetos portadores de antiguas gastropatías que vienen siguiendo desde hace años un régimen demasiado unilateral, excesivamente hidrocarbonado. Muchas veces puede valorarse un motivo desencadenador, en forma habitualmente de una infección, por lo que queda la duda si aquella neuritis no debe adscribirse rigurosamente al episodio infeccioso. Por otra parte, se trata de cuadros clínicos no completos ni mucho menos, sino de formas frustradas, de microavitaminosis, si se puede emplear esta expresión (utilizada por el propio Schoeder), en la que sólo aparecen clínicamente, al lado de trastornos digestivos anespecíficos, pequeña sintomatología de picores, parestesias, calambres y debilidad muscular, especialmente en miembros inferiores, formas, pues, que, como reconoce el propio autor, sólo pueden diagnosticarse un poco forzadamente. En el año 40 hemos asistido un gran número de enfermos de edema de hambre en los que, efectivamente, se observa con frecuencia cuadros neuríticos discretos y trastornos fundamentalmente subjetivos que podrían valorarse en este sentido. Por otra parte, se trata de enfermos que suelen exhibir aquilia o hipoclorhidia, al menos, con enteritis y diarreas y, sobre todo, con sus edemas típicos. Es evidente que en estos enfermos podemos hablar de una pluriavitaminosis, aparte de otros aspectos que no tocamos, y en este sentido la utilización terapéutica de tiamina estaría perfectamente indicada. Pero todo clínico que haya asistido estos cuadros ha podido comprobar cómo ceden espontáneamente, sin más que el enfermo repose y se alimente adecuadamente.

Después de haber señalado estos cuadros neuríticos del etilismo, de la diabetes, del embarazo y de la inanición, debemos señalar las fre-

cuentísimas neuritis postinfecciosas. Los más brillantes resultados han sido obtenidos en las neuritis postdiféricas, especialmente en la frecuente parálisis de la acomodación. Nosotros hemos tenido un caso brillantísimo en sus resultados en un enfermo que presentó un cuadro de pseudotabes por polineuritis postdiférica, enfermo en el que el tratamiento intensivo por aneurina hizo desaparecer todos sus trastornos, de una antigüedad de cerca de dos meses y frente a los que podía haberse pensado en alteraciones irreversibles. En cambio, hemos fracasado sistemáticamente en otras neuritis infecciosas, especialmente en neuritis melitocócicas, que es la infección de la que tenemos una casuística más abundante, pues son muchos los enfermos de este tipo vistos en el servicio. Desde el punto de vista teórico, el carácter carencial de las neuritis postinfecciosas no puede negarse ni afirmarse rotundamente, pudiéndose considerar dos eventualidades fundamentales en la relación patogénica entre carencia o déficit de B₁ y polineuritis de infección: a) Podría estar aumentada la destrucción endógena de vitamina y verse favorecida de este modo la disposición para una inflamación neural (ganglionitis), análogamente a lo que sucede o se admite para las polineuritis etílicas. O b) Una acción endotóxica de la propia infección neutralizaría, paralizaría la acción vitamínica.

Sea cual fuere la verdad de estas ideas, en las que tanto han insistido Stepp y sus colaboradores, es evidente que este campo de las frecuentísimas neuritis infecciosas está necesitado de una mejor investigación.

Debemos señalar que para Kuhnau son posiblemente de naturaleza hipovitamínica las neuritis relacionadas con factores tóxicos exógenos del tipo de las condicionadas por el plomo, arsénico, bismuto, mercurio, sulfuro de carbono, etc. Para este autor y otros, especialmente americanos, el mecanismo patogénico habría de verlo en alteraciones previas, por el tóxico, de la mucosa gastrointestinal, de tal naturaleza e intensidad, que dificultan la absorción de la tiamina. Engelhard, de la clínica dermatológica de Turinca, pudo provocar trastornos paréticos de tipo beribérico en palomos intoxicados con disepal y obligados a realizar un continuado esfuerzo muscular. Este mismo mecanismo genético señala Hullstrung para la neuritis del óptico producido por el ulirón. Por otra parte, un cierto número de autores, sobre todo dermatólogos, comunican buenos resultados terapéuticos en polineuritis del tallo, por el empleo intensivo y prolongado de vitamina B₁, igual-

mente que en neuritis arsenicales. No tenemos experiencia de estas neuritis tóxicas, pero creemos que antes de confiar demasiado en los éxitos terapéuticos con la vitamina B₁ es necesaria una mayor experiencia.

