

do p-aminobenzoico, pterinas y ácido fólico), habiéndose demostrado, en numerosos trabajos de investigación, que cada uno de estos factores representa un cierto papel en la función hematopoyética.

Después de conseguida la síntesis del ácido fólico, se han realizado numerosos trabajos para comprobar su acción hematopoyética. En las anemias hiperocrómicas actúa de una manera muy semejante a los extractos hepáticos, y por ello se ha pensado en la relación que podría tener con el principio antipernicioso de Castle, problema que todavía no está completamente esclarecido.

Mamie y Rivier opinan, en 1946, que el síndrome clínico de las anemias hiperocrómicas es debido a la carencia de un complejo enzimático que actúa a la vez sobre la hematopoyesis y sobre los mecanismos de regulación del quimismo celular.

Ultimamente, numerosos investigadores han probado el valor terapéutico del ácido fólico en el hombre, ensayándole en la anemia perniciosa, en la anemia hiperocrómica del embarazo, en anemias de origen alimenticio, en el esprúe, etc. Son especialmente interesantes en este sentido los trabajos de Doan y Spies y sus colaboradores, insistiendo en los magníficos resultados obtenidos en el tratamiento de las anemias macrocitarias y comprobando su falta de acción en otros tipos de anemias, como por ejemplo las anemias ferropénica y las anemias aplásticas.

El ácido fólico se administra por las vías oral o parenteral. Por la boca se ha probado en dosis desde 1 mg. hasta 400 mg., al día. Las dosis

---

## A ACIDO FOLICO

### I

*Acido fólico*, por Valentín de la Loma, "Ibys", 2, 1948.

El estudio de las anemias experimentales y de los factores que intervienen en la hematopoyesis ha sido uno de los problemas que más han atraído la atención de los investigadores en los últimos tiempos. Especialmente el conocimiento de la anemia perniciosa y su posible reproducción experimental en los animales de laboratorio ha dado lugar a innumerables trabajos de investigación, que afortunadamente han conducido a grandes resultados terapéuticos.

Desde los célebres trabajos de Wipple, Minot, Castle y colaboradores, que condujeron a un cambio total del terrible pronóstico de la anemia perniciosa merced al uso de los extractos hepáticos, no se habían conseguido nuevos éxitos hasta la aparición de una serie de sustancias de carácter vitamínico, que representan otro paso gigantesco en la terapéutica de las anemias hiperocrómicas.

Por caminos muy distintos, los investigadores americanos llegaron a establecer la influencia indudable de este grupo de cuerpos sobre la maduración de los hematíes, especialmente sobre la generación megaloblástica. La literatura que aparece en los últimos tiempos definiendo estas sustancias, dando sus características, comprobando su semejanza, estu-



diando sus acciones fisiológica y farmacológica, consiguiendo su síntesis, etcétera, es extraordinariamente abundante.

Este grupo de sustancias se conoce con nombres diferentes: ácido fólico, vitamina M, vitamina B<sub>6</sub>, factor eluído, factor *Lactobacillus casei* (factor L. casei), factor U, factor R y S, factor S. L. R., vitamina B<sub>10</sub> y B<sub>11</sub>, y todavía algunos más. De éstos, los más conocidos son los cinco primeros nombres.

En 1935, Day y sus colaboradores observaron en los monos sometidos a un régimen carencial de vitaminas del grupo B, una anemia macrocitaria experimental que no se curaba con la administración de vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, ni P. P., y que desaparecía administrándoles extractos hepáticos o levadura seca. A esta sustancia, cuya falta daba lugar a la citopenia alimenticia de los monos, la llamaron vitamina M.

También en 1935, Wills y Stewart reprodujeron experimentalmente en los monos una anemia hipercrómica macrocítica (semejante a la anemia megaloblástica humana de los trópicos), administrándoles el mismo régimen alimenticio de los mahometanos pobres de Bombay. Esta anemia cedía con extractos de levadura, de la misma manera que ocurre con la anemia macrocítica tropical.

