

2ij. 477

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**



**TESIS DONADA POR**  
**D. G. B. - UNAM**

**DISCRASIAS VITAMINICAS Y**  
**SUS MANIFESTACIONES ORALES**

**T B S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**CIRUJANO DENTISTA**  
**P R E S E N T A N**

**MA. DE LOURDES JUAREZ PALMA**  
**MA. DEL CARMEN SAUCEDO SORIA**

**MEXICO, D. F.**

**1980**

*Dr. C. S. Hernández Domínguez Landa*  
*Cofe*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## TEMARIO

### PRIMERA PARTE \_ \_ \_ \_ \_ hoja 1

Introducción. Motivación del tema _ _ _ _ _	hoja	1
Generalidades. Principios nutriólogicos _ _ _ _ _	" "	3
Métodos generales de estudio _ _ _ _ _	" "	4
Aspectos nutriólogicos generales de la alimentación vitamínica _ _ _ _ _	" "	5
Nomenclatura y clasificación vitamínica _ _ _ _ _	" "	6
Necesidades diarias de vitaminas _ _ _ _ _	" "	7
Almacenamiento de vitaminas en el cuerpo. 	" "	8
Vitaminas hidrosolubles, vitaminas liposolubles.		
Conceptos generales de las vitaminas en farmacología _ _ _ _ _	" "	12
Antivitaminas. Aplicaciones clinicas de las -- vitaminas _ _ _ _ _	" "	13
Efectos adversos y trastornos metabólicos de las vitaminas _ _ _ _ _	" "	14
Influencias nutricionales en la etiología de la enfermedad periodontal _ _ _ _ _	" "	15
Carácter físico de la dieta _ _ _ _ _	" "	16
Trastornos de la nutrición en niños _ _ _ _ _	" "	
(Desnutrición) _ _ _ _ _	" "	17

SEGUNDA PARTE \_ \_ \_ \_ \_ hoja 18

Vitaminas liposolubles. Vitamina A	hoja	18
Vitamina D	" "	30
Vitamina E	" "	40
Vitamina K	" "	47

TERCERA PARTE \_ \_ \_ \_ \_ hoja 53

vitaminas hidrosolubles. Vitaminas del complejo B	hoja	53
Tiamina	" "	59
Riboflavina	" "	62
Niacina	" "	68
Piridoxina	" "	78
Ac. Pantoténico	" "	84
Ac. Fólico	" "	89
Biotina	" "	95
Cianocobalamina	" "	98
Ac. Ascórbico, Vitamina C	" "	107

CUARTA PARTE \_ \_ \_ \_ \_ hoja 119

Otras vitaminas. Colina	hoja	119
Inositol	" "	119
Citrina	" "	120
Ac. Paraaminobenzoico	" "	121
Vitamina F	" "	121

Bibliografía	hoja	122
--------------	------	-----

## PRIMERA PARTE

### INTRODUCCION

#### MOTIVACION DEL TEMA

En nuestro medio, fácil presa de los problemas propios de un país en vías de desarrollo, mencionemos uno solo, del que quizá se derivan los demás, el problema de la adecuada alimentación.

En México, la alimentación es directamente proporcional a la clase socioeconómica, y viceversa (clase pobre, alimentación pobre).

También es importante la influencia de nuestras costumbres sobre la alimentación. No bien se le llama a México el país que rompe con las dietas debido a sus tan afamados "antojitos mexicanos".

Otro factor es nuestra ignorancia acerca de los alimentos que diariamente nos llevamos a la boca.

Abarcar todo lo referente a alimentación y alimentos es un poco difícil, por lo que únicamente nos referiremos a las vitaminas (las más y mejor conocidas).

Las vitaminas son sustancias indispensables para la conservación de la salud, incluso, de la vida. Estas actúan en pequeñas concentraciones en el organismo y son insustituibles, aún por las mismas proteínas o las grasas.

Aunque hoy en día las avitaminosis puras ocupan un lugar es

cundario entre las numerosas malnutriciones que aún afectan a -- grandes regiones, debido a una serie de factores característicos ya antes mencionados, debemos tomar en cuenta la propiedad de algunos alimentos que se pueden sustituir por otros para que el valor energético global de la ración esté conservada, para lo cual debe haber interés en los diferentes métodos de preparación de los alimentos, ya que algunos provocan la eliminación de las propias vitaminas, conduciendo ésto a crear una serie de enfermedades, sobre todo en los niños, víctimas más frecuentes de la miseria reinante, tomando en cuenta que en edades más tempranas los requerimientos globales son importantes, sin excluir a los adultos, en los que además se provoca una disminución de la resistencia del organismo frente a enfermedades infecciosas y contagiosas.

Es importante también el estudio de las vitaminas en cuanto a su empleo farmacológico para el tratamiento de numerosas afecciones, las cuales deben tener justificaciones para una buena eficacia.

Debe tomarse en cuenta que como la disminución de la alimentación es progresiva y pasa desapercibida al interesado y a quienes le rodean, se debe enfocar las condiciones socioeconómicas, en las cuales a su vez se asocian ciertas deficiencias y malos hábitos (deficiencia en la absorción intestinal, dificultad en la masticación y deglución, comer de prisa, etc.), lo que va en relación a la frecuencia de las enfermedades.

En general, es importante el estudio de las vitaminas para verificar que no es necesario una alimentación en gran cantidad, ni siquiera cara en cuanto a costo, sino más bien, una alimentación perfectamente seleccionada y balanceada.

## GENERALIDADES

### PRINCIPIOS NUTRIOLÓGICOS

Los seres humanos deben satisfacer sus necesidades de nutrientes (calorías, proteínas, vitaminas, minerales, etc.) con materiales que se encuentran en los alimentos o que son sintetizados a partir de diversas sustancias en el interior del organismo.

El estudio de los factores presentes en la dieta en relación con numerosas enfermedades, ha permitido hacer grandes adelantos por lo que se refiere al mejor manejo de ciertos trastornos, como la falta de potasio en la acidosis diabética o en los cuadros diarréicos; la regulación de la ingestión de agua y sodio en el tratamiento de estados edematosos, las dietas bajas en sodio en el tratamiento de ciertas insuficiencias cardíacas, etc.

El empleo de ciertas sustancias parecidas a los nutrientes o análogos, ha permitido reconocer su actividad de antimetabolitos que en ocasiones tienen trascendencia, como en el caso de los antifólicos, utilizados en el tratamiento de la leucemia. Algunas relaciones entre la nutrición y la carcinogénesis es de interés: Las modificaciones del consumo de calorías y de grasa en la dieta alteran la frecuencia de tumores experimentales; se ha encontrado una elevada cifra de carcinomas primitivos del hígado en lugares donde las personas sufren grave desnutrición proteínica y donde aparece con frecuencia la cirrosis hepática como sucede en el sur de África (con los negros Bantua). Cada vez es más rara la observación de cuadros carenciales nutritivos en seres humanos relacionados con la falta de un sólo nutriente. Los problemas nutritivos son los de la desnutrición general con baja ingestión de calorías, proteínas, vitaminas, etc. Como cada nutriente interviene en aspectos metabólicos importantes, el cuadro general de la desnutrición afecta seriamente toda la economía: respiración celular, metabolismo de los carbohidratos, de los aminoácidos, etc., algunos trastornos pueden ser provocados por el mismo médico, ya que existen medicamentos que actúan como anti-

tabolitos o venenos metabólicos; así la isoniacida puede provocar ataques epilépticos por deficiencia de piridoxina, ya que éste compuesto inactiva dicha vitamina; con la administración prolongada de antibióticos o sulfonamidas se presentan las lesiones mucosas de la boca y del intestino grueso por deficiencia del complejo B, debida a depresión de la actividad de las bacterias intestinales. Por otro lado, la ingestión crónica de alcohol o de drogas es causa frecuente de que el individuo no haga consumo adecuado de alimentos.

#### MÉTODOS GENERALES DE ESTUDIO

Los más importantes en cuanto a las vitaminas son los siguientes:

- a).- Animales de ensayo: ciertos animales han resultado adecuados para determinados ensayos, como la rata y el perro para el estudio de ácido nicotínico, la rata para los de la vitamina D, el cobayo para estudios de ácido ascórbico, etc. Aunque el estudio a veces se enfoca a aspectos específicos como la línea de calcificación endocondral de ratas jóvenes deficientes en vitamina D, muy a menudo son los signos generales de desnutrición, como la imposibilidad para ganar peso o la aparición de signos cutáneos, lo que constituye el índice de juicio de las carencias.
- b).- Estudios de microorganismos: El análisis de aminoácidos y vitaminas es más sencillo con la técnica microbiológica, usando cepas microbianas que requieren como factor de crecimiento el factor en cuestión. Las relaciones entre los microorganismos y las vitaminas no terminan aquí; en algunos animales las bacterias intestinales parecen contribuir de manera importante a la síntesis de vitaminas. En el ser humano, por ejemplo, parte del requerimiento de biotina, de ácido fólico, y de vitamina K se obtiene de la actividad de la flora intestinal. En el hombre se ha demostrado que la suma de ciertos antibióticos a la dieta afecta la cantidad de vitamina eliminada, tanto por la orina como por la vía fecal o sea, modifica la producción de éstas vitaminas.



## ASPECTOS NUTRIOLÓGICOS GENERALES DE LA ALIMENTACION VITAMINICA

Las vitaminas son sustancias indispensables para el funcionamiento adecuado de los seres vivos, que intervienen en cantidades mínimas, por lo cual no llenan funciones estructurales ni desempeñan actividades energéticas, y que en general no son sintetizadas por los animales. La estructura química de las vitaminas es de lo más diverso al igual que las funciones que llavan a cabo; muchas actúan como coenzimas en determinadas reacciones. Por lo tanto, llenan un aspecto metabólico en tanto que desempeñan actividades específicas en los mecanismos moleculares de funcionamiento celular y, por otro lado, al faltar en la alimentación, se producen cuadros de deficiencias, reconocidas clínicamente, y que ceden a la administración de dosis adecuadas de las vitaminas correspondientes.

Ya existe la posibilidad de usar las vitaminas desde el punto de vista farmacológico, como compuestos que administrados en dosis superiores a las recomendadas nutriólogicamente, alivien o mejoren síntomas de enfermedades que sólo de manera muy indirecta podrían considerarse como enfermedades de tipo nutritivo. Este es un campo donde los errores de concepto son muy frecuentes y donde abundan los fracasos; por ejemplo, el hecho de que en el beriberi haya polineuritis y que se manifiesten por dolor al cual cede a la administración de la tiamina, indujo al tratamiento de todo dolor neurítico con dosis elevadas de dicha vitamina; -- con el tiempo se ha demostrado que la tiamina no es un recurso terapéutico para el dolor o la neuritis. La vitamina A se usa indistintamente en la prevención de cálculos renales, en el tratamiento de enfermedades degenerativas del sistema nervioso, etc. En ocasiones sí se ha demostrado una acción benéfica de algunas vitaminas, por ejemplo la vitamina B<sub>12</sub> aumenta la curva del crecimiento y mejora el apetito en animales jóvenes o en niños desnutridos; sin embargo, quienes están en buen estado de salud la vitamina no produce mejoras adicionales. El ácido nicotínico parece reducir la concentración del colesterol sanguíneo e indirecta

mente, podemos utilizarlo en la prevención de las enfermedades arterioescleróticas, etc.

En una dieta natural mixta existen las vitaminas necesarias para la salud. Sólo en casos de dietas restringidas en las que abundan los alimentos refinados, como azúcares, almidones, etc., o cuando se quema un exceso de tejidos por fiebre u otras causas, el acopio calórico excede al acopio vitamínico y se presenta un desequilibrio entre la cantidad de alimentos metabolizables y la cantidad de vitaminas. El adicionar una dieta mixta con vitaminas es tanto innecesario, puesto que la dieta las contiene; son las vitaminas cofactores de la alimentación, son indispensables siempre que haya alimentos y donde disminuyen éstos, baja también el requerimiento de vitaminas.

#### NUMENCLATURA Y CLASIFICACION DE LAS VITAMINAS

Se encuentran en 2 grandes tipos de alimentos: los grasos que contienen las vitaminas liposolubles y los alimentos no grasos - en los que existen las vitaminas hidrosolubles. Las vitaminas liposolubles por ejemplo se comportan de la misma manera biológica y su absorción se altera cuando esta perturbada la absorción intestinal de los lípidos.

No se estudian como vitaminas las sustancias llamadas vitágenos, cuya carencia produce síntomas pero llenan funciones estructurales, como la colina que interviene en la formación de fosfolípidos, de ácidos grasos esenciales, etc.

Clasificación vitamínica:

##### 1).- Liposolubles:

Vitamina A  
Vitamina D  
Vitamina E  
Vitamina K

##### 2).- Hidrosolubles:

Vitaminas del complejo B:

Tiamina	(B <sub>1</sub> )
Riboflavina	(B <sub>2</sub> )
Niacina	(B <sub>3</sub> )
Piridoxina	(B <sub>6</sub> )

Ac. Pantoténico  
 Ac. Lipoico  
 Ac. Fólico  
 Biotina  
 Cianocobalamina (B<sub>12</sub>)

### Vitamina C

#### NECESIDADES DIARIAS DE VITAMINAS

Vitamina A: necesidades diarias 3.1 mg (5000 U.I. o hasta 25000 U.I. sin consecuencias -- nocivas)

Tiamina: necesidades diarias 1.3 mg (0.5mg diarios para niños; - 1.2 a 1.8 mg para adolescentes; 1 mg en mujeres adultas, 1.5 para hombres adultos)

Riboflavina: necesidades diarias de 1.8 mg (1 a 1.5 mg/2500 cal.)

Niacina: necesidades diarias de 18.0 mg.

Ac. Ascórbico (vit. C): necesidades diarias de 80.0 mg.

Vitamina D: necesidades diarias en la infancia y durante el embarazo de 11 microgramos.

De las siguientes vitaminas: E, K, Ac. Fólico, Inositol, Piridoxina, Ac. Pantoténico, Ac. Paraaminobenzoico, Biotina; las necesidades diarias son inciertas o desconocidas.

Estas necesidades varían considerablemente según el estado metabólico de cada persona, por ejemplo:

- a).- Cuanto mayor el volumen del individuo, mayor la necesidad de vitaminas.
- b).- El individuo en crecimiento requiere mayor cantidad de vitaminas.
- c).- Cuando el sujeto hace ejercicio, aumentan sus necesidades -- vitamínicas.
- d).- Durante enfermedades y presencia de fiebre, las necesidades vitamínicas aumentan.
- e).- Cuando se metabolizan cantidades de hidratos de carbono mayores que los normales aumentan las necesidades de tiamina, y quizá también de algunas otras vitaminas del complejo B.
- f).- Durante el embarazo y la lactancia esta muy aumentada la necesidad de vitamina D por la madre así como la del niño -- en crecimiento.
- g).- En estados patológicos, cuando la vitamina no puede ser ade-

cuadramente aprovechada por el cuerpo; en tales circunstancias se pueden estar muy elevadas las necesidades de una o más - vitaminas.

#### ALMACENAMIENTO DE VITAMINAS EN EL CUERPO

Las vitaminas se almacenan en pequeñas cantidades en todas - las células. Sin embargo, algunas de ellas están sobre todo en - el hígado. Por ejemplo: la cantidad de vitamina A acumulada en - el hígado puede ser suficiente para mantener a una persona sin - que tome vitamina alguna por la boca hasta por dos años; de ordi - nario, la cantidad de vitamina D almacenada en el hígado basta - para mantener un individuo hasta 3 o 5 meses sin ningún ingreso de vitamina D.

Las reservas de vitamina K y de casi todas las vitaminas hi - drosolubles son escasas; esto resulta especialmente en el caso - del complejo vitamínico B, pues cuando la alimentación de un in - dividuo resulta deficiente respecto a tales vitaminas, pueden -- aparecer síntomas clínicos de carencia al cabo de unos días. La falta de vitamina C, otra hidrosoluble, puede producir síntomas al cabo de una semana, sobreviniendo la muerte por escorbuto en 20 a 30 semanas.

#### VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Muchas de las vitaminas hidrosolubles son coenzimas o partes esenciales de una coenzima, por lo que, tienen alguna función es - sencial en la integración enzimática de las células. Las funcio - nes bioquímicas exactas de algunas vitaminas hidrosolubles se -- desconocen.

#### VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Estas son vitaminas de actividad fisiológica única en el hom - bre como la vitamina A, la D, la K, y por último las vitaminas E o tocoferoles, que se encuentran en todos los tejidos vivos. Las vitaminas liposolubles se acumulan fácilmente en el interior -- del organismo y suele haber reservas considerables de ellas. Más

aún por su capacidad para ser almacenadas en el organismo, en determinadas circunstancias producen síntomas de intoxicación por habérselas administrado en cantidades excesivas.

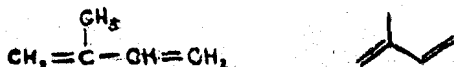
Todos los lípidos simples y compuestos se caracterizan, principalmente, por contener ácidos grasos o sus derivados. En la práctica hay una serie importante de compuestos sin relación química estrecha con los ácidos grasos pero que, por mostrar características de solubilidad semejantes, se han agrupado con los lípidos propiamente dichos. Encontramos las siguientes sustancias:

- a).- Serie del terpeno (vitamina A)
- b).- Serie de las Naftoquinonas (Vitamina K)
- c).- Serie de los tocoferoles (vitamina E)
- d).- Serie de los esteroles (vitamina D)

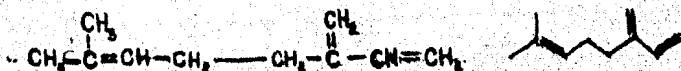
En la práctica, todas estas sustancias se separan de la grasa, previa saponificación y forman las llamadas "sustancias saponificables". Después de la saponificación se hace una extracción con éter, que disuelve una diversidad de compuestos entre los cuales se encuentran los que se llaman "sustancias asociadas a los lípidos".

**Serie del Terpeno:** Los compuestos de la serie del terpeno provienen del reino vegetal: aceites esenciales de flores y hojas, resinas, pigmentos animales, etc., y vitamina A.

Desde el punto de vista estructural, los compuestos del terpeno son múltiples del isopreno, 2-metil-butadieno, compuesto simple con un esqueleto de 5 C:



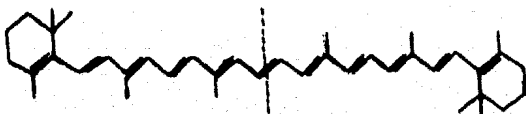
Las sustancias más sencillas de este tipo tienen 10 C, están formadas por dos unidades de isopreno y se denominan terpenos, como el mircenol:



Estos compuestos, cuando adoptan formas cíclicas, se denominan ciclocitrales, los cuales constituyen, por ejemplo, las longinas alfa o beta que integran parte del núcleo de la vitamina A.

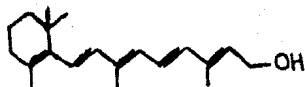
La vitamina A se puede formar en el organismo humano, sobre todo en la pared intestinal, a partir de la fragmentación hidrolítica del tretaterpeno (4 unidades de terpeno de 10 C cada una, o sea 40 C), o beta-caroteno, que por esta razón se denomina pro vitamina A:

Beta-caroteno o provitamina A



Cada anillo del extremo de la molécula tiene la configuración beta-ionona necesaria para la actividad vitamínica, por lo que cada molécula del caroteno se convierte en dos moléculas de la vitamina.

$\beta$ -ionona



vitamina A

En cambio, el alfa caroteno, que sólo tiene un anillo beta-ionona, al partirse sólo produce una molécula de vitamina activa; -- igual situación se presenta con el gama-caroteno, que tiene un anillo abierto en uno de sus extremos:



$\alpha$ -caroteno



$\gamma$ -caroteno

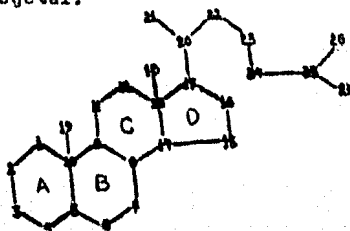
La serie de compuestos de estructura muy parecida a los carotenos, como el licopeno, la xantofila, etc., de color rojo o amarillo intenso presentes en los tomates, las hojas de los vegetales, etc., no actúan como precursores de vitamina A y se denominan genéricamente pigmentos carotenoides. Los animales no pueden sintetizar carotenoides y dependen de la dieta por completo. La función de los carotenoides en las plantas no se conocen bien; parecen fijar energía y pasarla a la molécula de clorofila; en

otras ocasiones se han demostrado que fijan oxígeno y se convierten así en donadoras de este elemento.