En la experiencia de todos los clínicos, pero fundamentalmente en la del oftalmólogo, se ven con frecuencia enfermos de neuritis óptica simple y, con más rareza, de tipo retrobulbar, en muchos de cuyos casos, de los que su origen permanece en la más completa oscuridad, es posible obtener éxitos brillantes con un tratamiento precoz e intensivo con vitamina B₁.

En este punto, consideramos oportuno hacer un breve resumen sobre la intervención de los factores de la nutrición en la etiología de las lesiones del nervio óptico, y muy fundamentalmente en cuanto a la vitamina B₁ se refiere. Hay evidencia de que los factores nutritivos con frecuencia juega un papel en la causa de las lesiones de los nervios ópticos. Ya Cohén señaló la atrofia óptica como señal indicadora de la anemia perniciosa, observación que poco más tarde es demostrada experimentalmente por Jensen. Se ha demostrado que después de reseca el estómago y las glándulas de Brunner del duodeno a perros jóvenes encontramos un cuadro hemático parecido al de anemia grave de tipo hipocrómico, unido a síntomas semejantes a los de la pelagra. Jensen, examinando los ojos extraídos a estos animales de experimentación, que parecían estar ciegos, encontró, aparte de lesiones en algunas células de la retina, desmielinización y proliferación de la glía en los nervios ópticos. Jensen considera que estas lesiones es resultado de la falta de una substancia normalmente presente en el jugo gástrico, puesto que la vitamina B₁ administrada no dió resultado y sí mejoraron al darles jugo gástrico. Campbell, Biggart y Russell observaron lesiones focales en los nervios ópticos, en casos de encéfalopatía de Wernicke, en el origen de la cual, como luego veremos, juega un papel importante la deficiencia de vitamina B₁.

Bellantyne ha observado que se dan casos de lesiones de nervio óptico en la hiperemesis gravídica, comenzando en forma de neuritis retrobulbar y extendiéndose a una papilitis, observación que tiene gran importancia, ya que hemos señalado el hecho de que las complicaciones nerviosas de la hiperemesis son atribuidas por la mayoría de los autores, en parte al menos, a la deficiencia de vitamina B₁, y las lesiones del nervio óptico pueden ser los primeros síntomas nerviosos. Gottlieb

refiere un caso de neuritis retrobulbar bilateral en un paciente de alcoholismo crónico con polineuritis probablemente debido a falta de vitamina B₁. Moore describe casos de atrofia óptica debida a neuritis retrobulbar, que él atribuye a avitaminosis. La enfermedad fué observada en Nigeria del Sur, donde los síntomas de neuritis retrobulbar bilateral aguda estaban asociados a inflamación dolorosa de la lengua y de la boca, escamas y picazón en el escroto y otros síntomas nerviosos y mentales. Generalmente, los discos ópticos están normales durante el período agudo; más tarde, la apariencia es la de atrofia óptica primaria. Moore atribuye tal condición a la falta de una vitamina del grupo B.

Hay, por tanto, una considerable experiencia para hacer resaltar el valor de una nutrición defectuosa en este tipo de neuritis, y muy especialmente la deficiencia de vitamina B₁. No podemos olvidar, aun sin afirmar rotundamente este valor carencial, que una cierta proporción de estos enfermo curaba también, y a veces de manera irresidual, antes de que dispusiéramos de preparados efectivos de aneurina. De todas formas, su empleo debe hacerse de manera sistemática y a dosis suficientemente altas, al menos 25 miligramos diarios durante diez o doce días, repitiendo el ciclo.

Cierto tipo de neuritis no ópticas que se dan con frecuencia relativa en la práctica en enfermos en los que la exploración detenida llega a demostrar la existencia contemporánea de aquilia, suelen beneficiarse mucho con la tiamina. No se trata de alcohólicos que tengan una gastritis, sino de enfermos no bebedores que han estado siempre bien, incluso sin molestias por parte del aparato digestivo, y en los que aparece como primera y única enfermedad una neuritis o un cuadro más amplio de neuritis múltiple. Se ha pensado que, posiblemente, la vitamina B₁, como otros principios, quizá deberá ser activada por la secreción gástrica, por algún factor intrínseco contenido en el jugo y cuya excreción fuese asociada al clorhídrico, como acontece con el factor intrínseco antianémico. No hay demostración objetiva en este sentido y parece más plausible admitir simplemente que el equívoco, sobre todo si tiene diarreas, absorbe defectuosamente en su intestino la tiamina. Morcillo recomienda el uso de esta vitamina en la corea de Huntington, que señalamos, ya que no tenemos experiencia personal.