En 1938, Stokstad y Manning demostraron la existencia de un nuevo factor alimenticio necesario para el crecimiento del pollo, sustancia que llamaron factor de crecimiento U, y que se encuentra en la levadura, en el grano de trigo y en el salvado.

---

En 1939, Hogan y Parroitt observaron en los pollos sometidos a un régimen especial, con cantidades suficientes de las vitaminas conocidas, una anemia macrocítica hipercrómica que se curaba con la administración de lo que ellos llamaron vitamina B<sub>c</sub> (la c deriva de la palabra inglesa "chicken" (pollo)), y que se encuentra en los extractos acuosos de hígado.

En 1940, Snell y Peterson demostraron que era necesario para el crecimiento del *Lactobacillus casei* un elemento del complejo vitamínico B que existe en la levadura y en el hígado, que es absorbido por la norita (factor eluído), y que llamaron factor *Lactobacillus casei*, o más sencillamente, factor L. casei.

Los trabajos posteriores de Hutchings, O'Dell y Hogan, Pfiffner, Mills, Briggs, Elvehjem y Hart demostraron la identidad del factor L. casei con la vitamina Bc de Hogan y Parrot y el factor U de Stokstad.

En 1941, Mitchell, Snell y Williams aislaron de las hojas de las espinacas una sustancia, a la que llamaron por ello ácido fólico, que era necesaria para el crecimiento del *Streptococcus lactis* R. Comprobaron que esta sustancia intervenía también en el crecimiento del *Lactobacillus casei*, y los trabajos posteriores de gran número de investigadores establecieron su semejanza con los factores anteriormente citados.

En agosto de 1945, Angier y sus colaboradores anuncian la síntesis del ácido fólico. Se trata de un cuerpo complejo formado por una pterina, ácido p-aminobenzoico y ácido glutámico. Esta fórmula establece una cierta relación entre varias bitaminas del grupo B (lactoflavina, áci-



que este preparado no evita las recaídas neurológicas en algunos enfermos de anemia perniciosa. Se citan casos, además, de enfermos que presentan un síndrome neurológico progresivo a pesar de haberse conseguido establecer con el ácido fólico un cuadro hematológico completamente normal. Por ello opinan que en la actualidad no se puede considerar al ácido fólico como un sustituto total de los extractos hepáticos en el tratamiento de la anemia perniciosa, y creen que en esta enfermedad el tratamiento de elección debe seguir siendo los extractos hepáticos, o los extractos hepáticos combinados con ácido fólico.

Siguiendo este criterio, nosotros hemos realizado un tratamiento combinado de extracto hepático y ácido fólico en dos enfermas de anemia perniciosa. En ambas administramos diariamente 2 c. c. de Anemiol en inyección intramuscular, y 15 mg. de ácido fólico por vía oral, diariamente.

La primera enferma tenía al empezar el tratamiento 2.520.000 hematíes por mm. c., 55 por 100 de hemoglobina, 1,1 de valor globular y 1 por 1.000 de reticulocitos. A los dos días los reticulocitos suben bruscamente a 63 y alcanzan su máximo el cuarto día, con 106 reticulocitos por 1.000. A partir de este momento comienzan a descender, primero rápidamente y luego poco a poco, hasta 10 por 1.000 a los diez días.

Una vez alcanzado el acmé de los reticulocitos, los hematíes y la hemoglobina empiezan a ascender y llegan a 4.440.000 hematíes, 88 por 100 de hemoglobina con valor globular = 1,0. Al mismo tiempo que

---

## A ACIDO FOLICO

### II

*Acido fólico*, por Valentín de la Loma, "Ibys", 2, 1948.

más elevadas no han producido efectos tóxicos; pero no son necesarias, pues se han obtenido buenos resultados con cantidades de 15 a 20 mg. diarios. Sin embargo, la dosificación se hará según las necesidades de cada caso (observando la respuesta reticulocitaria), habiéndose comprobado que éstas pueden variar según los distintos enfermos. Las cantidades menores de 10 mg. por día generalmente no son suficientes.