Serie de las naftoquinonas y de los tocoferoles: La vitamina K, con actividad antihemorrágica en la deficiencia de protrombina, está relacionada químicamente con el núcleo de la naftoquinona. La vitamina E, o tocoferoles, son sustancias antioxidantes - con actividad antiesterilidad en ratas. Ambos tipos (K y E) se han relacionado con fenómenos de sustancias transportadoras de energía.

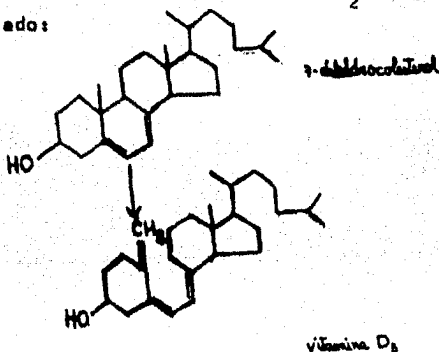
Serie de los esteroides (esteroles): Los esteroides (y con éste término se comprende también a los esteroles, portadores de un grupo hidroxilo, -OH) son compuestos de amplia distribución en los reinos vegetal y animal, muchos de ellos con gran actividad fisiológica y que se consideran derivados del núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno (anillos A, B y C, del fenantreno; y anillo D del ciclopentano)

Entre los esteroides con cadena lateral de 8 a 10 átomos de carbono en C<sub>17</sub> y un grupo OH en C<sub>3</sub>, o sea, los esteroles, destaque el colesterol, presente en los tejidos animales, y el ergosterol, un esteroil vegetal.



En los organismos animales el colesterol existe libre o esterificado con ácidos grasos, sobre todo de cadena larga y numerosas dobles ligaduras. La esterificación se hace entre el grupo -carboxilo, COOH del ácido graso, y el OH del carbono 3 del colesterol. Cuando el núcleo del colesterol pierde dos hidrógenos de

los carbonos 7 y 8, se produce una doble ligadura entre ellos, - su estructura se parece más a la del ergosterol; esta sustancia - es el 7-dehidrocolesterol que al ser sujeta a irradiación ultravioleta forma una tercera doble ligadura conjugada a expensas de la integridad del anillo B, que se parte entre  $C_9$  y  $C_{10}$ . La sustancia así formada ya no es un esteroide sino una sustancia con actividad antirraquítica, denominada vitamina  $D_3$ . La apertura del anillo B cuando se irradia el ergosterol produce cambios parecidos que permiten la formación de la vitamina  $D_2$  o calciferol, o ergosterol irradiado:



### CONCEPTOS GENERALES DE LAS VITAMINAS EN FARMACOLOGIA

Los primeros descubrimientos de vitaminas se produjeron en ocasión de enfermedades que se producían espontáneamente, el escorbuto y el beriberi. La mejoría observada en estos casos cuando se modificó la dieta, sugirió la existencia de algunas deficiencias como causa del trastorno. Los descubrimientos vinieron más rápidamente cuando se llevaron a cabo experiencias alimentarias en animales, y pronto se reconoció la índole esencial de muchas vitaminas. Más recientemente, el estudio de las vitaminas y sus funciones fué estimulado por las observaciones de factores de crecimiento en el metabolismo microbiano.

El fin de administrar vitaminas es proporcionar las necesidades diarias y corregir una deficiencia ya existente (por ingreso inadecuado, mala absorción intestinal, etc.). En pocos casos pug



den utilizarse cantidades excesivas con un fin terapéutico definido, como la vitamina D empleada para la deficiencia paratiroidea, o la vitamina K para contrarrestar los efectos de los anticoagulantes cumarínicos. En la mayoría de los casos, un exceso vitamínico carece de valor, y puede entonces causar efectos tóxicos (La vitamina D puede causar hipercalcemia)

#### ANTIVITAMINAS

Tienen gran interés algunos análogos estructurales de vitaminas que experimentalmente pueden provocar deficiencia vitamínica.

A continuación indicamos algunas vitaminas y sus antagonistas o antivitaminas:

Vitamina	Antivitamina
Tiamina	Piritiamina y oxitiamina
Ac. nicotínico	Inhibidor en el maíz
Piridoxina	Desoxipiridoxina
Acido ascórbico	Ac. Glucoascórbico
Vitamina K	Cumarinas e indandonas.

#### APLICACIONES CLINICAS DE LAS VITAMINAS

Su uso en medicina es por diversos motivos. Una deficiencia neta y clara de cualquiera de estos factores exige medidas terapéuticas destinadas a corregirlas. Además, los niños en crecimiento, las mujeres embarazadas y lactantes, y las personas que siguen dietas inadecuadas, pueden necesitar vitaminas múltiples para prevenir carencias. También las personas con enfermedades agudas necesitan cantidades mayores de vitaminas a las ordinarias en estado normal.

También está justificado el mayor uso de ácido ascórbico en pacientes debilitados que necesitan una operación quirúrgica, para estimular la cicatrización y la integridad del mesénquima.

Sin embargo, en la mayoría de casos los médicos utilizan medicinas igual que los profanos, con la idea errónea de que cantidades mayores del mínimo diario promueven una salud óptima. Esta idea se estimula al afirmar que nuestros alimentos son inadecuados en cuanto a contenido vitamínico y mineral se refiere. Por -

autoridades críticas se admite que la mayor parte del uso tan difundido de vitaminas por la población es un mal gasto, y que los beneficios pretendidos por muchas personas depende de un efecto de placebo.

#### EFFECTOS ADVERSOS Y TRASTORNOS METABOLICOS DE LAS VITAMINAS

Aunque los ligeros excesos de ingresos vitamínicos significan mas bien malgasto que peligro, las dosis elevadas de algunas vitaminas pueden causar efectos adversos.

Las vitaminas hidrosolubles son inofensivas, excepto en circunstancias especiales. La tiamina por vía intravenosa ha producido un estado parecido al del shock; se ha sospechado una sensibilización de tipo anafiláctico a la misma. El ácido nicotínico es un vasodilatador potente, por este motivo se prefiere usar  $N_1'$  cotinamida que no afecta a los vasos sanguíneos. El ácido fólico puede ser peligroso en personas que sufran anemia perniciosa, ya que puede agravar las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. Por este motivo se explica la tendencia moderna a suprimir el ácido fólico de los preparados multivitamínicos. El ácido ascórbico es notablemente poco tóxico, administrado en grandes dosis se rápidamente eliminado por el riñón.

Las vitaminas liposolubles tienen mayor tendencia a causar efectos patológicos al ser administradas en grandes cantidades.

Se ha descrito una hipervitaminosis A en niños que tomaban dosis de 100 000 U.I. o más durante varios días, los pacientes sufrieron cambios de desarrollo esquelético, hepatomegalia, anemia, alopecia, etc. La vitamina D puede producir hipercalcemia, con calcificaciones metastásicas en riñón y vasos sanguíneos. -- Esto no es probable que ocurra en el tratamiento del raquitismo, pero aveces se utilizan grandes cantidades de vitamina  $B_{12}$ , como el lupus vulgaris, en los cuales no hay motivo ninguno para sospechar una deficiencia.

Se ha señalado la presencia de anemia hemolítica e ictericia después de usar grandes dosis parenterales de diversos prepara--

doe de vitamina K.

La aparición de estas reacciones peligrosas es un motivo adicional para conservar una actitud racional hacia el empleo de vitaminas en casos en los cuales la indicación no está muy clara.

Las discrasias de cada una de las vitaminas se han estudiado en animales de laboratorio. Los síndromes hipervitamínicos A y D se observan como entidades clínicamente distintas en caso de hiperdosificación o excesiva ingestión de alimentos enriquecidos. Los síndromes hipovitamínicos y avitamínicos son menos claros, ya que por lo general suelen presentarse varias deficiencias en el mismo paciente. Los niveles dietéticos de los hidratos de carbono, proteínas y grasas modifican más la demanda de vitamina A alterando su estado hipovitamínico y avitamínico. Los pacientes afectados de múltiples deficiencias vitamínicas, muestran, tras la administración de una de las vitaminas carenciales, mejora de los signos clínicos asociados con dicha vitamina, pero una ausencia de mejora de las lesiones asociadas con la carencia de las otras vitaminas.

Hemos señalado diferentes causas de la deficiencia vitamínica, pero es importante recordar que la ingestión de alcohol también provoca déficit, así como los problemas socioeconómicos muy notables en nuestro país.

#### INFLUENCIAS NUTRICIONALES EN LA ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

El estado nutricional del individuo afecta el estado del periodonto ya que puede agravar los efectos lesivos de los irritantes locales y las fuerzas oclusales excesivas. Sin embargo, ninguna deficiencia nutricional causa por sí misma gingivitis o bolsas periodontales; es preciso que haya irritantes locales para que esas lesiones se produzcan. Desde el punto de vista teórico puede haber una "zona límite" en la cual, los irritantes locales de intensidad suficiente para producir enfermedad detectable, clínicamente, causen trastornos gingivales y periodontales, si -

su efecto en el periodonto fuera agravado por deficiencias. Pero la magnitud con que el estado nutricional debe ser agravado para que afecte a los tejidos bucales es una cuestión individual, para la cual no hay medidas. A veces, las alteraciones bucales proporcionan los primeros signos de existencia de deficiencia nutricional.

Algunas deficiencias nutricionales producen cambios bucales característicos, determinados cambios bucales son comunes a varias deficiencias nutricionales y la misma deficiencia puede manifestarse de diversas maneras en la boca de los pacientes. El problema de identificar alteraciones con deficiencias específicas se complica porque se presentan varias deficiencias juntas y los cambios bucales generados por las deficiencias se superponen a lesiones producidas por irritantes locales y factores traumáticos.

#### CARACTER FISICO DE LA DIETA

Este es un factor importante en la etiología de la enfermedad gingival y periodontal. Dietas blandas, de alimentos adecuados puede favorecer la acumulación de placa y cálculos y el aflojamiento de los dientes. Los alimentos duros y fibrosos proporcionan acción de limpieza y estimulación que desemboca en menor cantidad de placa y gingivitis, incluso si la dieta es inadecuada nutritivamente. Igual proveen de estimulación funcional necesaria para el mantenimiento del ligamento periodontal y el hueso alveolar. Una excepción experimental respecto a los alimentos duros es el registro de reducción de placa en los animales, una vez que los alimentos fueron convertidos en una mezcla blanda mediante su trituración y combinación de 8% de aceite vegetal.

Los factores locales pueden inducir deficiencias nutricionales condicionadas en el periodonto del paciente con estado nutricional satisfactorio. Los cambios degenerativos de la inflamación crónica y el trauma de la oclusión reducen la capacidad de los tejidos para utilizar los elementos nutritivos disponibles.

## TRASTORNOS DE LA NUTRICION EN NIÑOS (DESNUTRICION)

La desnutrición suele ser consecuencia de una alimentación inadecuada o de mal absorción intestinal de los alimentos, así como la escasez, hábitos dietéticos y gustos caprichosos (factores emocionales). La desnutrición puede ser aguda o crónica, reversible e irreversible.

La evaluación nutricional nunca es muy definida, pero los efectos graves son muy notables, y los ligeros hasta pueden pasar inadvertidos pese al método para diagnosticar que se utilice.

El diagnóstico de desnutrición se basa en una historia dietética; valoración de las actuales tallas y pesos, corporales, medidas, y de los pasados ritmos de crecimiento longitudinal y ponderal o de ciertos órganos y en la evidencia de las deficiencias clínicas específicas. Las deficiencias de algunas sustancias nutritivas pueden ser reveladas por los bajos niveles de estas y sus metabolitos, por la observación de efectos bioquímicos o clínicos de la administración de la sustancia nutritiva o de sus productos, o administrando al paciente cantidades importantes de sustancias nutritivas y observando el ritmo a que van siendo excretadas.

Los procesos más crónicos, que impliquen déficit en calorías, son las proteínas y vitaminas, y los más agudos son aquellos que afectan al agua y a los electrolitos (especialmente a los iones - sodio, potasio, cloro e hidrógeno). La malnutrición clínica suele implicar déficit de más de una sustancia nutritiva.

## SEGUNDA PARTE

## VITAMINAS LIPOSOLUBLES

## VITAMINA "A"

## Nombre y sinónimos:

Vitamina A: vitamina antixeroftálmica, alcohol de elevado peso molecular unido a un anillo de beta-ionona.

Provitamina A: pigmento de las plantas, alfa, beta y gama carotenos y criptoxantina.

## Características físicas:

Liposoluble en agua; estable al calor y a la temperatura normal de cocción; se destruye por oxidación, desecación y por las altas temperaturas.

## Fisiología y metabolismo

La bilis es necesaria para la absorción de las provitaminas. La conversión de las provitaminas tiene efecto principalmente en las paredes intestinales y en cierto grado en el hígado. La vitamina A y las provitaminas se almacenan en el hígado. La absorción es fácil por la presencia de grasas y dificultada por la ingestión de aceite mineral o por un defecto en la absorción de las grasas. La vitamina E reduce al mínimo la oxidación de ambas en el intestino.

La vitamina A y el ciclo visual: La vitamina A absorbida aparece en la sangre esterificada a ácidos grasos.

En los tejidos, los carotenos son atacados por carotenosas -- que liberan la estructura activa de la vitamina de su molécula.

El principal almacén de la vitamina A es el hígado y en el hombre y otras especies asegura las necesidades diarias por períodos de meses y aún años.

En el plasma la vitamina A está formada de alcohol libre en cifras promedio de 40 microgramos por ciento. Los carotenoides aseguran la fuente constante de vitamina A, pero se requiere hormona tiroidea para su transformación.

Se excreta muy poca vitamina A por la orina o las materias fecales. En la lactancia la excreción de la vitamina por la leche es considerable y quizá de 3 000 y más unidades internacionales diariamente. La escasa excreción de la vitamina permite la aparición de los síntomas de hipervitaminosis A.

En los tejidos animales, la vitamina A se presenta como retinol, ésta vitamina no existe en los alimentos de origen vegetal que en cambio contienen gran cantidad de provitaminas que permiten la formación de vitamina A. Son pigmentos carotenoides, amarillos y rojos, los que, por tener estructuras químicas semejantes a la de vitamina A, pueden transformarse en ella dentro del cuerpo, éste cambio ocurre principalmente en las células hepáticas.

La función básica de la vitamina A en el metabolismo corporal no se conoce, excepto en relación con los pigmentos de la retina.

En la retina ocular existen dos tipos de estructuras sensibles a la luz (los conos y los bastones). Los bastones son estimulables por la luz difusa y poco intensa, mientras que los conos se excitan con luz brillante y los colores. En estas estructuras nerviosas existen pigmentos carotenoides que, unidos a proteínas especiales, forman sustancias fotosensibles cuya excitación se traduce en corrientes nerviosas que provocan sensaciones específicas en la corteza cerebral. Las proteínas unidas a los pig-

mentos carotenoides reciben el nombre de opsinas, como la escotopsina que junto con la vitamina  $A_1$  o retineno<sub>1</sub> (que es un aldehído) forman el pigmento rodopsina o púrpura visual. Otro es la porfiropsina formado también por la escotopsina y la vitamina  $A_2$  o retineno<sub>2</sub> (es también un aldehído) presente sólo en algunos anfibios y peces. En los conos, el pigmento es la iodopsina o violeta visual y la proteína fopsina la cual está unida al retineno<sub>1</sub>.

Fisiológicamente, es posible que el ciclo visual se inicie con la estimulación luminosa de la rodopsina o púrpura visual.

La luz rompe la unión entre sus dos componentes (retineno<sub>1</sub> y escotopsina) que quedan libres; el retineno es de la variedad esteroisomérica, llamada trans, inactiva desde el punto de vista de su reconversión a rodopsina, es decir, no se puede recombinar con la escotopsina. Para poder lograrlo necesita modificar su estructura y convertirse en el isómero cis. Esta se lleva a cabo a través de un proceso que se inicia con su reducción que convierte la forma aldehído,  $-CHO$  (retineno), trans, en la forma alcohol  $-CH_2OH$  (vitamina A), trans, por medio de la deshidrogenasa alcohólica acoplada en la coenzima  $DPNH_2$ . Por lo general es en el hígado donde se realiza la transformación de la vitamina a trans inactiva, a la vitamina cis activa; una vez modificada regresa a la retina por vía sanguínea en donde en presencia de la deshidrogenasa alcohólica, pero con el DPN funcionando en el sentido de la oxidación, se convierte la vitamina a cis en el retineno, totalmente activo para combinarse nuevamente con la escotopsina y formar la rodopsina; esta reacción se lleva a cabo espontáneamente en la oscuridad.

Esto mismo sucede en el ciclo donde interviene la porfiropsina o la iodopsina, en todos ellos se fragmenta el pigmento en su componente proteínico y en el aldehído de la vitamina para pasar por la forma alcohol (de la forma inactiva trans convertirse en activa cis).



Otras probables funciones de la vitamina A son mantener la estabilidad de los lisosomas, la formación de mucopolisacáridos y la síntesis de proteínas.

#### Ensayo:

Biológicos: falta de crecimiento en animales jóvenes, falta de reducción asociada con atrofia del epitelio germinal de los testículos, a veces existe interrupción de los ciclos sexuales feeminos por lo tanto existen defectos de la fertilización o la implantación del huevo y alteraciones en la gestación o en las crías. Se observa además un defecto en la reabsorción del hueso que determina el crecimiento de hueso grueso y compacto.

Los hallazgos bucales en los animales son los siguientes: principalmente en ratas, la deficiencia vitamínica A registra ensanchamiento del ligamento periodontal de molares e incisivos, degeneración de las fibras principales, ensanchamiento del cemento de los molares, hipercementosis apical con formación imperfecta de la raíz, erupción retardada y malposición de los dientes; hiperqueratosis epitelial semejante a la producida por la administración prolongada de estrógenos. En el hueso hay un aumento de la densidad con menores espacios medulares, hipercalcificación y retardo de aposición ósea, resorción con fibrosis, atrofia con resorción (más pronunciada en las áreas con furcación), formación de osteofitos, osteoporosis y resorción de las crestas del hueso alveolar, que puede ser consecuencia de la deficiencia o secundaria a cambios gingivales.

químicos: reacción de Carr-Price, color azul producido por la vitamina A en medio cloróformico anhidro, en presencia de tricloruro de antimonio; los carotenos producen color verde.

Determinación espectrofotométrica de la vitamina a 320 milimicras previa purificación del producto por su paso a través de una columna de adsorbente como magnesita, etc.

Una unidad internacional equivale a la actividad de 0.6 microgramos de beta-caroteno puro, o de 0.3 gr. de vitamina A alcohol

### Fuentes:

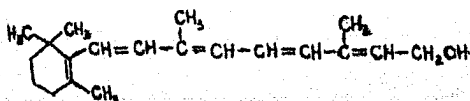
La fuente dietética más importante de la vitamina A son los carotenoides provitamínicos presentes en todos los vegetales y frutas amarillas, como la zanahoria, el tomate, camote, durazno, maíz amarillo, etc.

De los alimentos animales se obtiene vitamina A preformada, en especial de la leche, mantequilla y yema de huevo. En la industria, las fuentes son hígados de peces, como el bacalao, el halibut, el atún, ciertas especies de tiburones, etc., en los cuales alcanza concentraciones hasta de 1 a 1.5%.

### Propiedades químicas:

Se reconocen 2 vitaminas A:  $A_1$  y  $A_2$ , que al igual que los carotenos (sus precursores) se derivan del terpeno; la  $A_2$  es menos activa que la  $A_1$  y difiere de aquella en tener un doble enlace en el carbono 3 y en el carbono 4 del anillo de beta-ionona. Desde el punto de vista de su estructura, ambas terminan su cadena lateral con el grupo  $-CH_2OH$  (función alcohólica que puede transformarse en aldehído  $-CHO$ ). Tanto las vitaminas como los carotenos pueden destruirse fácilmente por oxidación y por las radiaciones luminosas. Los antioxidantes, del tipo del tocoferol, los protegen porque tienen más avidéz por el oxígeno que por la propia vitamina A. En general, las vitaminas A son termostables si están en el vacío o en presencia de un gas inerte.