Después de haber pasado revista a una serie de procesos de los cuales hemos visto que existen algunos como las polineuritis de los alcohólicos y las neuritis de la gestación, cuya génesis es, si no total-

mente, al menos en parte, carencial, y haber señalado el factor hipovitaminósico secundario que puede darse en otros cuadros neuríticos, debemos señalar ahora que, prácticamente, no existe cuadro neurológico en el que no haya sido estudiada la acción de la vitamina B₁. En todos ellos fracasa rigurosamente, como no era menos de esperar, ya que no existía ningún fundamento científico para su utilización. Desde la *tabes* a la *esclerosis en placas*, no hay enfermedad del sistema nervioso en la que no se haya ensayado ampliamente este tratamiento, ineficaz en todos ellos, menos en la *encéfalopatía de Wernicke*, de la que nos vamos a ocupar ahora para terminar nuestro estudio sobre el sistema nervioso cerebroespinal.

A medida que se va conociendo mejor la enfermedad de Wernicke, se va dando más importancia a la deficiencia de vitamina B₁ como causa, aunque teniendo que tener en cuenta otros factores de la nutrición. Campbell y Biggart, en 1939, refieren doce casos y revisan la literatura, confirmando las observaciones originales de Wernicke en cuanto a los cambios patológicos. Hay en el cerebro focos marcados de congestión con muchas pequeñas hemorragias petequiales que afectan con preferencia ciertas regiones. Las lesiones son casi siempre simétricas, estos autores describen la anatomía patológica, en la que nosotros no vamos a entrar, ya que sólo nos interesa poner de manifiesto la importancia de la vitamina B₁. Jolliffe, Wortis y Fein, en 1941, dan noticias de una serie de 27. Sacan como consecuencia que el síndrome clínico no presenta un perfil claro, sino que en general consiste en el oscurecimiento de la conciencia, oftalmoplejías variantes y ataxia. Esta frecuentemente precedido o acompañado de delirio, y en los pacientes que se recuperan se observan con frecuencia un síndrome de Korsacow residual. Los autores dicen que la oftalmoplejía está invariablemente precedida o acompañada de polineuritis. Esto no fue así en los experimentos de Campbell y Russell en 1941; hallaron sólo nueve casos de polineuritis de 21 pacientes que refieren; por lo demás, refieren las mismas características clínicas. En este trabajo experimental muestran los referidos autores que la deficiencia en vitamina B₁ aparece como el primer factor en la etiología de esta encéfalopatía, haciendo un estudio del nivel de piruvato en sangre antes y después de la terapia con vitamina B₁. La mejoría clínica ocurrió entre las veinticuatro y setenta y dos horas, con desaparición de la oftalmoplejía y mejoramiento del estado mental, y siempre se anticipaba al completo

retorno a la normalidad del metabolismo del ácido pirúvico. Sin embargo, los autores, aun cuando afirmando la importancia de la deficiencia de vitamina B₁ en la etiología de esta enfermedad, creen existen otros factores nutritivos dignos de tenerse en cuenta.

Si la deficiencia de vitamina B₁ es la causa principal de esta enféfalopatía, esta falta puede ser el resultado de una variedad de desórdenes. El alcoholismo crónico era la primera causa descrita culpable de 31 casos de 34 de Worts y sus colaboradores. Pero cuando la encéfaloopatía ha sido mejor estudiada, se ha hallado en asociación con otros trastornos de la nutrición. El alcoholismo se presentó solamente en cinco casos o, posiblemente, en ocho de los 21 de Campbell y Russell. Carcinoma gástrico existía en otros cinco casos y vómitos por embarazo en dos.

No tenemos experiencia ninguna, pero los autores que la tienen señalan se debe hacer un tratamiento con dosis no menores de 25 miligramos diarios continuadas durante largo tiempo, aun cuando hayan remitido algunos síntomas, llegando algunos experimentadores a emplear la vía intraveinsa, que, por lo demás, puede emplearse sin ningún inconveniente.

En el sistema nervioso vegetativo, la vitamina B₁ cumple un campo de indicaciones que no por menos conocido deja de ser prometedor, quizá más que en el sistema cerebroespinal que acabamos de estudiar.