En inyección se ha utilizado el ácido fólico también en cantidades variables. Se ha ensayado en dosis de 1 mg. hasta 150 mg. por las vías intramuscular e intravenosa. Las cantidades pequeñas—2 ó 3 mg.—generalmente han resultado insuficientes; pero, en cambio, se han obtenido éxitos terapéuticos con dosis de 10 a 15 mg. diarios por vía parenteral. La dosificación en este caso se hará también observando la reacción peculiar de cada enfermo, para lo cual es lo más indicado estudiar igualmente la crisis reticulocitaria. La inyección intravenosa deberá realizarse lentamente, para evitar reacciones nitritoides que se han presentado en algunos casos cuando se actuó con demasiada rapidez.

Algunas veces se ha administrado el ácido fólico en enema. Los resultados obtenidos han sido también satisfactorios.



Sea cualquiera el método de administración, se actuará al principio de una manera más enérgica, y luego, a medida que la anemia cede, se irá disminuyendo la dosis. Cuando las cifras de hemoglobina y hematíes hayan llegado a los límites normales, se instaurará una dosis de mantenimiento, vigilando el cuadro hemático del enfermo cada cierto período de tiempo, para evitar las recaídas.

En el año 1946, Spies ha publicado su amplia experiencia clínica en el tratamiento de 196 personas con ácido fólico. En este número incluye una gran cantidad de casos de anemia perniciosa y otros menos numerosos de anemia macrocítica alimenticia, anemia hiperocrómica del embarazo, esprue, anemia macrocítica asociada a pelagra, y también algunos casos de anemias ferropénicas, anemia por carcinoma de estómago, anemias aplásticas, e incluso leucemias y leucopenias postinfecciosas. Se han obtenido magníficos resultados en el tratamiento de las anemias macrocitarias, y se ha comprobado su falta de acción en las anemias ferropénicas, aplásticas, etc.

El tratamiento de estos enfermos se ha realizado con dosis de 5 a 400 mg. de ácido fólico por vía oral, 20 mg. en inyección intramuscular y 20 ó 50 mg. por vía intravenosa. Todas estas cantidades, por día. Hacia el cuarto, quinto o sexto día, después del comienzo del tratamiento, los reticulocitos alcanzan las cifras más altas, en los casos en que se obtienen resultados satisfactorios. La intensidad de la crisis reticulocitaria está

---

en razón directa, naturalmente, de la intensidad de la anemia, y va seguida del aumento de hematíes y hemoglobina.

Los cambios que aparecen en la medula ósea se manifiestan ya a los dos o tres días de iniciado el tratamiento. Se observa un gran aumento de reticulocitos, los normoblastos van siendo más numerosos y los megaloblastos van disminuyendo.

Spies ha estudiado también la acción eritropoyética de un cuerpo sintético, la timina, que es el 2-4-dihidroxi-5-metilpirimidina, obteniendo en las anemias macrocíticas humanas una respuesta reticulocitaria con aumento subsiguiente de los glóbulos rojos y de la hemoglobina. Sin embargo, hay que hacer constar que así como bastan unas dosis muy pequeñas de ácido fólico sintético, se necesita administrar de 5 a 20 g. de timina diariamente para obtener un efecto equivalente sobre la medula ósea. La timina es un componente normal de las células del cuerpo e interviene también en el crecimiento del *Lactobacillus casei*.

Otras sustancias sintéticas estructuralmente semejantes a la porción pteridínica del ácido fólico han mostrado actividad hematopoyética. Por este camino quizá sea posible llegar a obtener productos activos más sencillos. En nuestro laboratorio realizamos actualmente ensayos en este sentido.

Después de las optimistas conclusiones establecidas en el tratamiento de las anemias hiperocrómicas con el ácido fólico sintético, aparecen algunos trabajos en este mismo año (Heinle y colaboradores), demostrando