Estructura de las  $A_1$  (retineno),  $A_2$  (3-dehidroretinol), y de los carotenos (alfa, beta y gama)

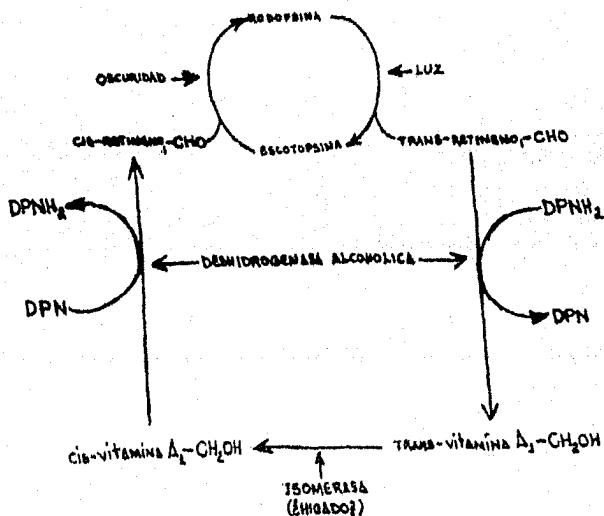


vitamina A

### Farmacología:

La valoración de la vitamina A se basa en la saponificación del aceite (palmitato o acetato) con hidróxido potásico, la extracción con éter etílico y la medición de la absorvencia de luz ultravioleta a través de una dilución de isopropanol puesta en una célula de cuarzo, empleando longitudes de onda de 320, 325 y 334 milimicras.

Reacción o secuencia de la adaptación a la oscuridad:



### Discrecias de la vitamina A:

Hipovitaminosis y avitaminosis.- al igual que en otras discrecias vitamínicas, no se sabe cuándo se carece poco de vitamina o cuando se carece totalmente de ésta.

El contenido normal de vitamina A en el plasma es de 50 a 100 U.I. en niños, y 100 a 300 U.I. en adultos.

Cuando falta vitamina A, las estructuras epiteliales del cuerpo tienden a estratificarse y queratinizarse (lo que parece relacionado con la síntesis de mucopolisacáridos que provoca metaplasia queratinizante o sea proliferación de las células basales, - más no a una diferenciación de las células preexistentes). Además de piel áspera observamos lo siguiente, xeroftalmia, que es una queratinización de la conjuntiva; queratomalacia, que son d ceras de la córnea además de la queratinización que puede producir opacidad de la misma y ceguera total; emeralopia o nictalopía, ceguera nocturna (defecto a la adaptación a la oscuridad).

Se encuentran células hiperqueratóicas en la secreción vaginal o conjuntival.

También ocurre con alguna frecuencia infección de estructuras epiteliales lesionadas (ojo, riñón, vías respiratorias). La deficiencia de vitamina A también produce con frecuencia cálculos renales quizá permitiendo la infección de la pelvis del riñón.

En las vías respiratorias se debe al cambio del epitelio bronquial. También se observa la metaplasia escamosa de las pelvis renales, uréteres, vejiga, órganos adamantinos, conductos pancreáticos y salivales.

Etiología: El hígado del recién nacido contiene poca vitamina A la cual aumenta rápidamente después del nacimiento ya que el calostro y la leche inicial de la madre proporcionan gran cantidad de tal vitamina. Esto se puede observar alterado debido a una inadecuada absorción intestinal, o a alteraciones metabólicas que comprenden trastornos intestinales crónicos, enfermedades colíacas, hepáticas y pancreáticas, anemia ferropriva, procesos infecciosos crónicos, ingestión crónica de aceite mineral; el bajo aporte de grasa en la dieta también origina una baja absorción de vitamina A.

Manifestaciones clínicas.- Estas han sido estudiadas y catalogadas en niños con malnutrición grave, puesto que generalmente son los menores (de 2 a 3 años, principalmente) los que reciben más rápidamente cualquier enfermedad.

Las lesiones oculares se presentan de forma incidiosa. Primero se afecta el segmento posterior del ojo con la consiguiente - alteración de la adaptación a la obscuridad y nictalopía. Más tarde se afecta el segmento anterior con xerosis de la conjuntiva y de la córnea (sequedad), seguido de un encogimiento y velado de la córnea (queratomalacia). En la conjuntiva vulgar pueden aparecer placas secas de color gris plateado (manchas de bitot), - con hiperqueratosis folicular y fotofobia.

Entre los síntomas tenemos el retraso de crecimiento físico y mental, y la aptia. Puede haber o no hepatoesplenomegalia. La piel seca y escamosa (hiperqueratosis folicular) puede localizarse en los hombros, glúteos y caras de extensión de las extremidades. El epitelio vaginal puede cornificarse, y la metaplasia epitelial de las vías urinarias puede contribuir a la presencia de - piuria y hematuria.

La hidrocefalia, con parálisis de los pares craneales o sin ella, es poco frecuente.

Hipovitaminosis a nivel oral: Anatomía patológica y sus manifestaciones clínicas.- Las alteraciones que se producen son en dientes y huesos en desarrollo. Se producen alteraciones tanto en el esmalte como en la dentina del incisivo en formación. El diente se caracteriza por aumento de la dentina lingual (en el diente inferior, por supuesto), aumento de la fragilidad, pérdida de la pigmentación normal del esmalte, y, si la deficiencia es grave, alteraciones en el estrato ameloblástico que originan hipoplasia o aplasia del esmalte.

Una alteración precoz es la desorientación de los odontoblastos con la consiguiente formación de dentina defectuosa. La cámara pulpar está desplazada lingualmente debido a la excesiva formación de la dentina labial y la reducción o ausencia de producción de la dentina lingual. La aposición labial puede aumentar a 19 micras por día, mientras que el ritmo lingual de aposición a caso está disminuido hasta 16 micras por día. Esto es una alteración de ritmo normal de 16 micras por día. La alteración en la -

tasa de producción de dentina varía con acuerdo de la gravedad y duración de la deficiencia. Aunque los primeros efectos visibles se observan en la dentina; estas alteraciones dependen de la degeneración del órgano adamantino. A los pocos días de iniciada la dieta deficiente en vitamina A, los ameloblastos empiezan a degenerar. La prolongación o intensificación de la dieta deficiente origina una completa atrofia de los ameloblastos seguida de la atrofia de todo el órgano adamantino. Tales alteraciones originan la hipoplásia o apesia del esmalte, lo que explica la coloración opaca-blanca-mata del esmalte.

Las alteraciones anteriores son raramente observadas en los dientes en desarrollo de los lactantes, puesto que se requiere completa ausencia de vitamina A para que ocurran. Puede observarse la atrofia del órgano adamantino, metaplasia de los ameloblastos, reemplazamiento del retículo estrellado por una capa no queratinizada del epitelio escamoso, y la defectuosa aposición y calcificación de la dentina en gérmenes dentarios de niños. Estas alteraciones se presentan donde los niveles de vitamina A son suficientemente bajos para amenazar la vida del lactante, y se observa en el exámen necrópsico.

En el proceso alveolar, la hipovitaminosis A origina hiperproducción de hueso nuevo, de un tipo muy celular. Las tasas y las regiones de actividad osteoblástica están alteradas, dando origen a un trastorno de los patrones normales de crecimiento óseo ya que la hiperactividad desordenada de los osteoblastos origina hiperactividad de los osteoclastos en un intento infructuoso por superar la actividad osteoblástica. Cuando se realiza una extracción en estas circunstancias, la curación se caracteriza por una notable proliferación de las células de la médula ósea y de las células inflamatorias crónicas en el hueso alveolar, así como por un retraso en el crecimiento óseo.

En el periodonto, la hipovitaminosis A originó pérdida de la estimulación neurotrófica, como resultado de la degeneración de nervios periféricos y atrofia de las glándulas salivales como --

### factores causales.

La encía presenta hiperplasia epitelial e hiperqueratinización con proliferación de la adherencia epitelial. El ciclo vital de las células epiteliales se acorta, como lo prueba la cariólisis temprana. También hay hiperplasia gingival con infiltración y degeneración inflamatorias, formación de bolsas y formación de cálculos subgingivales. En el surco subgingival o gingival, la primera manifestación es la irritación local, la cual siempre debe preceder a las bolsas gingivales. La reparación de heridas está retardada, y existe leucoplasia de la mucosa bucal en áreas diferentes de la encía, así como también lesiones queratósicas que no pueden ser corregidas mediante la eliminación de los irritantes locales.

Diagnóstico general.- lo podemos obtener por medio de exámenes microscópicos de la conjuntiva (para la xerosis conjuntival) exámenes de frotis oculares y vaginales. Mediante el nivel de caroteno en el plasma, el cual va descendiendo rápidamente, la concentración de vitamina A también baja, pero lentamente.

También obtenemos el diagnóstico comprobando curvas de excreción de absorción en niños con las siguientes enfermedades: fibrosis pancreática, celiacia, obliteración de las vías biliares, y cretinismo.

Profilaxis: En la primera infancia se administran al menos 500 U.I. por día; a niños mayores, de 2 000 a 4 500 U.I. de vitamina A o caroteno; en los adultos, 5 000 U.I. Si los niños reciben además uno de los concentrados de vitamina A y D, o un preparado multivitamínico, la mayoría de los cuales contienen de 3 000 a 5 000 U.I. de vitamina A, las necesidades que hay de esta vitamina quedan más que suficientemente cubiertas.

Debe administrarse adicionalmente vitaminas a los niños sometidos a una dieta pobre en grasas por motivos terapéuticos. En los trastornos que originan una deficiente absorción de grasas hay que administrar preparados de vitamina A miscibles en agua en cantidades equivalentes a varias veces las necesidades diarias.

A los prematuros, que absorben las grasas y la vitamina A con menor eficiencia que los nacidos a término se les proporcionará diversos preparados que sean misibles en agua.

**Tratamiento:** En casos de deficiencia latente, todo lo que se necesita es un suplemento de 5 000 U.I. de vitamina A en la dieta. Para la xeroftalmia se administrará 5 000 U.I./kg/día por vía oral durante 5 días, combinándola luego con una inyección intramuscular de 2 5000 U.I. de vitamina A, en solución oleosa, por kilogramo por día, hasta que se obtenga la recuperación.

#### Hipervitaminosis A:

Algunos autores mencionan que para que se produzca hipervitaminosis A se requiere una dosis 4 o 5 veces mayor a la normalmente requerida (2 500 hasta 5 000 U.I.), lo que sería de 10 000 a 25 000 U.I., pero otros mencionan que se requiere hasta 300 000 U.I. durante semanas o meses. Por lo tanto, es más importante tener en cuenta las manifestaciones clínicas del paciente que insistir sobre cuántas dosis de vitamina A se ha ingerido.

**Etiología:** ingestión excesiva de vitamina A en forma de concentrados o de aceites de hígados de peces, también puede contribuir la excesiva ingestión de frutas o jugos que contienen grandes cantidades de carotenos (jugo de zanahoria, papaya, etc.). - En la adolescencia, que por cuenta propia se ingiere gran cantidad de vitamina A para eliminar el acné.

**Manifestaciones clínicas:** Los síntomas iniciales son inespecíficos, más tarde se presenta hepatoesplenomegalia, pero es más notable la pigmentación anaranjada de los tegumentos, además de la dermatosis escamosa. También se presenta epistaxis, anorexia, trastornos visuales (escotomas y falta de agudeza).

Existen alteraciones óseas como es la resorción ósea generalizada, y en consecuencia, fracturas múltiples; menstruación alterada; prurito y exoftalmia. En los niños los síntomas consisten en náuseas, vómitos, somnolencia y abombamiento de la fontanela. También puede producirse diplopía, edema papilar y otros síntomas que hacen pensar en la existencia de un tumor cerebral.



(pseudotumor cerebral). El niño también presenta anorexia, prurito y detención de la curva de peso. Existe mayor irritabilidad, limitación del movimiento e hinchazón dolorosa de los huesos. Se puede presentar también alopecia, lesiones cutáneas seborrécicas, formación de fisuras en los ángulos de la boca y hepatomegalia. Son frecuentes las descamaciones de las palmas de las manos y de los pies, y la craneotabes.

También se presentan poliartralgias, desvanecimiento, debilidad muscular y huesos dolorosos e hipersensibles.

Manifestaciones orales: Los tejidos en desarrollo no son afectados, pero el hueso alveolar presenta resorción pronunciada sin reparación. Se observa adelgazamiento generalizado de los huesos, que puede conducir a la formación de fracturas espontáneas, el número de osteoblastos activos está notablemente disminuido sin una correspondiente disminución de la actividad osteoclástica.

Se ha observado una reducción sustancial en el tamaño de la cabeza condilar de la mandíbula y una alteración de su arquitectura ósea. Los efectos teratogénicos se dan los días octavo hasta decimotercero del embarazo dando origen a anomalías del maxilar, órbita, labio y lengua.

La reducción en la tasa de aposición de dentina, la disminución en la cantidad de la sustancia formadora de cemento interfibrilar, y la eventual atrofia de los odontoblastos linguales, -- conduce a una sustancial disminución en el grosor de la dentina sin alteración notable en su calidad. En la encía existen tumefacciones, dolor y hemorragias, así como labios secos y escamosos.

Diagnóstico: Presencia de hipercarotinemia, nivel sérico de vitamina A elevado. Las radiografías revelan hiperostosis que afectan varios huesos y alcanza su máximo desarrollo hasta la mitad de la diáfisis. La hiperostosis cortical recibe el nombre de enfermedad de Caffey.

Tratamiento: Evitar totalmente la ingestión de vitamina A y carotenos. En el último de los casos, ingerir aceite mineral.

## VITAMINA "D"

### Nombre y sinónimos:

Vitamina antirraquítica, vitamina D<sub>2</sub> o calciferol (ergosterol activado, ergosterol irradiado), vitamina D<sub>3</sub> (7-dehidrocolesterol).

### Características físicas:

Es liposoluble; estable al calor, a los ácidos, a los álcalis y a la oxidación.

### Fisiología y metabolismo:

El principal sitio de almacenamiento de la vitamina D es el hígado, en donde ambas provitaminas, D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, han de hidroxilarse en su carbono 25 para ser activas. Los compuestos resultantes son sintéticos y se denominan 25-hidroxi ergocalciferol y 25-hidroxicolecalciferol respectivamente. Estos compuestos son transportados por la circulación mediante una proteína fijadora; y finalmente enzimas microsómicas los convierten en metabolitos puros inactivos.

Otro sitio de almacenamiento y activación es en el riñón para la vitamina D<sub>3</sub>; el 25-hidroxicolecalciferol es hidroxilado nuevamente, a 1,35-hidroxicolecalciferol, que puede ser la forma final activa de la vitamina D<sub>3</sub>.

La provitamina D<sub>3</sub> es sintetizada en la piel y se convierte en vitamina por la acción de los rayos ultravioleta y es absorbida para almacenarse en el hígado, riñón y también en los huesos.

La vitamina se absorbe con las grasas por el intestino, siendo necesaria la presencia de sales biliares.

La función principal de la vitamina D es ayudar a la asimilación del calcio del tubo gastrointestinal; el mecanismo por el cual la vitamina D aumenta la absorción intestinal del calcio consiste en acelerar el transporte del mismo por el epitelio del ileón, acelerando la producción de una proteína fijadora del calcio en las células epiteliales; se cree que esta proteína contri-

buye a la absorción del calcio.

La vitamina D ejerce un efecto directo sobre la deposición del calcio en el hueso, en el que promueve la calcificación; la vitamina D aumenta la citratemia y corrige los fenómenos de hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperfosfatemia..

El metabolismo del calcio fósforo y la vitamina D están interrelacionados.

Los efectos de las variaciones en la ingestión de calcio, fósforo y vitamina D en las estructuras esqueléticas y dentarias sufre la influencia de muchos otros factores, como la función paratiroides, la presencia de carbohidratos, grasas y elementos inorgánicos como estronio, berilio y la edad.

Una vez almacenada, la disminución es lenta, quizá porque se destruye o excreta en escasa proporción.

La vitamina no se excreta por la orina. Aparece en la leche de acuerdo con el consumo, llegando a subir a cifras de 1000 U.I.

Existe interacción medicamentosa en el metabolismo de la vitamina D; el fenobarbital y la difenilhidantoína se sabe que aumentan la actividad de hidroxilasa del microorganismos del hígado. Es probable que la gran frecuencia de raquitismo y osteomalacia en pacientes que toman anticonvulsivos sea consecuencia de un aumento de la transformación de las vitaminas  $D_2$  y  $D_3$  enzimática en metabolitos inactivos.

#### Ensayo:

Experimentalmente, la mayoría de los estudios de discrasias de la vitamina D han sido efectuados en ratas. Lamentablemente la rata posee peculiaridades del metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D que no son típicas de muchas otras especies, incluyendo la humana. La rata no posee requerimientos específicos de vitamina D si se mantiene con niveles de fósforo y calcio normales o altos en la dieta.

Las observaciones raquíticas observadas tanto en los dientes como en los huesos son análogas. En el raquitismo la capacidad -

de los odontoblastos y osteoblastos para formar matriz no esta alterada, pero existe una carencia de la capacidad para calcificar la matriz formada por las células; el hueso no se calcifica y persiste en forma de tejido osteoide; el crecimiento normal de aposición y resorción se interfiere.

Las ratas presentan distorsión del crecimiento del hueso alveolar, cuando hay deficiencias; en ratas jóvenes no se altera el periodonto en la deficiencia de vitamina D, siempre que la dieta de minerales sea adecuada.

En animales osteomalásicos hay resorción osteoclástica severa, generalizada y rápida del hueso alveolar, proliferación de fibroblastos que reemplazan a la médula y el hueso, y neoformación de hueso en torno a restos de trabéculas óseas no resorbidas. Desde el punto de vista radiográfico, hay desaparición parcial generalizada de la cortical alveolar, o completa; menor densidad del hueso de soporte, pérdida de trabéculas, aumento de la radiolucidez de los intersticios trabeculares y mayor resalte de las trabéculas remanentes. Las alteraciones microscópicas y radiográficas en el periodonto son casi idénticas a las del paratiroidismo inducido experimentalmente.

Los efectos de la deficiencia de la vitamina D sobre la formación de dentina estudiados en perros, cobayos, ratas y corderos son un notable aumento en la matriz de la dentina como resultado del retraso en la calcificación de la matriz; las capas pre dentinales están ensanchadas, observándose inclusiones vasculares y dentina interglobular. Existe un enlentecimiento del ritmo de incremento en la formación de dentina. Las alteraciones raquílicas iniciales producidas en la dentina y en el hueso intramembranoso y endocondral tiene lugar en el mismo momento.

Los efectos de la deficiencia de vitamina D sobre la formación del esmalte aparece más tarde y son similares a los de la deficiencia del calcio. Se encuentran regiones de matriz adamantina no calcificada, que contiene ameloblastos calcificantes desorientados. Ocasionalmente, se observa la completa destrucción o

La pronunciada alteración del órgano adamantino. Se han descrito zonas quísticas inespecíficas en el órgano adamantino. La calcificación y la formación de matriz en el esmalte están íntimamente relacionadas entre sí. Las alteraciones en la formación del esmalte dan origen a un esmalte hipoplásico si la deficiencia es grave o si hay un descenso concomitante en el contenido de calcio o fósforo de la dieta por debajo del nivel mínimo en cada caso.

Dosis excesivas de vitamina D (125 000 U.I. diarias durante 9 días) produce una actividad osteoblástica intensa y grandes cantidades de osteoide alrededor de la trabéculas en las epífisis de los huesos largos. Cobayos alimentados con dietas excesivas de vitamina D presentan osteoporosis y calcificación metastásica generalizada.