El gran complejo clínico que es la distonia vegetativa, especialmente sus manifestaciones circulatorias, encuentra un decidido correctivo en muchas ocasiones con el empleo prolongado de tiamina. Aunque no se han emprendido investigaciones sistemáticas sobre balances de vitamina B₁ en estos cuadros de corazón irritable, astenia neurocirculatoria, etc., y similares, no deja de ser impresionante el parecido clínico que con ellos guardan los trastornos descritos por Weiss y Wilkins en sujetos que habían exhibido con anterioridad reciente o más remota trastornos inconfundiblemente carenciales de esta vitamina, incluso genuino beriberi en algún caso. Este cuadro sindrómico consiste fundamentalmente en un grupo de signos subjetivos de claro abolengo vegetativo (palpitaciones, sensaciones de angustia y de inquietud, sudoraciones profusas, albilidad vascular, tendencia a las lipotemias y vértigos) y objetivamente suele comprobarse en ocasiones una evidente dilatación global del miocardio, y más constantemente aún, alteraciones electrocardiográficas consistentes en aplanamiento e in-

versión de T y alargamiento del espacio R. T. Jiménez Díaz cita los resultados obtenidos por Jolliffe, Goodhart, Gennis y Cline en sujetos normales a los que pudieron provocar cuadros similares inconfundibles, además, con las distonias después de someterlos durante algún tiempo a una dieta pobre en tiamina, comprobada por su disminuída excreción urinaria.

Por otra parte, en el hipertiroidismo, cuya existencia es indudable en un alto porcentaje de los enfermos con cuadros de distonías vegetativas, existe un balance deficitario de aneurina, al parecer debido a un exceso de consumo o quizás destrucción de la misma. Ya se comprende, pues, que en estos enfermos, a los que generalmente se les hace seguir un dieta rica en hidrocarbonados, se presentarán cuadros en cuya patogenia, muy verosímilmente, se puede invocar un factor de hipoavitaminosis B₁.

Pero con ser prometedores estos hechos, la indicación terapéutica más precisa y efectiva de la aneurina la dan las afecciones vasculares vegetativas. La tiamina, efectivamente, es un poderoso activador de ese transmisor químico de la inervación parasimpática que es la acetilcolina, de suerte que todos los estados angioespásticos sometidos a la solución terapéutica de la acetilcolina suelen beneficiarse ostensiblemente con la adición de aneurina a grandes dosis y por vía intravenosa fundamentalmente. En la claudicación interminente espinal especialmente es donde se han obtenido los mejores resultados. Esta asociación acetilcolinavitamina B₁ debe ser sistemáticamente empleada en los síndromes vasculares de los miembros, sean por arteritis o por neuritis simpática, y su riguroso fracaso debe constituir el antecedente indispensable antes de formular en firme una indicación operatoria mutilante. Aunque la brillantez de los resultados está en relación directa con la precocidad y la intensidad de su empleo, un gran número de autores han obtenido resultados satisfactorios incluso en casos que no parecían ya iniciales.

Como hemos visto, son varios los procesos que pueden beneficiarse con un tratamiento con vitamina B₁. Hay que hacer fundamentalmente una dosificación suficiente y un tratamiento mantenido, y teniendo en cuenta, como hemos visto, las dificultades de absorción que existen por vía digestiva, debemos utilizar la vía parenteral. La más usual es la subcutánea, pero puede también emplearse la intravenosa, que en muchos casos nos será de gran utilidad y, desde luego, de perfecta to-

lerancia. Strauss recomienda, tras una buena indicación, dosis de comienzo entre 30 a 50 miligramos por vía parenteral, haciendo un tratamiento complementario de 30 miligramos por vía digestiva, así como aconseja que el paciente haga una alimentación rica en esta vitamina. A veces es conveniente empezar por dosis más fuertes, de 100 miligramos, y sostenerlas durante varios días.

Existen otros factores que, aunque secundarios, debemos tener en cuenta y que muchas veces tienen una influencia decisiva, y son los demás factores de la nutrición, pues son muchas las veces que el déficit es plurivitamínico, como, por ejemplo, en la encéfalopatía de Wernicke, en la que, junto con la tiamina, debemos administrar ácido nicotínico.

Cuando el déficit vitamínico es secundario, atenderemos al trastorno primario, que puede radicar, como hemos visto, en estómago, intestino, etc., a más de dar un suficiente aporte.