La hipervitaminosis D experimental presenta hallazgos bucales en el tejido parodontal, osteoesclerosis (caracterizado por la formación ósea endóstica y perióstica marcada) o depósito de un material amorfo altamente calcificado; osteoporosis y resorción de hueso alveolar; calcificación patológica en el ligamento parodontal y encía, formación abundante de cálculos, depósito de una sustancia semejante al cemento sobre las superficies radiculares (cuya consecuencia es hipercementosis y anquilosis de muchos dientes) y enfermedad periodontal extensa.

La vitamina D se utilizó para la curación de raquitismo en ratas.

En los huesos de pollo hay sostenimiento de una cantidad normal de cenizas en el hueso, manteniéndose sin vitamina D.

Químicamente se hacen análisis espectrofotométricos, reacciones del tricloruro de antimonio, en especial útiles para sustancias purificadas.

Una unidad internacional de vitamina es equivalente a la actividad de 0.025 gr. de calciferol puro.

**Acción bioquímica:**

Se denomina vitamina D a diversos esteroides. La activación -

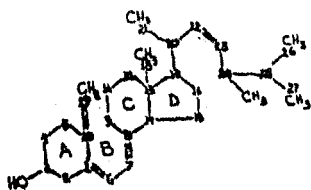
de los precursores de las vitaminas D presentes en la piel se hace con la luz ultravioleta de longitud de onda de 250 a 310 milimicras. Como la energía luminosa proveniente del sol muestra una longitud de onda superior a 290 milimicras, la luz solar, al caer directamente sobre la piel, sin interferencia de vidrio, humo, nubes, etc., es efectiva para convertir los precursores ó provitaminas a vitamina D.

Los precursores de la vitamina D son dos: el calciferol o ergo calciferol o vitamina D<sub>2</sub>, el cual es un esteroil activo que se obtiene por la irradiación del ergosterol; el calciferol o dihidrocalciferol ó vitamina D<sub>3</sub>, que se produce a nivel de la piel por acción de la luz solar sobre el 7-dihidrocolesterol.

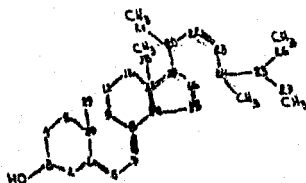
Anteriormente se denominaba vitamina D<sub>1</sub> a la mezcla de productos activos e inactivos de esteroides.

La vitamina D<sub>3</sub> difiere de la D<sub>2</sub> únicamente por la ausencia de un doble enlace entre el carbono 22 y carbono 23.

Las fórmulas estructurales de vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> se indican a continuación:



vitamina D<sub>2</sub>



vitamina D<sub>3</sub>

#### Fuentes:

El ergosterol es la fuente más común en el reino vegetal, es el esteroil contenido en los hongos; pero es de escaso valor nutritivo por su pobre absorción. El calciferol sí se absorbe con

facilidad junto con ciertos productos secundarios como taquistero y lumisterol.

Las fuentes dietéticas de la vitamina son hígado y vísceras de peces y otros animales que se alimentan con peces. También encontramos vitamina D en la yema de huevo (390 U.I./100 gr.). La leche materna es un manantial pobre y la de vaca contiene únicamente de 5 a 40 U.I./litro), pero la actividad de ésta última puede elevarse irradiándola con luz ultravioleta. El azúcar, los cereales, las hortalizas y las frutas sólo contienen cantidades insignificantes.

La dieta natural del lactante sólo contiene pequeñas cantidades de vitamina D. La leche y margarina enriquecida con vitamina D, la exposición al sol o a otro tipo de rayos ultravioleta, son fuentes de vitamina D.

#### Farmacología y asignaciones recomendadas (toxicidad)

Las necesidades diarias de vitamina D dependen de las necesidades de calcio del individuo. Los niños que crecen o lactantes y las mujeres embarazadas necesitan mayor cantidad de vitamina, ya que en ellos la absorción diaria de calcio ha de ser mucho mayor.

Las necesidades diarias son de 400 U.I., tomando en cuenta que puede variar hasta el doble, dependiendo de las necesidades de cada individuo.

La unidad internacional de vitamina contiene 0.025 microgramos de vitamina D<sub>3</sub>.

La vitamina puede administrarse en forma de aceites de hígado de pescado, como calcífero (Drisdol), o como oleovitamina sintética. El Hidrocalciferol (dihidrotaquistero) se utiliza para aumentar la calcemia en el hipoparatiroidismo.

Toxicidad: pueden observarse manifestaciones tóxicas graves como calcemia de 15 mg/100 ml.

La hipercalcemia presenta signos de tetania, cataratas y letargia mental; anorexia y calcificaciones metastásicas en riñón.

Se presentan también náuseas, diarreas, pérdida de peso, poliuria y nicturia. La hipercalcemia probablemente depende de una resorción, o sea, más que de un aumento en dosis terapéutica de la vitamina se debe a un aumento de la absorción del calcio a nivel intestinal.

#### Discrecias y tratamiento:

Las discrecias que se presentan se deben a una disminución y a un aumento de la concentración normal de la vitamina D.

El examen clínico en los pacientes con hipervitaminosis e hipovitaminosis D ha revelado alteraciones en los huesos y en los dientes principalmente.

La deficiencia de vitamina D ó el desequilibrio en la ingestión de calcio-fósforo, o ambos produce raquitismo en los muy jóvenes y osteomalacia en los adultos.

En la deficiencia de vitamina D, histológicamente se encuentra mineralización defectuosa del tejido óseo, reconocible radiológicamente. Las fuerzas que los músculos ejercen sobre los huesos debilitados deforman a éstos y aparecen alteraciones típicas como el rosario raquítico, en las articulaciones esterno-costales; el tórax en quilla; las piernas zambas, etc. Uno de los primeros signos del raquitismo en la craneotabes.

En el raquitismo los dientes se caracterizan por estratos ensanchados de predentina, dentina interglobular y alteraciones en la formación del esmalte. Se observa trastornos de los ameloblastos y esmalte defectuosamente formado. El esmalte de un niño raquítico puede, de este modo, ser hipoplásico a causa de la alteración de la amelogénesis (hallazgo no constante en los niños raquíticos que no presentan deficiencia en vitamina D), observada en niños con raquitismo que oscila entre una tercera y una sexta parte. La gravedad de las lesiones hipoplásicas resulta incrementada si los niveles dietéticos de calcio son bajos. Se observa un retraso en el tiempo de erupción de los incisivos caducos de niños cuya ingestión de vitamina D es baja.

Parece ser que la incidencia de caries dental en niños raquí-



ticos no difiera de la observada en los dientes normales. Sin embargo, el proceso de la caries una vez iniciado en el diente raquíptico, parece seguir más rápidamente que en el diente normal.

El efecto protector de la vitamina D no se manifiesta a menos que la dieta sea adecuada en otros aspectos, en especial en lo que respecta en su contenido de calcio y fósforo; lo cual explica las contradictorias comunicaciones sobre la relación de la vitamina D con la caries dental.

En la deficiencia de vitamina D y fósforo con dieta normal de calcio se representan alteraciones raquípticas que se caracterizan por depósito marcado de osteoide.

En la deficiencia de calcio y fósforo con cantidades normales de vitamina D hay resorción ósea excesiva.

En la deficiencia de fósforo, con dietas normales de calcio y vitamina D, se altera el crecimiento de los maxilares, hay retraso de la erupción dentaria y del crecimiento condilar, junto con maloclusión.

La deficiencia de vitamina D va también acompañada de aminocidemia generalizada, disminución de calcio y fósforo urinario, descenso del citrato en el hueso y aumento de su excreción urinaria, disminución de la capacidad de los riñones para acidificar la orina, fosfaturia, aumento de las materias fecales y, ocasionalmente melituria. Se han observado casos de anemia hemolítica asociada.

**Tratamiento:** La luz natural o artificial es un medio terapéutico eficaz, pero se prefiere la administración oral de vitamina D. La administración diaria de 1.500 a 5.000 U.I. (6 a 20 gotas de un preparado que contenga 10.000 U.I./gr.) producirá una curación demostrable en las radiografías al cabo de 2 a 4 semanas, - excepto en los casos poco corrientes de raquitismo refractario - de la vitamina D.

La ingestión de 60.000 U.I. de vitamina D es una dosis única, no dando más vitamina durante varios meses y puede ser ventajosa. Esto va seguido de una curación más rápida, posiblemente de un -

pronto diagnóstico diferencial del raquitismo resistente, y de una menor dependencia por parte de los padres. Si en un plazo de 2 semanas no se produce la curación, el raquitismo es resistente a la vitamina D.

Cuando se ha obtenido la curación completa, la dosis de vitamina D hay que disminuirla a 400 U.I. diarias.

La tetania debida a hipovitaminosis D es un acompañante ocasional del raquitismo. La tetania es también una manifestación infrecuente del raquitismo resistente a la vitamina D. Se observa también asociada con la enfermedad celiaca, probablemente como resultado de la deficiente absorción de vitamina D y calcio. La tetania por déficit de vitamina D presenta una frecuencia máxima entre las edades de 4 meses y 3 años; es raro observarla antes de los 3 meses de edad.

Las manifestaciones clínicas espontáneas consisten en espasmo corporal, laringospasmo y convulsiones. Es frecuente que la concentración de calcio en el suero sea inferior a  $7 \text{ mg}/100\text{cm}^3$ .

La muerte rara vez se debe a tetania pero puede ser consecutiva a laringospasmos y posiblemente a dilatación cardíaca.

El tratamiento tiene como finalidad elevar el calcio sérico por encima del nivel tetánico. Esto puede conseguirse administrando cloruro de calcio en la leche en solución al 10-2%. Durante el primero o dos primeros días cabe administrar de 4 a 6 gr./día en tomas de 1 gr. dando una dosis inicial de 2 a 3 gr./día. El cloruro cálcico en una solución más concentrada puede originar una grave ulceración gástrica. Las dosis elevadas de esta misma sustancia pueden producir acidosis. A la leche puede añadirse lactato cálcico, en dosis diarias de 10 a 12 gr., durante 10 días. Cuando la administración oral es imposible, cabe administrar gluconato cálcico ( $5 \text{ a } 10 \text{ cm}^3$  de solución al 10% -- por vía intravenosa), pero no por vía intramuscular o subcutánea, dado que amenaza el peligro de necrosis).

La inhalación de oxígeno está indicada durante los ataques convulsivos. Si los accesos no son dominados con rapidez por la

administración intravenosa de gluconato cálcico, con darse fenobarbital por vía intramuscular. El dihidrotaquisterol esta contraindicado por la lentitud de su acción. Sólo en algún caso es necesaria la intubación en ataques prolongados de laringospasmos. Pues de ordinario es posible dominarlos mediante los sedantes y la administración de las sales de calcio.

Una vez dominadas las manifestaciones agudas debe iniciarse la administración de vitamina D a una dosis diaria de 200 a 500 U.I., mientras se continúa la administración oral de calcio.

Una vez curado el raquitismo hay que administrar la dosis de vitamina D hasta la cantidad profiláctica ordinaria.

**Hipervitaminosis D:** la ingestión de cantidades excesivas de vitamina D origina signos y síntomas similares a los de la hipercalcemia idiopática que pueden ser debidos a la hipersensibilidad a la vitamina D. Los síntomas se desarrollan del mes a los 3 meses después de grandes ingresos de vitamina D; entre ellos se incluyen: hipotonía, anorexia, irritabilidad, constipación, poli-dipsia, poliuria, vómito, diarrea, plétora epigástrica, albuminuria, perturbación en la función renal, hipercalcemia acentuada e hiperfosfatemia, hipercalciuria, calcificación metastásica, osteoporosis generalizada y disminución del tono muscular.

La administración excesiva de vitamina D puede resultar del empleo inadvertido de una forma concentrada de vitamina D en sustitución de un preparado más diluido, del aumento de la dosis prescrita y del exceso de dosificación en niños que reciben grandes cantidades de vitamina D para el estado hipofosfatémico crónico.

La hipervitaminosis D ocasiona la hipercalcificación de la pulpa y del ligamento periodontal, osteoesclerosis de la mandíbula, enquillosis de los dientes e irregular formación de dentina; esto es más notable en niños que en adultos.

**Tratamiento:** Consiste en suprimir la administración de vitamina D y en la disminución de los ingresos de calcio. En los niños muy afectados, emplear hidróxido de aluminio y cortisona (oral).

# TESIS DONADA POR D. G. B. - UNAM 40

## VITAMINA "E"

Nombre y sinónimos:

Tocoferoles (alfa, beta, gama, etc.). Vitamina antiesterilidad, Vitamina de la fertilidad.

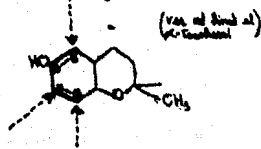
Características físicas:

Es la vitamina liposoluble más estable; es muy resistente al calor, no es oxidada por el aire y no es alterada por los ácidos fuertes ni por las diastasas vegetales.

Fisiología y metabolismo:

El término tocoferol, su importancia en relación con la fecundidad. Existen varios tocoferoles, pero el de mayor importancia es el alfa-tocoferol (el más activo) que interviene en muchas funciones orgánicas y sus aplicaciones se han efectuado a base de observaciones clínicas poco rigurosas. Se ha sugerido que el tocoferol actuaría como antioxidante biológico cuya función tiene particular importancia cuando los tejidos contienen lípidos susceptibles de peroxidación.

Los tocoferoles se absorben con facilidad en presencia de sales biliares, y se distribuyen en todos los tejidos, aunque en escasa proporción, lo que sugiere su rápida destrucción. La excreción por la orina y las heces es muy limitada. En los seres humanos hay cerca de 1 mg.% de tocoferol en el suero.



Alfa-tocoferol	5, 7, 8	trimetiltocol
Beta-tocoferol	5, 8	dimetiltocol
gama-tocoferol	7, 8	dimetiltocol
delta-tocoferol	8	metiltocol

Unidad isoprenoide

Grupo de los tocoferoles. En el anillo "tocol", que sirve de base estructural, se señalan los sitios de sustitución de metilos CH<sub>3</sub>, que originan los diversos tocoferoles.

En vista de su estructura química se ha tratado de considerar a los tocoferoles como sustancias que intervienen en reacciones

(óxido-reducción).

Existen datos en el sentido de que participan en reacciones - enzimáticas de transporte de electrones como en las de reductasa del sistema DPN-citocromo<sup>C</sup>, o del sistema succinato-citocromo<sup>C</sup>; sin embargo, no está aclarado si la vitamina sufre una oxidación y una reducción al contribuir a la función del sistema enzimático. Señala también la intervención de los tocoferoles en el sistema de óxido-reducción al bloque de la fosforilación oxidativa en la deficiencia de la vitamina E, con baja de la relación p/O, especialmente en las mitocondrias hepáticas; la deficiencia de tocoferoles modifica ciertos aspectos del metabolismo nitrogenado, por ejemplo, se observa tendencia a convertir la glicina en glicuciamina y por fin en creatina que es incorporada a los músculos.

El aumento en la formación de creatina permite su mayor excreción urinaria en su forma anhidra de creatinina o como la propia creatina. Es posible que todos los tocoferoles influyan sobre el metabolismo general de los aminoácidos, ya que aumentan la concentración de éstos en los líquidos e inclusive en la orina de los animales deficientes, lo que permite observar que la deficiencia causa la pérdida de aminoácidos, que no se utilizó allí para procesos de síntesis de tejidos.

La actividad antioxidante de los tocoferoles se puede demostrar "in vivo"; en efecto, la administración de vitamina E hace que adquiere mayor estabilidad la grasa de fácil oxidación de diferentes tejidos.

En general, podemos decir que la vitamina E ejerce una influencia más generalizada sobre el metabolismo de la mayoría de los animales debido a sus antioxidantes.

Ensayo:

Biológico.- Estudio del grado de reabsorción fetal después de la concepción en ratas sostenidas con dietas sin vitamina E. Producción de aborto en las hembras, así como degeneración del epi-

telio germinativo en el testículo del macho, por lo tanto, esterilidad. También se desarrolla distrofia muscular en animales (cobayos, carneros, ratas y monas) sometidos a dietas pobres de vitamina E; la degeneración muscular se acompaña de parálisis y de la característica elevación en la cantidad de creatina por la orina (creatinuria).

**Factor y selenio.**— En las ratas alimentadas con déficit de vitamina E y que contienen cantidades elevadas de algunas levaduras como fuentes de proteína, es posible producir fenómenos de necrosis hepática que se pueden evitar con la administración de vitamina E, cistina, selenio puro, o sus sales, o una sustancia llamada "factor 3" en la cual existe selenio. Sin embargo, el selenio puro, el selenito de sodio o el factor 3 no tienen actividad biológica en la rata deficiente en vitamina E desde el punto de vista de la gestación, ni en la prevención de la encefalomalacia provocada en pollos en las mismas condiciones. Aunque el efecto de la vitamina E no es directo, es posible que en dichas condiciones se obtenga una utilización baja de la vitamina E que permite la instalación del cuadro hepático. La participación de la cistina en este sistema hace suponer que todo el cuadro es, en rigor, una alteración de las reacciones de óxido-reducción en la que participa el selenio, la cistina y probablemente la vitamina E. En todo caso, no se sabe si la vitamina E interviene en este fenómeno como agente antioxidante o de alguna otra manera.

**Químico.**— son muy inespecíficos y se basan en la oxidabilidad de la vitamina. Una U.I. es el equivalente de la actividad de 1 mg. de acetato de alfa-tocoferol recámico.

#### Fuentes:

Se encuentra sobre todo en plantas aunque también en tejidos o productos animales como la leche y huevo, carne de res o de pescado. Las grasas procedentes de los gérmenes de semillas, especialmente de trigo y otras gramíneas, son la fuente más rica de vitamina E.

### Acción bioquímica:

Los tocoferoles son sustancias antioxidantes poderosas que se llaman así por poseer la estructura "Tocol". El principal tocoferol es el alfa-, o 5,7,8,-trimetiltoocol, los demás son el beta, gamma, etc.,; se reconocen en las preparaciones cromatográficas de mezclas crudas, difieren entre sí por la posición de los grupos metilo en el anillo del tocol y todos son biológicamente activos.

El grupo hidroxilo en la posición 6 del anillo es muy fácilmente oxidable y confiere a estas sustancias su actividad antioxidante; en efecto, cuando están mezcladas a grasas, a vitamina A, provitamina A, etc., éstas tienen menor avidez por el oxígeno que los tocoferoles, de modo que primero se oxida el tocoferol, protegiendo así las grasas o las vitaminas que suelen conservarse intactas.

No se ha podido encontrar ninguna acción bioquímica de la vitamina E (alfa-tocoferol); en muchas de sus acciones parece ubiquinona (coenzima Q), pero estructuralmente no tiene relación con ella.

### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

Es posible que la vitamina E sea necesaria nutricionalmente para los seres humanos, pero los requerimientos diarios se desconocen, o más bien, no son precisos; de acuerdo con los datos derivados de las dietas normales o los obtenidos en animales de laboratorio, se ha recomendado la ingestión de 5 a 30 mg. o más de tocoferoles diariamente.

La administración de grandes cantidades de grasas insaturadas pueden aumentar las necesidades de tocoferol, por lo que se recomienda administrar 1 mg. de tocoferol por 0.6 g de grasa insaturada.

### Discrecias y tratamiento:

Avitaminosis e hipervitaminosis E.- La deficiencia de la vita

mina E en el ser humano no ha producido un síndrome clínico típico.

**Etiología:** Las dietas con un alto contenido en ácido graso no saturado aumentan los requerimientos de vitamina E, principalmente en los niños prematuros. Requerimientos que si no son satisfechos producen ciertas alteraciones que no precisamente responden a la administración de la vitamina E.

Pueden presentarse estados de deficiencia en algunos procesos de absorción (intestinal, principalmente) defectuosa, tales como la fibrosis quística y la esantocitosis.

**Anatomía patológica.-** La vitamina E parece intervenir principalmente en el metabolismo de ácidos grasos no saturados, desempeñando protección impidiendo la oxidación de las grasas no saturadas. En la deficiencia de la vitamina E la cantidad de grasa no saturada en las células disminuye, apareciendo anomalías de estructura y función en organelos celulares como mitocondrias y lisosomas. De hecho, el síndrome muscular de tipo distrófico que se presenta en la deficiencia se debe quizá a rotura continua de lisosomas, con autodigestión subsiguiente del músculo.

**Manifestaciones clínicas generales.-** La deficiencia de vitamina E en los animales (ratas, conejo, etc.) a veces causa parálisis del tren posterior. Ocurren cambios patológicos en los músculos semejantes a los que se observan en la enfermedad denominada "distrofia muscular" (con inflamación, necrosis, y degeneración que se manifiesta por debilidad y parálisis). Sin embargo, la administración de vitamina E a pacientes con distrofia muscular no ha dado resultado ninguno. En la esfera reproductiva existen alteraciones degenerativas que conducen a la esterilidad y desarrollo defectuoso del embrión en el útero, seguido a menudo de su reabsorción.

Finalmente, como ocurre con casi todas las vitaminas, la deficiencia de vitamina E impide el crecimiento normal, y a veces causa degeneración de las células tubulares renales.

Cuando se exponen al peróxido, los glóbulos rojos de los re-



ción nacidos son hemolizados "in vitro" más rápidamente que los de los adultos. La hemólisis es mayor en la sangre del prematuro que en la de los niños a término, en la de los niños negros que en la de los blancos, es menor en la de los lactantes alimentados con leche materna que en la de los alimentados con leche de vaca. La hemólisis es rápidamente inhibida por medio de la ingestión de 50 mg. de vitamina E.

Algunos pacientes con deficiencia en vitamina E presentan creatinuria, desopición de ceroides en el músculo liso, necrosis focal del músculo estriado y debilidad muscular. Puede producirse cierta mejoría tras la administración de vitamina E. Esta deficiencia ha sido considerada como un factor causal en la anemia de Kwashiorkor. Los prematuros pueden presentar bajos niveles séricos de tocoferol, con producción de una anemia hemolítica a las 6 a 10 semanas de edad que puede corregirse mediante la administración de vitamina E.

Manifestaciones orales: no se ha producido un síndrome clínico típico.

En las ratas han aparecido alteraciones en el órgano adamantino, la cual es una degeneración con reemplazamiento de la porción labial atrofiada por tejidos fibrosos. Se ha observado en algunos casos la despigmentación del incisivo. Subsiguientemente se comprobó que la presencia de grandes cantidades de grasa poliinsaturada en las dietas deficientes en vitamina E es indispensable para que se produzca la despigmentación. La despigmentación del esmalte es probablemente secundaria a las alteraciones degenerativas que tienen lugar en el órgano adamantino.

La extirpación de las glándulas submaxilares y sublinguales en animales con deficiencia de vitamina E produce hemorragia gingival, aflojamiento y exfoliación de los molares y descargas purulentas de los alvéolos.

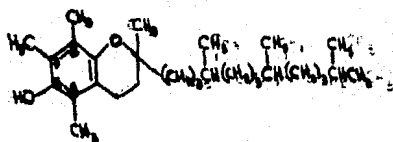
Diagnóstico.- Mediante el examen histológico se revela: Lesiones capilares en la capa papilar. Edema de la capa papilar. Desorganización y plegado de los ameloblastos. Alteraciones en -

el momento de la atrofia de los ameloblastos y de la capa papilar.

**Tratamiento.**- Se previene la deficiencia (y principalmente la despigmentación del incisivo) mediante la inclusión de vitamina E o de altos niveles de proteína en la dieta, y mediante una dieta requitica rica en calcio.

En personas se registró un resultado favorable a la terapéutica con vitamina E en pacientes con enfermedad periodontal severa con un mínimo de factores irritantes.

Nota: Estudios de deficiencia combinados con vitamina E y vitamina A indican que la vitamina E protege contra la desnutrición de la vitamina.



$\alpha$ -Tocopherol 8,8,8-Triisobutyl

## VITAMINA "K"

### Nombre y sinónimos:

(koagulations vitamin); vitamina K<sub>1</sub>, vitamina K<sub>2</sub>, vitaminas - sintéticas; vitamina antihemorrágica; naftoquinonas.

### Características físicas:

Existen compuestos naturales y compuestos sintéticos. Los compuestos naturales son liposolubles, y los compuestos preparados son hidrosolubles, lo que facilita su absorción y se emplean en patología como la menadiona. Es estable al calor y a los agentes reductores, lábil a los agentes oxidantes, ácidos fuertes, álcalis alcohólicos y a la luz.

### Fisiología y metabolismo:

La vitamina K en forma liposoluble se absorbe por el intestino delgado, para lo cual es necesaria la presencia de las sales biliares. La vitamina K es sintetizada por bacterias del tubo intestinal (colon). Los antibióticos y sulfas que inhiben la acción bacteriana pueden interferir la síntesis de vitamina K. La vitamina K se almacena en el hígado, en donde es utilizada, se almacena en escasas proporciones pues es utilizada con gran rapidez. No existen cantidades importantes en la sangre y no se la reconoce en la orina. La vitamina K presente en las materias fecales es probablemente de origen bacteriano intestinal.

La vitamina K participa en la fosforilación oxidativa; es necesaria además para la síntesis de la protrombina en el hígado, observándose el efecto de las celdillas hepáticas. La vitamina K participa también en la actividad de diversos factores de la coagulación en su segunda fase, como son la formación de preconvertina (factor VII); componente tromboplástinico del plasma (factor IX); y del factor Stuart-Power (factor X). Las vitaminas K se han relacionado con ciertos componentes de los sistemas de transporte de electrones en vista de su parecido estructural con el grupo de sustancias llamadas coenzimas Q, o ubiquinonas debi-

do a su distribución universal, que están constituidas por ~~no~~ oleos de benzoquinonas.

**Ensayo:**

La vitamina K fue descubierta en el curso de investigaciones, realizadas en 1935, que se relacionan con las enfermedades hemorragicas del polluelo, atribuidas a "una deficiencia en un factor nuevo". Estas enfermedades del polluelo se encuentran cuando estos animales son alimentados con régimen desprovisto de grasas, o sea dietas artificiales bajas en lípidos, y éste trastorno se caracteriza por hemorragias difusas cuya causa es el descenso de la cifra de protrombina, condicionada por la falta de una sustancia quinonoide del grupo de las vitaminas K. Existe un aumento de peso en el crecimiento del pollo sostenidos en condiciones de escopo nulo de vitamina K. Se ha usado también la determinación del tiempo de protrombina en pollos deficientes en vitamina K, existiendo un alargamiento del tiempo de coagulación.

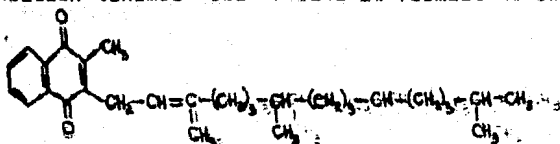
Durante los ensayos realizados se determina un patron de referencias que corresponde a 1 microgramo de menadiona. También se usa la unidad Thayer-Doisy que es la de 1 microgramo de vitamina K<sub>1</sub> pura. (ésta es unas 3 veces menos activa que la menadiona).

Los alimentos irradiados han sido relacionados con una deficiencia de vitamina K en los animales. En las ratas las dietas exentas de vitamina K, retardaron los ritmos de erupción y atrición en los incisivos. La reintroducción en la dieta de vitamina K no normalizo éstos ritmos; por lo que se llegó a la conclusión de que la reducción de los ritmos de atrición y erupción eran debido a una intoxicación por sulfadiazina y no a la deficiencia de la vitamina K. Las dietas suplementadas con vitamina K no influyen en la incidencia de caries en las ratas; y la adición de la vitamina a la dieta de ratas durante 3 generaciones no ha ejercido efecto alguno sobre los dientes. lo que demuestra que experimentalmente la vitamina K no afecta a los tejidos dentarios.

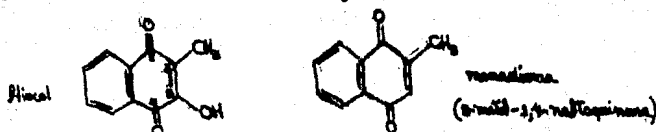
### Acción bioquímica:

Existen diversos compuestos de 1,4-naftoquinonas que poseen actividad vitamínica K. Los compuestos pueden ser naturales o sintéticos; así tenemos:

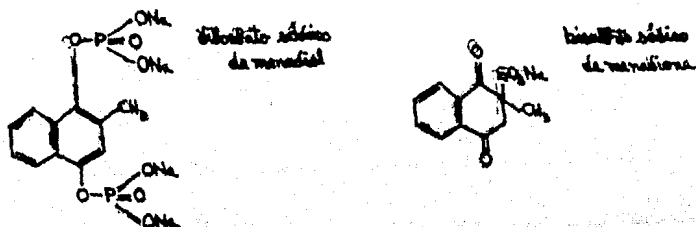
Vitamina  $K_1$  natural, liposoluble de la cual su fórmula estructural es: 2-metil-3-fetil-1,4-naftoquinona, los preparados más empleados de esta vitamina son la fitonadiona y el mephiton; a continuación tenemos desarrollada la fórmula de la vitamina  $K_1$ :



La vitamina  $K_2$  (menaquinona), natural, liposoluble, la cual se diferencia de la  $K_1$  por la cadena lateral unida al grupo ftigcol; de la cual su fórmula es la siguiente:



Vitaminas sintéticas, son hidrosolubles, dentro de las cuales encontramos menadiona o synkevite, que es difosfato sódico de menadiol y hykinone que es bisulfito sódico de menadiona; de los cuales a continuación observamos su fórmula.



Todas las sustancias con actividad vitamínica K contienen la estructura o núcleo de las naftoquinonas.

**Fuentes:**

Una buena fuente de vitaminas K naturales son los alimentos vegetales. Así como hojas verdes, alfalfa, espinacas; otro tipo de hortalizas como tomates, coliflor y el salvado de arroz que es junto con el tomate una de las mejores fuentes. La vitamina K de origen animal la encontramos en el hígado de cerdo, yemas de huevo y leche de vaca (la cual posee mayor cantidad que la materna). La vitamina K<sub>2</sub> es producida por toda clase de bacterias, de manera que todos los materiales de origen vegetal o animal putrefactos contienen vitamina K.

Después del nacimiento la flora intestinal produce una cantidad tal de vitamina, que, satisface los requerimientos al principio de la vida, cuando las reservas proporcionadas por la madre llenan las necesidades (debemos tomar en cuenta que es escasa la proporción y puede existir una defectuosa implantación de la flora bacteriana intestinal).

**Farmacología, requerimientos y toxicidad:**

No es posible establecer un régimen dietético, debido a la síntesis de vitamina que realizan las bacterias intestinales, la cual satisface totalmente los requerimientos sin necesidad de fuentes exteriores de la vitamina, sólo que existe un bloqueo que impida su ingreso al organismo; la inyección de 1 a 2 mg. diarios bastan para impedir la aparición de síntomas por hipovitaminosis.

Existe toxicidad en individuos por anemia por sensibilidad a la primaquina, pudiendo sufrir hemólisis al recibir grandes dosis de vitamina K; así como agravar enfermedades hepáticas y producir ictericia, esto es muy frecuente en lactantes.

**Discrecias y tratamiento:**

Dentro de las discrecias encontramos efectos carenciales y efectos por exceso.

Las manifestaciones hemorrágicas son signos característicos -

de los efectos carenciales de la vitamina K; se presenta una deficiencia de vitamina K cuando existe una síntesis intestinal defectuosa, generalmente se presenta en el recién nacido debido al uso prolongado de sulfonamidas y antibióticos; puede haber una absorción intestinal defectuosa a consecuencia de la ausencia de sales biliares, ictericia obstructiva, insuficiencia pancreática, diarrea acentuada; o por incapacidad para sintetizar la protrombina, originando una hipoprotrombinemia a causa de enfermedades hepáticas graves, obstrucción biliar, síndromes de mal absorción, medicamentos de tipo cumarina o indandiona, salicilatos en grandes dosis, disminución de la flora intestinal por agentes químicos terapéuticos; el efecto del dicumarol, obtenido del trébol dulce, se emplea específicamente para provocar hipoprotrombinemia en la prevención y tratamiento de la trombosia venosa. Se cree que el dicumarol evita que el hígado utilice la vitamina K y que no tiene efecto directo sobre la protrombina. La protrombina orgánica se destruye continuamente en el cuerpo; dado que el dicumarol evita su restitución, se produce un descenso de la protrombina. Si se llega a una concentración peligrosamente baja, puede ser necesaria una dosis elevada de vitamina K, para restablecer la protrombina a un nivel normal. Si la administración se demora demasiado, hay que recurrir a veces a la transfusión sanguínea. El ácido salicílico, que es un producto de degradación del dicumarol produce hipoprotrombinemia por un mecanismo similar. Sin embargo, el descenso de la protrombina consecutiva al empleo de salicilatos es sólo ligera en comparación con la producida por el dicumarol. Deben tomarse en cuenta síntomas hemorrágicos del reumatismo cardiovascular agudo que puede ser debido a la administración de grandes dosis de salicilatos.

En general la falta de vitamina K ocasiona la baja actividad de la protrombina y la coagulación de la sangre se perturba, con lo que se producen grandes hemorragias.

Dentro de la cavidad bucal se presentan hemorragias gingivales; aunque la vitamina K, se supone, que disminuye la cantidad

de ácido producido cuando es incubada en saliva por lo que se -- toma en cuenta una posible relación entre vitamina K y caries dental.

Las grandes dosis de análogos sintéticos de la vitamina K, pero no la vitamina K<sub>1</sub>, pueden producir hiperbilirrubinemia y quej nictero, en el recién nacido; y en el prematuro, con una deficiencia en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6P-D); es necesaria la suspensión de la administración de los productos sintéticos de la vitamina K.

La vitamina K es eficaz como neutralizador de la acción de -- los salicilatos.

Tratamiento: dentro del tratamiento global, tenemos que, cuando existe una deficiencia ligera de protrombina puede corregir se con la administración oral de vitamina K. Generalmente es suficiente de 1 a 2 mg/día para un lactante. Si la deficiencia de protrombina es grave y han aparecido manifestaciones hemorrágicas, se administrará la vitamina K por vía parenteral; o 100 mg. o más de emulsión de vitamina K por vía intra-venosa. Cuando existe hipoprotrombinemia debido a una lesión hepática, puede administrarse vitamina K<sub>1</sub>, pero a veces suele ser necesaria una -- transfusión de sangre completa.



## T E R C E R A   P A R T E

### VITAMINA HIDROSOLUBLES

#### Vitaminas del complejo B

#### T I A M I N A

##### Nombre y sinónimos:

Vitamina B<sub>1</sub>; vitamina antiberibérica; vitamina antineurítica, aneurina.

##### Características físicas:

Es soluble en el agua y no se altera por los ácidos o por las soluciones neutras, mientras que es degradada por la acción de los álcalis. En medio ácido permanece estable hasta 100°, pero si se encuentra en solución alcalina es destruida a esta temperatura.

##### Fisiología y metabolismo:

La tiamina interviene en el sistema metabólico del cuerpo, -- principalmente como pirofosfato de tiamina, el cual funciona como cocarboxilasa que opera junto con una descarboxilasa de proteínas para descarboxilar el ácido pirúvico (piruvato) y otros ácidos alfa-cetónicos. La hipotiaminosis origina menor uso del ácido pirúvico y algunos aminoácidos por los tejidos, y mayor uso de las grasas. Por lo tanto, la tiamina es necesaria específicamente para el metabolismo final de hidratos de carbono y proteínas. La tiamina se almacena en

nas. La tiamina se almacena en escasa proporción en el organismo se encuentra en forma libre en los líquidos orgánicos en cifras de 1 microgramo%; en forma de pirofosfato en los glóbulos rojos y en los tejidos, al rededor de 6-12 microgramos %.

El 10% de la ingestión se excreta como tiamina libre por la orina; el resto se degrada a compuestos sulfurados y sulfatos -- inorgánicos.

La tiamina fecal es de origen bacteriano.

#### Ensayo:

Microbiológico.- Crecimiento o producción de bióxido de carbono en cultivos de levaduras.

Biológico.- En ratas y palomas, curación de la polineuritis -- producida por la hipotiaminosis. Se observa disminución en el -- consumo de oxígeno en el cerebro de animales deficientes. En la paloma se encuentra rigidez y retracción de la cabeza; Quistótonos. En la rata (y otros animales) se presenta bradicardia, y otros signos del corazón beribérico. Se ha descrito, en zorros -- alimentados con pescado crudo, parálisis espásticas producidas -- por falta de tiamina por contener la carne de pescado una tiaminasa que destruye a la vitamina.

Químico: Oxidación de la tiamina a tiocromo, y medida de su -- fluorescencia con luz ultravioleta. Medida del color rojo formado al tratar la tiamina con p-aminoacetofenona. Una U.I. de tiamina equivale a 3 microgramos (0.003 mg.) de clorhidrato de tiamina.

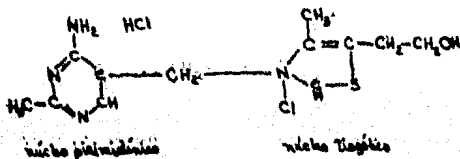
#### Fuentes:

Lo más importante para el hombre es la dieta. Las levaduras encierran grandes cantidades de tiamina en la medida en que la -- encierre su medio de cultivo; la contiene el salvado, nueces, -- guisantes, las coles, las zanahorias, cereales enteros (gérmen de trigo), yema de huevo; en tejido animal abunda, más en la carne

de cerdo y en diferentes vísceras.

### Acción bioquímica:

La tiamina tiene la siguiente estructura:



Clorhidrato de Cloruro de Tiamina.

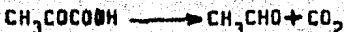
En la tiamina tratada en medios alcalinos con oxidantes ligeros se forma un nucloclorocromo, convirtiéndose en tiocromo, sustancia con fluorescencia azul, cuya determinación sirve para llevar a cabo el análisis cuantitativo de la tiamina.

La parte activa de la tiamina es el C<sub>2</sub> del anillo tiazólico, sitio donde se enlazan >C=O de los cetoácidos atacados.

La tiamina como tal es inactiva; debe recibir primero del ATP un grupo de pirofosfato, PP<sub>1</sub>, para convertirse en el pirofosfato de tiamina, o cocarboxilasa, que actúa como coenzima de diversos sistemas, entre ellos el de la transcetolasa, en el ciclo de las pentosas. El defecto en esta última enzima, en la deficiencia 4-tiamínica, es que, produce una baja de la oxidación directa de la glucosa.

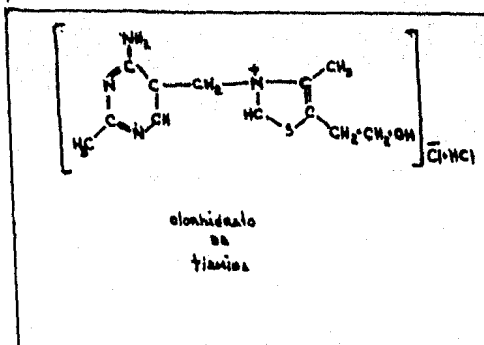
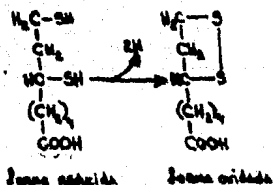
Los sitios metabólicos donde la tiamina, en su forma de coenzima, demuestra su mayor actividad en los procesos descarboxilantes u oxidativos de ciertos cetoácidos, como el pirúvico o el  $\alpha$ -cetoglutárico.

La descarboxilación del ácido pirúvico sigue diversos caminos aún cuando todos requieren la participación de la tiamina. El más sencillo es el operante en la levadura, con descarboxilación irreversible a acetaldehído:



Se trata, por lo tanto, de la producción de acetaldehído libre que puede ser reducido a etanol, tal como sucede en la fermentación alcohólica.

El otro sistema de descarboxilación del piruvato es el catalizador por la enzima deshidrogenasa del ácido pirúvico, que también requiere difosfato de tiamina, como coenzima. Esta enzima es otro caso de un complejo multienzimático que usa cuatro cofactores, y que actúa con gran acoplamiento físico y funcional; el primer paso es el descarboxilante que ocurre de manera simultánea al unir el C del carbonilo del piruvato para formar lo que se ha llamado el "acetaldehído activo" que, en rigor, es un derivado hidroxietilado de la tiamina. En el mismo complejo enzimático, se trasfere dicho "acetaldehído activo" al ácido lipoico - (vitamina del complejo B, que puede ser en dos formas, reducida y oxidada).