Las posibles indicaciones terapéuticas de la vitamina B₁ abarcan un amplio campo en otros sectores de la patología, especialmente en ciertos trastornos del aparato digestivo, de la eliminación hídrica y de la función circulatoria, los cuales no vamos a examinar, ya que nuestro propósito era sólo revisar las relaciones fisiopatológicas y terapéuticas entre la vitamina B₁ y el sistema nervioso. (per Hispalis Médica, 61/1948.)

BIBLIOGRAFIA

- BAILEY: *Asch. of Neurol. and Psychiatry*, 56, 6, (1946).
BELLANTYNE: *Jour. Obstet. Gynec.*, 48, 206 (1941).
BINKNELL: *Lancet*, 238, 10 (1940).
BICKNELL and PRESCOTT: *The Vitamins in Medicine* (Londres, 1942).
CAMPBELL and BIGGART: *Jour. Path. and Bact.*, 48, 245 1938.
CAMPBELL and RUSSELL: *Quart. Jour. Med.*, 37, 41 (1941).
COHÉN: *Lancet*, 1.202 (1936).
COWGILL: *The vit. Brej. atc.* (New-Haven, 1935).
GRANDE: *Las vitaminas*, Ibys (1944).
GRANDE: *Rev. Ibys.*, 11, 12 (1947).
GRANDE y PERAITA: *Avitaminosis y sistema nervioso* (1941).
GOTTLIEB: *Brit. Journ. Ophthal*, 25, 556 (1941).
HARRIS: *Vitamins and vitamin deficiencies* (Londres, 1938).
JENSEN: *Acta Ophthal*, 16, 649 (1938).

- JIMÉNEZ DÍAZ: *Patología Médica*, Ed. Científico-Médica.
- JOLLIFFE, COLBERT and FEIN: *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 107, 642 (1936).
- KAPELLER ADLER: *Edib. Med. Jour.*, 50 (mayo 1943).
- KINNERSLEY y PETERS: *Bioch. Jour.*, 23, 1.126 (1929).
- LAUBENTHAL: *Neurología*, Ed. M. Servet (1946).
- LOHMANN y SCHUSTER: *Bioch. Meits*, 294, 88 (1937).
- LOVAT: *Principes of Human Physiology* (Londres, 1945).
- MARRACKAND HOLLERING: *Lancet*, 325 (1939).
- MC COLLUM y col.: *The newer., etc.* (Nueva York, 1939).
- MORCILLO: *Rev. Clin. Esf.* (agosto 1943).
- PETERS: *Lancet*, 1, 1.161 (1936).
- RODRIGO SABALETTE: *Pat. Med.*, Bañuelos, 5, ed. (1945).
- SÁNCHEZ RODRÍGUEZ: *Anemias y alimentación*. Tesis doctoral (1935).
- STEPP, KÜHMAN, SCHROEDER: *Las vitaminas, etc.* (Munich-Wiesbaden, 1939).
- STRAUSS M. B.: *Jorun. Amer. Med. Assoc.*, 110 (1938).
- WARDERNER y LENNOX: *Lancet*, 6, 436 (1947).
- WORTIS, BUEDING, STEIN and JOLLIFFE: *Arch. Neur. ad Psyciatry*, 47, 215 (1942).

Influencia del tabaco.—Morton observa a un total de 1.257 pacientes, y encuentra en las operaciones abdominales realizadas en los fumadores (más de diez cigarrillos diarios), un curso post-operatorio morboso seis veces mayor (9,3 por 100) que en los no fumadores (3,3 por 100). Entre 300 fumadores, 159 (el 53 por 100) enfermaron de bronquitis; entre 180 poco fumadores 50, igual al 27,7 por 100, y entre 66 no fumadores sólo 4 (6 por 100). Se pone de manifiesto, por lo tanto, que el fumador tiene una mayor tendencia que el no fumador a las complicaciones post-operatorias con serios trastornos pulmonares y bronquiales. También es de interés el hecho de que del total de operaciones la cifra de la morbilidad masculina (38 de 599, igual al 6,3 por 100) sobrepasa a la femenina (24 de 658, igual al 3,6 por 100) en el doble; pero que, por el contrario, la morbilidad entre las mujeres que fuman (más de diez cigarrillos diarios), con un 17,4 por ciento, es el doble que la masculina (9,3 por 100) y, como en el caso de los hombres, es casi seis veces más elevada que en las no fumadoras.—(per *Rev. Clín. Española*, 1947.)