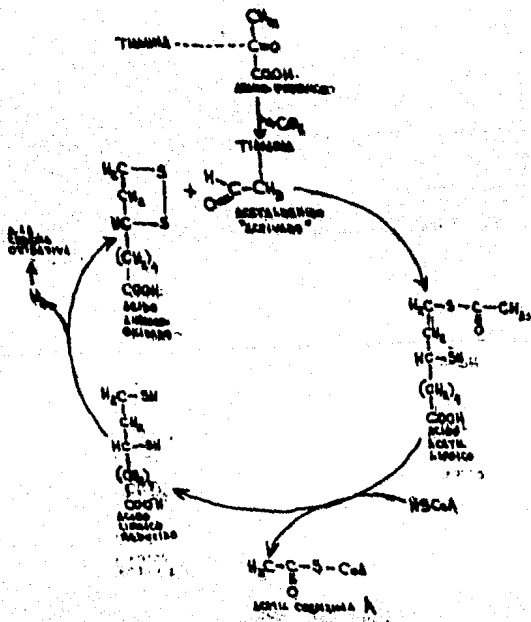
En la siguiente figura los pasos señalados permiten observar que una vez unido el residuo de 2C al ácido lipoico para formar el ácido acetil lipoico, viene una segunda transferencia a la coenzima A para integrar el metabolito de encrucijada, la acetil coenzima A. El ácido lipoico, a su vez, es reoxidado por una lipoil deshidrogenasa (a través de FAD o DPN) que le permite reiniciar el ciclo.

En la deficiencia tiamínica, la reacción más sensible es la descarboxilación del piruvato, de modo que existe mayor concen-

tración de piruvato y lactato en la sangre.

#### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

La ración diariamente recomendada de tiamina es de 1.8 mg. durante el período del embarazo y el de unos 2.3 mg. en el de la lactancia y 0.6 a 1.2 mg. para los niños mayores. En las dietas ricas en hidratos de carbono los requerimientos de tiamina son elevados. La excesiva cocción de las verduras o el refinamiento de los granos de cereales destruye la tiamina disponible.



### Diacrasias y tratamiento:

Avitaminosis e hipervitaminosis.- Beriberi. Fué una de las -- primeras vitaminas (la tiamina) cuya carencia puede relacionarse con una enfermedad específica, el beriberi humano.

El beriberi infantil es raro en Estados Unidos. Pero se llega a observar el beriberi congénito en lactantes de madres con grave déficit, pero la mayoría de los casos se presentan en los 4-5 meses primeros meses de la vida.

El beriberi es frecuente en los orientales cuya evolución es semejante que en los niños (anorexia, náusea, neuritis, hiperestesia, arreflexia y edema); esto se debe a que su alimentación a base de arroz pulido carece totalmente de la tiamina (la tiamina está presente en la cascavilla del grano).

Anatomía patológica.- Deficiencia de tiamina y sistema nervioso: El sistema nervioso central depende casi totalmente para su energía del metabolismo de los hidratos de carbono, por lo que en una deficiencia la utilización de glucosa por el sistema nervioso central puede estar disminuida hasta 50 ó 60%, por lo que el daño puede ser considerable. Las células neuronales muchas veces presentan cromatólisis e hinchazón por la malnutrición por lo que puede perturbar la comunicación en diversas partes del sistema nervioso central (SNC). También se puede producir degeneración de las vainas de mielina en fibras nerviosas tanto de nervios periféricos como del SNC. Las lesiones de los nervios periféricos hacen que muchas veces éstos se vuelvan extraordinariamente irritables, produciendo polineuritis con dolor que se irradia a lo largo de uno o más nervios periféricos. Cuando la deficiencia es grave, las fibras periféricas y los haces de fibras en la médula pueden degenerar al punto que a veces llegan a producir parálisis incluso si no existe parálisis, los músculos se atrofian, y aparece una grave debilidad.

Deficiencia de tiamina y sistema cardiovascular: La deficiencia tiamínica debilita los músculos, hasta al corazón, por lo que se puede producir insuficiencia cardíaca. En general, la --

parte derecha del corazón aumenta considerablemente de volumen (el tejido intersticial está edematoso y corrientemente hay degeneración adiposa del miocardio. A veces se produce edema general o de las extremidades inferiores, derrames serosos y plétora venosa de las vísceras), además el retorno venoso puede estar aumentado hasta el triple de lo normal, lo que indica que se produce vasodilatación periférica en todo el sistema circulatorio, quizás a consecuencia de una deficiencia metabólica en la musculatura lisa del propio sistema vascular. Por lo tanto, los efectos cardiacos en la deficiencia tiamínica dependen en parte de un retorno excesivo de sangre al corazón, en parte de debilidad primaria del músculo cardíaco. También se observa edema periférico y ascitis considerable a consecuencia de la insuficiencia cardíaca.

Deficiencia de tiamina y tubo digestivo.- Se observa indigestión, estreñimiento intenso, anorexia, atonía gástrica, hipoclorhidria, etc., efectos que quizá dependen de imposibilidad del músculo liso y glándulas del tubo digestivo para lograr energía suficiente del metabolismo de los hidratos de carbono.

En conclusión, en los casos fatales de beriberi, las lesiones se localizan especialmente en el corazón, nervios periféricos, tejidos subcutáneos y cavidades serosas.

Etiología.- Un déficit de esta coenzima provoca acumulación de ácido pirúvico en los tejidos. También se requiere tiamina para la síntesis de acetilcolina, y su deficiencia origina una alteración de la función nerviosa.

Las madres afectadas de déficit tiamínico y los niños criados por ellas al pecho pueden presentar manifestaciones de beriberi.

La deficiencia de tiamina reside en el hecho de que ésta sustancia es prontamente destruida por el calor en medio neutro o alcalino, y fácilmente extraída de los alimentos por el agua de cocción. La presencia de un factor enzimático (tiaminasa) destructivo en ciertos tipos de pescado también provoca el beriberi.

manifestaciones clínicas.- manifestaciones generales: Los síntomas iniciales son vagos y consisten en inquietud, anorexia,

vómito y estreñimiento; neuritis, hiperestesia y arreflexia.

Los niños, que son los más afectados, presentan dos tipos de beriberi inicial si nos basamos en los signos físicos. En uno, - los niños suelen parecer bien nutridos, pero están pálidos, flácidos, indiferentes y diatéicos; el ritmo cardíaco es rápido y - el hígado está hipertrofiado. En el otro tipo, los niños aparecen desnutridos, pálidos y edematosos; presentan intensa disnea, vómito y taquicardia.

En ambos casos el reflejo rotuliano y aquileo están abolidos, falta el aumento de peso, salvo en los lactantes que sufren edema. Este puede limitarse a las porciones distales de las extremidades, la piel tiene un aspecto céreo. La orina puede ser escasa y contener albúmina y cilindros.

Dentro de los síntomas nerviosos provocados por la alteración central y periférica tenemos la apatía y somnolencia además de - otros trastornos mentales; a veces se presenta ptosis de los párpados y atrofia del nervio óptico. Es característico la afonía - por parálisis de los nervios laríngeos. Son raros en la primera infancia los síntomas de parálisis.

Los signos cardíacos son al principio cianosis y disnea. Puede sobrevenir rápidamente taquicardia, hipertrofia del hígado, - pérdida de la conciencia y convulsiones. Tonos cardíacos demasiado rápidos y el segundo tono pulmonar está acentuado. Posible -- ritmo de galope.

La radiografía muestra silatación cardíaca(derecha), y el --- electrocardiograma indica lesión del miocardio. La insuficiencia cardíaca puede ser el episodio terminal, en forma crónica o aguda. En esta última (forma aguda) puede presentarse la insuficiencia con brusquedad espectacular en niños que parecen estar sanos.

Manifestaciones orales.- Hipersensibilidad de la mucosa bucal hasta de la lengua, vesículas pequeñas (que semejan herpes) en la mucosa bucal, debajo de la lengua o en el paladar; erosiones de la mucosa bucal y gingivitis. No se produce glositis en huma-



nos pero la lengua puede estar edematosa y enrojecida. Puesto que la tiamina es esencial para el metabolismo bacteriano y de carbohidratos, se afirmo que la flora bucal disminuye en la deficiencia tiaminica.

Diagnostico.- Los primeros sintomas pueden ayudarnos (inquietud, anorexia, palidez, trastornos gastrointestinales), pues las alteraciones nutritivas son necesariamente provocadas por deficit tiaminico.

En las pruebas de laboratorio, los niveles hemáticos de ácido láctico y pirúvico se elevan en la hipovitaminosis tiaminica, la medición se hace tras la administración oral de glucosa o a continuación de ejercicios físicos. Los niveles se normalizan con la ingestión de tiamina. La demostración de una disminución de la transcetolasa eritrocitaria y de un aumento del glioxilato hemático o urinario han sido propuestos como pruebas diagnosticas del deficit de tiamina. La excreción, tras una dosis de sobrecarga oral, de tiamina o de sus metabolitos, tiazol o pirimidina, pueden ayudar a determinar el estado de deficiencia. La respuesta clinica a la administración de tiamina sigue siendo la mejor prueba para determinar la deficiencia.

Tratamiento: Si aparece beriberi en un lactante criado al pecho debe tratarse con tiamina tanto a la mamá como al niño. La dosis diaria de tiamina para el adulto es de 50 mg.; y para el niño, de 10 mg. o más. La administración por vía digestiva es buena si no existen trastornos gastrointestinales que impidan la absorción. En este caso, como en la insuficiencia cardiaca, están indicadas las inyecciones intravenosas o intramusculares. Este tratamiento va seguido de una mejoría espectacular al cabo de 2 horas. La curación completa requiere varias semanas; en el beriberi, el corazón no está dañado definitivamente. A menudo se presentan deficit de vitaminas en pacientes con beriberi; por esta razón deben administrarse todas las vitaminas del complejo B, además de las grandes dosis de cloruro de tiamina sintético.

## R I B O F L A V I N A

### Nombre y sinónimos:

Se conoce como riboflavina, Vitamina B<sub>2</sub> y Vitamina G.

### Características físicas:

Es una sustancia ligeramente soluble en agua y en alcohol, y muestra fluorescencia característica verde-amarillenta cuando se la incide con luz ultravioleta. Es estable en medio ácido, pero bastante inestable en medio alcalino, en el cual se destruye con facilidad; también se deteriora al ser expuesta a la luz, formando lumiflavina, que es un compuesto fluorescente que carece del residuo de ribitol en su molécula.

### Fisiología y metabolismo.-

La riboflavina se absorbe en el intestino delgado y en el grueso; inmediatamente es fosforilado en la misma pared del intestino; al combinarse la riboflavina con el ácido fosfórico a los tejidos forma dos coenzimas: el mononucleótido de flavina (-FMN) y el dinucleótido de flavina y adenina (FAD). Estas, a su vez, operan como portadoras de hidrógeno en varios de los sistemas de la economía.

Las flavoproteínas aceptan hidrógenos y los traspasan a otros aceptores, como los citocromos; su potencial de óxido-reducción las coloca en un nivel intermedio entre los transportadores con ácido nicotínico -DPN y TPN- por un lado y el citocromo por otra. Además de recibir hidrógenos del DPN y del IPN, las flavoproteínas no pueden recibirlos también directamente de un metabolito, como ciertos aminoácidos, la glicina entre otros, o de algún aldehído y purinas. En éste caso, el aceptor de hidrógeno de las flavoproteínas es el propio oxígeno, con el cual produce agua -- oxigenada (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); en éste caso los citocromos no pasan a lo largo de la secuencia de citocromos. Así tenemos que la riboflavina es la coenzima de varios enzimas respiratorias enzimas amarillas

de Warburg- y participa, por lo tanto, en fenómenos de óxido-reducción. En el ser humano la riboflavina libre se absorbe poco y los flavín-nucleótidos fácilmente.

La riboflavina se almacena de modo limitado en los tejidos como flavoproteínas (mono y dinucleótidos). La absorción es difícil en la aclorhidria, diarrea y vómito.

Su proporción de absorción es directa con respecto al metabolismo. El 10% se excreta por la orina en condiciones normales; si existe un exceso de ingestión la eliminación es proporcional. Se excreta también en la leche. La riboflavina fecal, que puede ser hasta de un miligramo diario, es de origen bacteriano.

Es sintetizada por hongos, bacterias y plantas, sobre todo en las partes jóvenes y en las semillas. Los rumiantes obtienen parte de su requerimiento de la síntesis de las bacterias intestinales. La concentración plasmática es de 2.5 microgramos por ciento; en las células sube hasta 5 y 200 microgramos por ciento.

También interviene en el metabolismo de los aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono y en la respiración celular, en el pigmento retiniano del ojo para la adaptación de la luz.

#### Ensayo:

El ensayo microbiológico se basa en crecimiento y producción de bióxido de carbono en cepas de *Lactobacillus casei* cultivados en medio sin riboflavina.

Con respecto al ensayo biológico encontramos el crecimiento de ratas y pollos jóvenes sostenidos con dietas sin riboflavina, observando en las ratas, un retardo y después una interrupción del crecimiento ponderal y estatural; más tarde aparecen lesiones cutáneas con descamación y después la caída de los pelos; por último síntomas oculares: hiperemia corneal y de cataratas; vómito, diarrea, espasmos musculares, que finalmente se transforman en debilidad, y luego muerte, precedida de coma y disminución de la temperatura corporal. La deficiencia grave de riboflavina puede causar muchos de los efectos que produce la niacina en la dieta.

y probablemente la debilidad resultante en cada caso depende de una depresión general de los procesos oxidativos en el interior de las células.

Los cambios experimentales observados en animales carentes de riboflavina incluyen lesiones severas de la encía; tejidos periorales y mucosa bucal (también noma) y actividad condrogénica y osteogénica retardada en el centro de crecimiento condilar de la mandíbula. Malformaciones congénitas dentofaciales, entre ellas paladar fisurado y desarrollo mandibular insuficiente que conduce a una maloclusión acentuada; pérdida de hueso alveolar; siendo éstas malformaciones congénitas presentes en descendientes de madres con deficiencia de riboflavina. En el perro en particular, dominan los síntomas digestivos.

El ensayo químico se basa en la determinación de la fluorescencia de la solución problema con la previa extracción de otras sustancias que pueden interferir. Así tenemos que la fluorescencia es proporcional a la riboflavina presente.

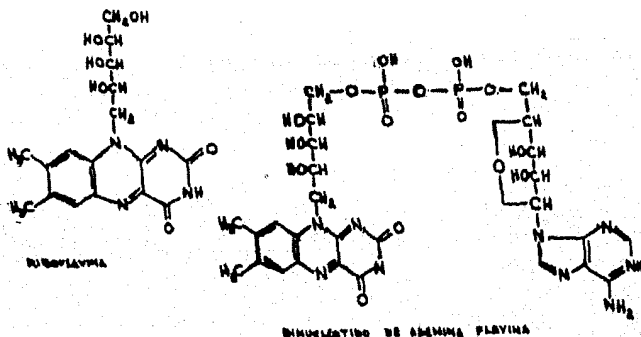
#### Acción Bioquímica:

La riboflavina, es una sustancia de color amarillo anaranjado formado por un alcohol derivado de la ribosa, llamado ribitol y un radical cíclico, la flavina o isopaloxazina, comprendiendo un grupo isopaloxazina.

Existen dos formas metabólicas activas de la riboflavina y son las unidas a radicales de fosfato, como el mononucleótido de riboflavina (FMN), compuesto clásico de la enzima respiratoria - amarilla de Warburg, y de distintas oxidases como la aminooxidase o la citricoc-reductasa. Otra forma activa de la riboflavina es el dinucleótido de adenina y flavina o flavin-adenin-dinucleótido (FAD), formado químicamente por ADP unido a riboflavina, éste compuesto se encuentra unido a enzimas oxidativas del grupo de la glicina oxidase, la xantina-oxidase, la D-aminooxidase, etc. El conjunto de enzimas unidos a la riboflavina se denomina genéricamente flavoproteínas.

Las formas de coenzimas FMN y FAD, estan firmemente unidas a la enzima y sólo se separa de ella con ácido o con la ebullición. La riboflavina es importante en la transferencia de hidrógeno en gran variedad de reacciones.

Las fórmulas estructurales de la riboflavina y el dinucleótido de adenina-flavina son las siguientes:



#### FUENTES:

La riboflavina se halla presente en cantidades importantes en las víceras como el hígado y en el riñón, gérmen de semillas de gramíneas, leguminosas, nueces, levadura de cerveza, huevo, carne magra, leche y lácteos; la leche de vaca contiene aproximadamente una cantidad 5 veces mayor de riboflavina que la de la mujer.

#### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

En estado normal los requerimientos oscilan entre 0.5 a 0.6 mg. diarios para lactantes; de 0.6 a 1.5 mg. para niños menores de 10 años; de 1.5 a 2.0 mg. para adolescentes y de 1 a 3 mg. para adultos, lo que depende del alimento ingerido. Ocasionalmente el embarazo y la lactancia elevan hasta 2.5 mg. la necesidad diaria. Los procesos febriles, los factores de Stress y las en-

farmedades agudas aumentan el requerimiento.

No se presentan efectos tóxicos ya que no es perjudicial.

#### Discrasias y tratamiento:

En el hombre, la deficiencia de riboflavina nunca se ha comprobado que tenga gravedad suficiente para producir "abilidad intensa, pero la deficiencia ligera es muy común. La autonomía de ésta carencia es discutible, y suele ser observada conjuntamente con manifestaciones por déficit del complejo vitamínico B.

La queilosis es uno de los cambios que con mayor frecuencia se identifican con la deficiencia de riboflavina. Se aprecia queilosis angular, unilateral y bilateral. La queilosis se inicia en forma de una palidez en las comisuras bucales, en la unión mucocutánea, seguida de adelgazamiento y maceración del epitelio formándose áreas pequeñas, vivas, rojas y dolorosas. Se producen fisuras superficiales las cuales se cubren con una membrana epitelial blanca adhesiva en forma de costra que puede ser de color amarillo también. En casos avanzados las fisuras son dolorosas y son múltiples, con distancias de 1 a 2 centímetros. La lesión tiende a extenderse al labio inferior produciendo también fisuras y queilitis; así mismo puede extenderse hasta la piel, pero respeta el labio superior en forma característica. La queilosis (boqueras) se presenta como epidemia en instituciones y familias cuya dieta es inadecuada.

La deficiencia de riboflavina no es la única causa de queilosis. La deficiencia de piridoxina, ácido pantoténico, ácido nicotínico, de todo el complejo B, pentelonato de calcio o hierro producen cambios comparables. La pérdida de la dimensión vertical, junto con el babeo por los ángulos de la boca, pueden producir lesiones similares a la queilosis, descrita como "seudoarriboflavinosis" y "seudoqueilosis. Una lesión similar a la queilosis, denominada "La Perlèche" es atribuida a la infección bacteriana y micótica. Se han aislado estreptococos aureus y hemolítico de las lesiones queilósicas y se ha llegado a la conclu---

ción de que las lesiones pueden ser secundariamente infectadas - no únicamente por estreptococos, hongos, estafilococos o virus - como el del herpes. Las lesiones se agravan también por el hábito morderse y por el trauma físico de mover los labios durante - la comida y la conversación.

La glositis se caracteriza por una coloración magenta o rojo púrpura de la lengua que se debe a la denudación y congestión capilar que se origina a consecuencia del agrandamiento papilar; - dando además un aspecto granular. Existe atrofia de las papilas, la cual depende de la intensidad de la deficiencia; en casos de leves a moderados, el dorso presenta atrofia por zona de las papilas linguales y fungiformes agrandadas (que se proyectan en -- elevaciones de aspecto granulado). En carencias graves, el dorso es plano, con una superficie seca y con frecuencia fisurada.

El margen de la lengua presenta un aspecto escalonado, causado por las indentaciones contiguas para adaptarse a la forma de los espacios interdentarios de la dentadura.

Se presenta un síndrome característico por dermatitis seborreica, que es una dermatitis de escamas muy finas, especialmente cerca de las orejas, la nariz, los surcos nasogenianos y el - ano; existiendo además una queratitis vascularizante superficial, y se presenta una sensación de quemaduras en la piel.

Los síntomas oculares son: vascularización de la córnea, opacidad y ulceración de la córnea, fotofobia, congestión de la esclerótica y pigmentación anormal del iris, los trastornos de la visión son sobretodo de la visión crepuscular.

La arriboflavinosis suele causar trastornos digestivos y cefalea, depresión mental y pérdida de la memoria.

Tratamiento: el tratamiento consiste en la administración por vía digestiva de 3 a 10 mg. de riboflavina al día. Si no se obtiene respuesta en pocos días pueden aplicarse inyecciones intramusculares de 2 mg. de riboflavina en solución salina 3 veces al día. Además los niños deben someterse a una dieta equilibrada, - cuando menos transitoriamente aumentar el complejo B del ordinario.

## N I A C I N A

### Nombre y sinónimos:

Niacina, ácido nicotínico, vitamina B<sub>3</sub>; factor preventivo de la pelagra (P.P); antes conocida como vitamina G; niacin.

### Características físicas:

Ligeramente hidrosoluble. La niacina es un compuesto estable cuya pérdida por cocción es pequeña si no es excesiva y al agua de la misma no se desecha.

### Fisiología y metabolismo:

Las deshidrogenasas que usan el DPN y TPN como coenzima se llaman genéricamente piridino-proteínas y son muy específicas para una u otra de las coenzimas. El DPN (coenzima) forma parte de las deshidrogenasas lácticas, málica y alcohólica, de la triosa fosfato deshidrogenasa y beta-hidroxiacil deshidrogenasa, así como otras no tan comunes. El TPN funciona como coenzima de la glicosa-6-fosfato-deshidrogenasa y del isocítrico deshidrogenasa (enzimas importantes en el ciclo oxidativo de los carbohidratos). El TPN ha adquirido importancia porque interviene en diversos procesos enzimáticos: Reducción de crotonil coenzima A (síntesis de ácidos grasos a partir de acetato), en la reducción del ácido mevalónico (síntesis de colesterol y hormona esteroide), en la hidroxilación del núcleo esteroide en diferentes posiciones (big síntesis de hormonas esteroideas y sus metabolitos), en la hidroxilación del triptófano para la formación de serotonina, etc.

No en todos los casos el DPN interviene en reacciones degradativas en las que se extrae energía de los sustratos atacados (ácido láctico, alcohol, etc.) y en cambio el TPN participa en sistemas enzimáticos encargados de la biosíntesis de diversos metabolitos (ácidos grasos, colesterol, etc.), los potenciales de oxidación y reducción de las piridino-proteínas son de magnitud parecida a la de los sustratos que ceden los hidrógenos; es-



ta escasa semejanza de potencial redox entre uno y otro permite reversibleidad amplia de las reacciones; a menudo, por lo tanto las reacciones en las que participan el DPN y el TPN trespasan - hidrógenos de un sustrato a otro y viceversa, sin el uso de grandes cantidades de energía. Por otro lado, en presencia de las flavoproteínas, como las enzimas amarillas, el DPN y el TPN que son colocadas en un nivel de energía de potencial redox mayor, ceden a la riboflavina sus hidrógenos que siguen por la cadena oxidativa.

En los animales superiores, el acopio dietético de niacina es complementado por la producción de las bacterias intestinales y po la biosíntesis de la niacina a partir del triptofano proveniente de las proteínas ingeridas.

La absorción intestinal de la niacina o la niacinamida es completa y rápida.

La concentración de niacina en sangre es de 0.6 mg.%, y es mayor en los glóbulos rojos y en las células. La mayor parte está en forma de coenzimas (DPN y TPN). Estas concentraciones no bajan en los cuadros carenciales.

La excreción, principalmente, es por vía urinaria. Un adulto elimina cerca de 1 mg. diario de niacina, 3 mg. de niacinamida y 8 mg. de los derivados metilados de la niacinamida ( $N_1$ -metilnicotinamida, una cuarta parte; y el producto de su oxidación, - N-metil-6-piridona-3-carboxilamida), en el perro se excreta trigonelina (derivado metilado del ácido nicotínico).

#### Ensayo:

Microbiológico.- determinación del ácido láctico formado por *Lactobacillus arabinosus* en presencia de la niacina.

Biológico.- las características terminales de la deficiencia de niacina en animales de experimentación comprenden lengua negra e inflamación gingival con destrucción de la encía, y otros tejidos bucales, y leucopenia. En la rata hay crecimiento defec tuoso y dermatitis.

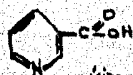
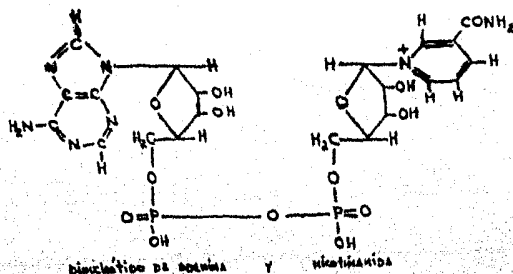
**Químico.**— Producción de color amarillo con bromuro de cianógeno (CNBr) en presencia de diversas aminas (anilina, etc.). Método fluorométrico para la N-metilnicotinamida (forma de color urinaria), esta sustancia produce fluorescencia azul al ser colocada en butanol alcalino frente a la luz ultravioleta.

#### Fuentes:

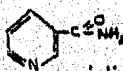
La mayoría de los cereales la contienen en pequeñas cantidades. Sin embargo, el arroz la contiene en grandes cantidades; tenemos también a los vegetales verdes, nueces, levadura, vísceras y carne de cerdo y de res, la niacina se encuentra principalmente en las carnes magras. Los animales sintetizan la niacina a partir del triptófano.

#### Acción bioquímica:

La niacina es ligeramente soluble en agua y termoestable, por lo que se conserva bien en los alimentos sujetos a ebullición prolongada (pero aún así, debe evitarse hervirlos por mucho tiempo). El ácido nicotínico es químicamente el ácido piridin-3-carboxílico, pero es su forma de nicotinamida (una amida) la que sirve de base estructural para las coenzimas fisiológicamente activas. Fórmulas:

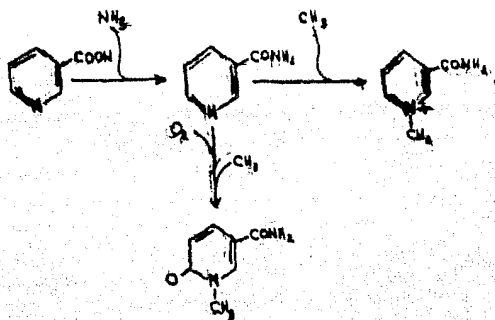


Ácido nicotínico

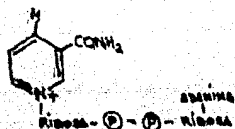


Nicotinamida

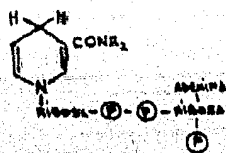
En el hombre se excreta habitualmente como  $N_1$ -metilnicotinamida, y de 6-piridona oxidada en posición 6. (en los mamíferos se excreta como trigonelina y  $N_1$ -metilnicotinamida).



Las formas coenzimáticas activadas de la nicotinamida son derivados del tipo de los nucleótidos, en los cuales el grupo piridina de la nicotinamida se une por intermedio del nitrógeno a un radical de ribosa. Cuando ésta unión se establece a través de dos fosfatos con otra ribosa y la base púrica adenina, se obtiene el difosfopiridín-nucleótido (DPN) o coenzima I o coenzimasa, o bien, nicotín adenín dinucleótido (NAD). Cuando se une otro residuo de fosfato directamente a la ribosa, se forma el trifosfopiridín nucleótido (TPN o Coenzima II), o bien, nicotín adenín dinucleótido)fosfato (NADP).



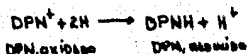
DPN, oribato



TPN, mriociso

La oxidación y reducción reversible de éstos compuestos es la base de su mecanismo de acción, que consiste en el paso de pares de hidrógeno procedentes de un metabolito, que reduce el DPN y forman el DPN reducido.

Con el uso de metabolitos marcados se ha demostrado que el DPN oxidado sólo acepta un hidrógeno completo ( $H^+$ ) y un electrón más del otro hidrógeno que al perderlo entra al medio como hidrógeno, o sea:



Sin embargo, desde el punto de vista de la presentación, se ha preferido conservar la forma antigua de  $\text{DPN} + 2H \longrightarrow \text{DPNH}_2$  que señala más claramente la característica de la reacción de establecerse con  $2H$ .

Estas coenzimas absorben la luz ultravioleta de diversas longitudes de onda; como las formas reducida y oxidada muestran diferentes capacidades de absorción máxima, es posible hacer su análisis cuantitativo en forma individual.

Las enzimas microsómicas que necesitan NADP también desempeñan papel importante en el metabolismo de muchas drogas.

La niacina forma parte de dos enzimas importantes en el transporte de electrones y en la glicólisis: Difosfopiridin nucleótido, o nicotinamida adenina dinucleótido (DPN y NAD, respectivamente); y trifosfopiridina nucleótido, o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (TPN y NADP, respectivamente).

#### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

Aunque podemos usar 60 mg. de triptofano en lugar de 1 mg. de niacina, también son necesarias las fuentes exógenas de esta vitamina.

Los requerimientos normales son los siguientes: 4 mg. en la primera infancia diariamente; 6 a 12 mg. en niños ya mayores; de 18 a 20 mg. diarios para adultos. Estas cifras son para dietas normales con ingestión de proteína de moderada calidad, pero las cantidades deben elevarse en casos de embarazo, en enfermedades

agudas o en la convalecencia, así como en niños cuyo madre padece pelagra o en los sometidos a dietas restringidas.

La niacina, pero no la niacinamida, produce gran dilatación de pequeños vasos, efecto pasajero que puede ser intenso por administración parenteral, con base puramente empírica.

La niacina se usa experimentalmente para disminuir el colesterol sérico, y como vasodilatador; pero su utilidad es dudosa.

### **Discrecias y tratamiento:**

**Avitaminosis o hipervitaminosis de niacina.**- La pelagra (pellis - piel; agre - ápera) es producida en realidad por deficiencias múltiples, pero de un modo general que la falta de niacina es la causa de la mayoría de las manifestaciones patológicas.

**Etiología.**- La pelagra se presenta principalmente en regiones en que el maíz blanco de escaso contenido de niacina es usa como alimento básico. La relación de maíz blanco y pelagra puede depender de que la proteína del maíz blanco es incompleta y tiene poco triptofano precursor del ácido nicotínico. Sin embargo, por medio de hidrólisis se permite la liberación de niacina a partir de ciertas formas conjugadas. Esto es, la administración de maíz (principalmente el maíz blanco) tratado con hidróxido de calcio (cal apagada) o cualquier otro álcali, impide la aparición de las manifestaciones carenciales.

La leche y los huevos, a pesar de que contienen poca niacina son buenos preventivos de la pelagra porque son alimentos ricos en triptofano.

La pelagra es elevada en los meses primaverales y al comienzo del verano, aún se desconoce por qué. La pelagra puede producirse en pacientes con tumor carcinoide, consecuencia de usar el triptofano para la síntesis de 5-hidroxitriptamina.

**Anatomía patológica:** Las coenzimas I y II, (DPM y IPN) normalmente aceptan el hidrógeno (combinándose con los átomos del hidrógeno) gracias a la acción de diversos tipos de deshidrogena-

ees. Al haber déficit de niacina quizá no pueda conservarse la integridad normal de la deshidrogenación; por lo tanto, no puede ocurrir tampoco en proporción normal la obtención oxidativa de energía de los alimentos para los elementos funcionales de las células.

Histológicamente, existe edema y degeneración del colágeno superficial de la dermis. Los vasos capilares están edematosos y existe infiltración linfocitaria perivascular. La epidermis es queratósica y posteriormente se vuelve atrófica. Estas mismas alteraciones de la piel se encuentran en la lengua, mucosa bucal y vaginal. Tales alteraciones pueden ir asociadas con infección y ulceración secundarias. Las alteraciones del sistema nervioso central aparecen de manera relativamente tardía en el curso de la enfermedad y consisten en zonas inespecíficas de desmineralización y degeneración de las células ganglionares; la desmineralización de la médula espinal puede interesar las columnas posteriores y laterales.

Manifestaciones clínicas generales.- En la primera etapa las manifestaciones son muy vagas. Suele encontrarse un prolongado estado prodrómico cuyos síntomas incluyen una pérdida del apetito, anorexia, pérdida del peso y del vigor (labilidad y debilidad); indigestión y diarrea, dolor abdominal, sensaciones urentes en varias partes del cuerpo (ardor); desorientación (vértigo), pérdida de la memoria y entumecimiento. De manera esencial, son deprimidas todas las funciones del cuerpo, ya que los cambios fisiológicos simples, como debilidad de los diferentes tipos de músculos, secreciones glandulares simples, etc. así lo indican.

Después de un largo período de déficit pueden aparecer los síntomas característicos de la pelagra: trastornos dérmicos, gastrointestinales y cerebrospinales, que se caracterizan por las letras "D" (dermatitis, diarrea y demencia). Las manifestaciones más graves se producen en niños portadores de parásitos o afeciones crónicas.

Síntomas dérmicos.- La sintomatología más típica de la enfer-

medad es la cutánea, que se presenta de pronto o de un modo insidioso y puede ser provocada por irritantes y, en particular, por una irradiación solar intensa o mecánica; parece como si la piel fuera incapaz de reparar los diferentes tipos de lesión irritativa. Su aparición se indica en forma de un eritema de desarrollo simétrico. El eritema parece quemadura solar, y en casos leves, en especial en niños de corta edad, pasa fácilmente inadvertido. Las lesiones suelen ser claramente limitadas de la piel sana circundante y su distribución puede cambiar con frecuencia. Las de la mano tienen a veces aspecto de guante (guante pelagroso), y en algunos casos se observan lesiones semejantes en pie y pierna (bota pelagrosa) o alrededor del cuello (collar de Casal). En algunas ocasiones se forman vesículas y ampollas (tipo húmedo) e puede sobrevenir supuración bajo la epidermis escamosa y costras, mientras que en otras la tumefacción desaparece después de un breve período y se inicia la descamación. Las porciones curadas de la piel pueden permanecer irritadas.

**Síntomas digestivos.**— Hay cambios en la mucosa gastrointestinal (inflamación e irritación, posiblemente resultado de la depresión generalizada del metabolismo del tubo intestinal, y de la incapacidad para lograr una reparación epitelial adecuada. Esto da como resultado vómitos, diarreas, glositis, estomatitis y gingivitis (estas tres últimas las veremos en manifestaciones orales).

**Síntomas nerviosos.**— Comprenden depresión, desorientación, insomnio y delirio. En los casos graves, trastornos mentales, como demencia permanente y diferentes tipos de psicosis.

Los clásicos síntomas de pelagra no suelen estar bien desarrollados en la infancia; es frecuente observar anorexia, irritabilidad, ansiedad y apatía en niños de corta edad de familias pelagrosas. Pueden también presentar irritación de la lengua, de los labios y de la piel que suele ser seca y escamosa, y hay diarreas y estreñimientos alternados, además de una moderada anemia secundaria. Los niños que padecen pelagra presentan con frecuencia

síntomas de otras enfermedades carenciales.

La deficiencia grave produce una deficiencia de los tejidos.

**Manifestaciones Orales.**- Estas consisten en una grave glositis, gingivitis y estomatitis. Aparecen en una fase precoz del curso de la enfermedad, pueden constituir la principal manifestación del paciente.

Las manifestaciones orales más características se presentan en la lengua. La descamación de las papilas linguales (fungiformes y filiformes) da origen a la llamada lengua calva. Al empezar, sólo resultan afectados la punta y los bordes. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, toda la lengua puede resultar enrojecida y tumefacta. A lo largo de los bordes de la lengua se observan indentaciones producidas por los dientes debidas a la tumefacción de aquélla. Más tarde, se produce una descamación generalizada del dorso de la lengua que se vuelve lisa, seca y de aspecto rojo musculoso (rojo carne). Las papilas se agrandan, ulceran y por último se necrosan. En el tejido necrótico puede sobreañadirse una infección moniliasica o de Vincent secundaria, que conduce a la formación de una saburra blanquecina y espesa en la lengua. La lengua se vuelve extremadamente sensible presentando dolor y ardor (glosopiroxis) al comer o al beber.

La gingivitis y estomatitis de la palagra se caracteriza por la presencia de encías, mucosa bucal, labios y suelo de la boca enrojecidas y ulceradas. Las encías sangran fácilmente y los labios están enrojecidos y agrietados. Toda la boca parece una llaga y existe a menudo una infección de Vincent sobreañadida. En la deficiencia crónica del ácido nicotínico, la lengua está adelgazada y fisurada, con surcos superficiales, rugosidades marginales y atrofia de las papilas.

Se observa una incidencia muy baja de caries dental en poblaciones afectas de deficiencia crónica de niacina. Se ha comprobado que la menor incidencia de caries va asociada con las necesidades de crecimiento de los microorganismos acidógenicos de niacina y los requerimientos de niacina para la fermentación de los



hidratos de carbono.

**Tratamiento:** Los niños pelagrosos reaccionan con rapidez a la terapéutica antipelagrosa. Una dieta amplia y bien equilibrada se complementará con 50 a 300 mg. de niacina al día; una cantidad de niacina por vía intravenosa, o aproximadamente 100 mg. -- por hipodermoclasia en casos graves o en aquellas en que es débil la absorción por vía digestiva. La administración de grandes dosis de niacina va seguida con frecuencia, a la media hora, de una sensación de aumento de calor local, rubor y ardor de la piel. Estos efectos desagradables no se producen cuando se utiliza la niacinamida.

Hay que tener en cuenta que los déficit vitamínicos rara vez son únicos, se considera una práctica aconsejable complementar las dietas con otras vitaminas, en especial con los demás miembros del complejo B.

Debe evitarse el sol, y las lesiones cutáneas se curarán tratándolas con calmantes tópicos. Puede ser útil una transfusión sanguínea en casos de anemia grave; la anemia hipocrómica menos grave se trate con hierro. La dieta del pelagroso curado debe vigilarse de continuo para prevenir recidivas.

## P I R I D O X I N A

### Nombre y sinónimos:

Se conoce también como vitamina B<sub>6</sub>; que presenta 3 formas activas que son: piridoxina, piridoxal y piridoxamina.

### Características físicas:

Esta vitamina es relativamente estable a temperaturas elevadas, destruyéndose cuando el calor es muy intenso, también existe una relativa estabilidad en medio ácido o alcalino, es especialmente susceptible a las radiaciones luminosas y a los agentes oxidantes que la pueden convertir fácilmente en ácido piridóxico (carboxilo, -COOH, en posición 4), que es un producto típico de excreción de la vitamina B<sub>6</sub>.

### Fisiología y metabolismo:

La piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina, son las formas diversas de vitamina B<sub>6</sub>. Las formas activas de la piridoxina son: el fosfato de piridoxal, el fosfato de piridoxamina, los cuales se encuentran en las células y participan como coenzimas en diversas reacciones metabólicas de aminoácidos y proteínas; así -- tenemos que se necesita como coenzima en reacciones de:

1).- Transaminación: teniendo ácido glutámico más ácido oxalacético nos da ácido alfa-cetoglutarico más ácido aspártico.

2).- Descarboxilación: del ácido glutámico nos da ácido alfa-aminobutírico más CO<sub>2</sub>.

3).- Racemización: del ácido L-glutámico nos da ácido D-glutámico.

4).- Síntesis de triptófano (que es un aminoácido).

5).- Conversión de diversos aminoácidos en otras sustancias -- necesarias para las células.

6).- Formación de grasas no saturadas en el hígado.

Así pues, entre esta miríada de funciones la piridoxina desempeña varios papeles de suma importancia muy fundamentales.

Para el caso de las disulfhidrasas bacterianas, se ha demos--

trado que las vitaminas B<sub>6</sub> participan en la liberación de H<sub>2</sub>S --proveniente de la cisteína; parece participar, así mismo, en reacciones de transulfuración, como es el paso del grupo sulfurado de la homocisteína a la serina para formar cisteína.

La presencia de la vitamina B<sub>6</sub> es necesaria para lograr una concentración adecuada de metabolitos en el interior de la célula específicamente de aminoácidos.

La vitamina B<sub>6</sub> es también esencial para el desdoblamiento de la quinurenina, cuando ésto sucede, aparece ácido xanturénico en la orina.

Participa en el transporte activo de los aminoácidos a través de las membranas celulares; produce la quelación de los metales, y participa en la síntesis del ácido araquidónico a partir del ácido linoleico.

Se han correlacionado las vitaminas B<sub>6</sub> con la fisiología del SNC, en vista de que actúa como coenzima para la descarboxilación del ácido glutámico y su conversión en el ácido gama-aminobutírico; éste se desamina para formar semialdehído succínico; el amoníaco obtenido en ésta desaminación se pasa al ácido alfa-cetoglutarico, con lo cual se regenera más ácido glutámico. Por otro lado, el semialdehído succínico se convierte en ácido succínico. El resultado neto de estos cambios es la transformación de ácido alfa-cetoglutarico a ácido succínico por un camino que no implica la participación de la alfa-cetoglutarico descarboxilasa, paso obligado en el progreso del ciclo de Krebs.

El ácido gama-aminobutírico es un regulador de la actividad neuronal y se piensa que los ataques epilépticos o las convulsiones de diversos orígenes -(Deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>, administración de antimetabolitos de la piridoxina, como desoxipiridoxina, etc.)-, se deben a la menor formación de ácido gama-aminobutírico.

El metabolismo del triptófano es influido por la concentración de las vitaminas B<sub>6</sub> que permiten su conversión a ácido nicotínico.

La piridoxina es sintetizada por microorganismos y plantas superiores. Las bacterias del intestino de algunos animales contribuyen al acopio de la vitamina.

En el hombre el piridoxal, la piridoxamina, son intercambiables desde el punto de vista nutritivo; se fosforilan y aminan con facilidad.

El principal metabolismo urinario es el ácido 4-piridóxico, biológicamente inactivo, que en estado normal alcanza unos 3 mg. diarios. En sus formas activas, estas vitaminas no se eliminan, excepto cuando se suministran en dosis excesivas, de varias decenas de miligramos, cuando se excretan, inalteradas, hasta 3/4 partes de la cantidad suministrada.

#### Ensayo:

En animales de laboratorio como el mono, ratón y rata, cerdo, pollo y vacuno, la deficiencia experimental de piridoxina presenta: anemia, leucopenia, lesiones neurológicas como signos de trastorno mental; dermatitis; trastornos cardiovasculares, convulsiones, retardo del crecimiento, atrofia por zonas del dorso de la lengua, hígado graso; y en la rata particularmente se presenta acronia con caída del pelo y tumefacción en las extremidades y la cola.

El ensayo microbiológico presenta crecimiento de levaduras (= neurosporas, ascharomyces, etc) que en ocasiones es específico para el piridoxal, la piridoxamina y el piridoxol, otras cepas responden a todas las variantes.

Ensayo biológico produce crecimiento de ratas o pollos sostenidos con dietas sin piridoxina.

Químico: reacciona con diversas sustancias (óxido férrico, sales de diazonio, etc.) para dar compuestos de color y son poco específicas.

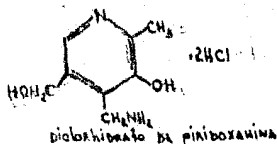
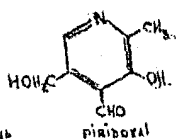
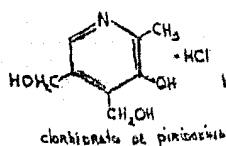
#### Acción Bioquímica:

El nombre de piridoxina se refiere específicamente a una for-

na alcohólica de la piridina, denominada también, piridoxol o sea el derivado metilado,  $-CH_3$ , en posición 2 y con sustituciones hidroxilo,  $-OH$ , en posición 3, e hidroximetilo, en 4 y 5.

Las otras formas químicas son el derivado aldehídico o piridoxol y el aminado o piridoxamina. En rigor las 3 formas muestran actividad de vitamina  $B_6$  pero la piridoxina, el piridoxol y la piridoxamina. Estas sustancias son convertidas en piridoxal-5-fosfato, o sea piridoxamina-5-fosfato, que actúan como una coenzima en la descarboxilación y transaminación de los aminoácidos. En el organismo tanto el piridoxal como la piridoxamina se encuentran en su forma de ésteres del ácido fosfórico.

Las fórmulas estructurales del clorhidrato de piridoxina, el piridoxal y el diclorhidrato de piridoxamina se indican a continuación.



#### Fuentes:

Para los lactantes existe en cantidades adecuadas en la leche materna y en la de vaca; se halla muy distribuida en animales y vegetales; las mejores fuentes son la levadura, el salvado, el arroz, germen de semillas y gramíneas y la yema de huevo. Son fuentes útiles las vísceras (hígado) y las carnes de res y pescado.

#### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

Por las cantidades de piridoxina que se ingieren en cualquier dieta y por la contribución de la flora intestinal en el ser humano, se tiene la seguridad de que es nutricionalmente necesaria, incluso las cantidades presentes en las dietas habituales parecen estar muy por encima de los requerimientos.

Se han recomendado ingestiones cotidianas de 2 mg. en general, basándose en los requerimientos de los animales de experimentación.

Los niños que reciban dietas con alto contenido proteico deben tomar cantidades adicionales de vitamina B<sub>6</sub>. La ingestión diaria de 0.1 a 0.5 mg. en el lactante, 0.5 a 1.5 mg. en el niño y de 1.5 a 2.0 mg. en el adulto evita los estados de deficiencia.

#### Discrecias y tratamiento:

Aunque la piridoxina existe en cantidades adecuadas en la leche materna y en la de vaca, así como en los cereales, su prolongado tratamiento industrial puede alterar su disponibilidad.

La deficiencia de piridoxina fué reconocida por primera vez en niños que eran alimentados con leche comercial que había sido tratada industrialmente varias veces. El calentamiento prolongado puede traer consigo la destrucción de la vitamina. Las enfermedades con malabsorción, tales como el síndrome celíaco, pueden contribuir a una deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>.

Los hijos de mujeres que han recibido grandes dosis de piridoxina para el alivio de las náuseas y vómitos de las primeras fases del embarazo pueden tener aumentados sus requerimientos de esta vitamina. Esto se conoce como dependencia de la piridoxina.

Los antagonistas de la piridoxina, tal como la hidracida del ácido isonicotínico (isoniacida), empleada en el tratamiento de la tuberculosis, aumentan los requerimientos de piridoxina; éstos síntomas de deficiencia no se producen tan fácilmente en los niños como en los adultos.

La cistationinuria es un ejemplo de dependencia de la vitamina B<sub>6</sub> de una sola enzima, la cistationinasa.

En el hombre se ha descrito cierta alteración clínica debida al déficit de vitamina B<sub>6</sub> como: convulsiones en los lactantes, - que pueden ser causa de retraso mental; neuritis periférica, dermatitis, que consisten en queratosis, glositis y seborrea en torno a los ojos, nariz y boca; anemia, debida a trastornos gastro-

intestinales como náuseas y vómito; también se produce en los -- adultos anorexia, conjuntivitis; existe alteración del metabolismo normal del triptofano que se dirige a formar ácido xanturónico en vez del quinurénico, vía natural para la biosíntesis del ácido nicotínico; la tiocianato es la que puede actuar como convulsionante; la isoniacida también puede causar deficiencia de piridoxina. Dentro de las lesiones orales que son quilosis angular bilateral y glositis que va asociada con edema de la lengua, leve glosodinia, atrofia de las papilas, especialmente en la punta, y una capa de color púrpura en la lengua y malestar.

Un pequeño porcentaje de niños que recibieron un preparado -- lácteos deficitario en vitamina B<sub>6</sub> durante un periodo de 1 a 6 meses puede presentar irritabilidad y convulsiones generalizadas. -- Son comunes los malestares gastrointestinales y una reacción de alarma exagerada. El comienzo se presenta del primero al quinto día de la vida.

En los lactantes con convulsiones debe sospecharse la existencia de un déficit de vitamina B<sub>6</sub> o dependencia de la piridoxina. Si es posible, descartar las causas más frecuentes de convulsiones en el lactante, tales como hipocalcemia, hipoglucemia e infecciones, así como factores etiológicos, debe administrarse una inyección de 100 mg. de piridoxina. Si las convulsiones ceden debe sospecharse la existencia de un déficit de vitamina B<sub>6</sub>, y en tal caso estará indicada una prueba de sobrecarga de triptofano.

Tratamiento: En las convulsiones debidas probablemente a un déficit de piridoxina deben administrarse intramuscularmente 100 mg. de la vitamina. Si se dispone una dieta adecuada, será suficiente con una dosis. En los niños con dependencia de la piridoxina puede ser necesario administrar cada día de 2 a 10 mg. intramuscularmente o de 10 a 100 mg. por vía oral.

## A C I D O P A N T O T E N I C O

### Nombre y sinónimos:

Conocido también como factor filtrable, factor antidermatitis de los pollos.

### Características físicas:

Es una sustancia termolábil, fácilmente soluble en agua y que se destruye en medio ácido o alcalino.

### Fisiología y metabolismo:

El ácido pantoténico es una sustancia indispensable para plantas, bacterias y diversos animales. La formación de ácido pantoténico la pueden llevar a cabo bacterias y hongos. La gran diversidad de funciones que desempeñan en todos los seres vivos lo hacen una sustancia indispensable para la fisiología de todo individuo. La única actividad del ácido pantoténico es la de formar parte de la coenzima A, que desempeña muchos papeles metabólicos en las células; dos de ellos son los siguientes: 1).- Acetilación del ácido pirúvico descarboxilado para formar Acetil Co-A antes que penetre en el ciclo del ácido tricarboxílico. 2).- Degradación de las moléculas de ácido graso en moléculas múltiples de Acetil Co-A; siendo en esta forma acetilada como tiene actividad fisiológica únicamente.

La concentración sanguínea del ácido pantoténico es de 30 microgramos por ciento en promedio; en las vísceras y tejidos existe alrededor de 8 a 10 microgramos por ciento de tejido húmedo. La excreción urinaria es de cerca de 4 mg. por día.

### Ensayo:

Se ha demostrado experimentalmente su requerimiento nutricional, o sea la necesidad de que este presente en la dieta. En los animales inferiores la deficiencia de ácido pantoténico puede causar retraso del crecimiento, incapacidad para reproducirse,



pelo gris, hígado graso, y la deficiencia de ácido pantoténico - se caracteriza por una variedad de síntomas de predominio cutáneo como dermatitis, alopecia, atrofia epidérmica; signos y síntomas neurológicos, degeneración de los nervios de las fibras dorsales; alteraciones en el aparato digestivo produciéndose gastritis, enteritis, por lo que se produce anemia. Hemorragia y necrosis de las glándulas suprarrenales y aumento del requerimiento de sal produciéndose deshidratación.

A nivel bucal las alteraciones por deficiencia de ácido pantoténico son queilosis angular, hiperqueratosis con ulceración y necrosis de la encía y mucosa bucal, proliferación de la capa basal del epitelio bucal y resorción de la cresta del hueso alveolar. La ausencia de una respuesta inflamatoria es un fenómeno llamativo.

Desde el punto de vista radiográfico, se observa angostamiento del espacio del ligamento parodontal, pérdida ósea alveolar y rarefacción del hueso.

Microscópicamente: hay necrosis de las papilas interdentarias, lo cual en casos avanzados, llega al hueso alveolar. Hay muy poca inflamación. Las dietas deficientes en la fracción filtrable del complejo B, que contiene ácido pantoténico más otros elementos desconocidos, produce hiperqueratosis y alteraciones degenerativas con necrosis del epitelio bucal, reducción de la altura del hueso alveolar (con osteoporosis y reemplazo por tejido adiposo), y malformación de las raíces. No hay cambios inflamatorios salvo que la deficiencia de ácido nicotínico se sobreescribe a la deficiencia de fracción filtrable.

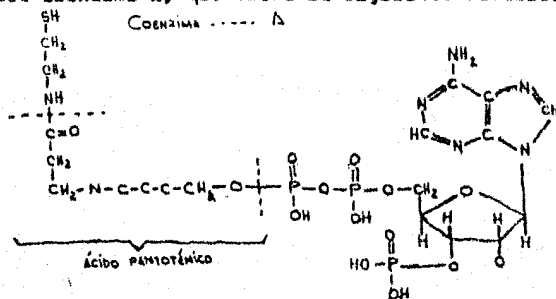
La mucosa bucal y los labios son de color rojo brillante, con úlceras, en los estadios primeros, aumenta el flujo de la saliva y hay babeo, pero la deshidratación que se produce con el avance de la enfermedad lleva a la reducción del flujo salival y a la sequedad.

El ensayo microbiológico sin ácido pantoténico produce crecimiento o producción de ácido láctico de cepas de lactobacillus -

arabinosa.

### Acción bioquímica:

El ácido pantoténico es parte de una coenzima muy importante - llamada Coenzima A, que tiene la siguiente fórmula:



El ácido pantoténico, químicamente, es un dipéptido formado - por el beta-aminoácido, beta-alanina, unido al ácido dihidroxidimetil butírico (ácido pantóico).

En los seres vivos el ácido pantoténico no se encuentra libre sino unido a otras estructuras con las que integra la Co-A, formada, en rigor, por la unión del ácido pantoténico, por un extremo, a un nucleótido del tipo convencional de adenina, ribosa y 3 radicales fosfóricos y, por el otro extremo, a la mercaptoetilamina,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ , con su característico grupo terminal SH por medio del cual la Co-A se combina con diversos metabolitos y así es como ejerce su actividad metabólica.

La biosíntesis de la Co-A empieza por la unión de la beta-alanina con el ácido pantóico para formar ácido pantoténico, reacción exclusiva de los microorganismos. Los pasos que se llevan a cabo para la formación de ácido pantoténico son: primero, el pantotenato se combina con la cisteína para formar pantotenil cisteína, que, al ser descarboxilado forma pantoteína, o sea la unión del pantotenato con la beta-mercaptoetilamina; más tarde se une a los componentes del nucleótido y queda formada la Co-A que es de gran importancia en el metabolismo, con un grupo terminal li-

bra SH en forma reducida.

La CO-A en su forma acetilada como acetil Co-A, o bien como Acil Co-A, interviene en diversas reacciones bioquímicas como:

1).- Reacciones de degradación y liberación de energía, la más importante es la combinación de la Acetil Co-A con el ácido oxalacético para iniciar el ciclo de Krebs formando el ácido cítrico.

2).- Formación de los derivados acetilados. Un ejemplo de éste fenómeno es la unión de la Acetil Coenzima A con la colina, que forma la Acetil-Colina, que es un importante mediador nervioso, o con las sulfonamidas, forma de excreción de éstas drogas.

3).- Crecimiento de cadena de carbonos. Una de las reacciones de acetilación más importantes que dependen de la Acetil Co-A es la de su unión con otra Acetil Co-A para formar el nuevo radical Aceto-acetil Co-A, que ha crecido en 2 carbonos y ha liberado una molécula de Co-A; por medio de condensaciones subsiguientes se forman ácidos grasos, núcleos esteroides, etc.

4).- Formación de Acetil-Co-A. El radical acilo (se decir lo que queda de la molécula de un ácido graso después de haber quitado el grupo -OH terminal) correspondiente a moléculas de más de dos carbonos se une a la Co-A y en el curso de numerosas reacciones durante la síntesis de las moléculas de ácidos grasos, fosfolípidos, etc.

5).- Succinato "Activo". Si la Co-A en el curso de la descarboxilación del ácido alfa-ceto-glutárico se une el residuo descarboxilado de dicho ácido, da lugar a la formación de la succinil-Co-A o succinato "activo"; interviene en la biosíntesis del grupo porfirínico hem. Otro destino de la Succinil Co-A es la hidrólisis con liberación del grupo de alta energía y formación de ácido succínico; la liberación de energía va acompañada por la formación de una molécula de ATP.

6).- otros compuestos. La Co-A también forma compuestos con distintos radicales como el ácido benzóico y el ácido cólico, a los cuales activa y traspassa a otras moléculas que actúan como

ceptores de ellos; por ejemplo, el ácido benzóico unido a la glicina da lugar al ácido hipúrico que se excreta por vía renal y se considera como un ejemplo de reacción de "desintoxicación". La unión del ácido cólico con la Co-A inicia la formación de ácidos biliares glicocólicos y taurocólicos que, como sales participan en la digestión de las grasas.

#### Fuentes:

Las mejores fuentes son las vísceras como el hígado, la levadura, la yema de huevo, el salvado de maíz y el cacahuete; siguiendo en importancia la leche, la carne de res, de cerdo y de aves, las gramíneas, los camotes y las melazas.

#### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

El requerimiento diario no se conoce para los seres humanos; una buena ingestión es de 10 a 12 mg. para una dieta normal. Se recomiendan cifras mayores en casos de enfermedades agotantes o cuando se administran antibióticos que pueden determinar un descenso en la síntesis bacteriana intestinal.

Las cantidades excesivas por vía parenteral no producen toxicidad, siendo eliminada en unas horas.

#### Diagnósticos y tratamientos:

En el hombre no se ha demostrado ningún síndrome neto de deficiencia, debido a la amplia presencia de esta vitamina en casi todos los alimentos, aunque es un factor nutritivo indispensable.

La deficiencia de ácido pantoténico inducido experimentalmente en el ser humano produce fatiga, náuseas, trastornos gástricos, cefaléas, letitud, hiperactividad de la corteza suprarrenal y parestesias.

## A C I D O F Ó L I C O

### Nombre y sinónimos:

Se conoce el ácido fólico también como folacín, folacina, ácido paraaminobenzóico, ácido glutámico, ácido pteroilglutámico (APG), ácido folínico, factor citrovórum, leucovorina.

### Características físicas:

Es poco soluble en agua, lábil al calor, a la luz y a la oxidación.

### Fisiología y metabolismo:

Las reacciones en las cuales participa el ácido fólico son importantes para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (DNA). - En consecuencia, la deficiencia de ácido fólico provocada por ayunos dietéticos o administrando antagonistas del ácido fólico, - originan lesiones en los tejidos en donde la síntesis y el recambio de DNA son rápidos. Esto incluye los tejidos hematopoyéticos, la mucosa del tubo digestivo y el embrión en desarrollo.

La mayoría de los microorganismos pueden sintetizar ácido fólico a partir de compuestos simples; los animales superiores pueden formular y reducir el ácido pteroilglutámico (con intervención del ácido ascórbico) para convertirlo en folínico.

Diversas bacterias requieren ácido P-amino-benzóico para sintetizar el ácido fólico y esta síntesis es bloqueada por antimetabólitos estructuralmente relacionados como las sulfonamidas.

Las principales reacciones en las que interviene el ácido fólico y sus derivados son las de traspaso de fragmentos de un carbono, entre los que destacan los que forman los C<sub>2</sub> y C<sub>8</sub> del núcleo purínico, la formación de metionina a partir de homocisteína y la formación de tiamina a partir del uracilo, casos en que interviene el formaldehído "activo", y la conversión de serina en glicina en que participa el residuo hidroximetilo.

El ácido fólico se elimina tanto por la orina (4 mg. diarios en promedio) como por las heces, en cantidades superiores a los

ingreso, debido a la síntesis bacteriana intestinal (400 mg. -  
diarios aproximadamente.

#### Ensayo:

**Microbiológico:** crecimiento o producción de ácido láctico en cepas que requieren ácido fólico para su desarrollo, como *Lactobacillus casei* y *Streptococcus faecalis*.

**Biológico:** respuesta de crecimiento en ratas o pollos sostenidos con dietas carentes de la vitamina.

(En animales de experimentación (mono, rata, cerdo, cobayo, perro, pollos, etc.) se produce deficiencia con facilidad suministrando sulfonamidas o sustancias inhibitorias análogas del ácido fólico. Los principales síntomas son de retardo en el crecimiento, la detención del desarrollo de los elementos figurados de la sangre, con acumulación de megaloblastos y mieloblastos; el resultado es la anemia macrocítica, con granulocitopenia y trombocitopenia.

La rata que recibe ácido fólico excreta algo de ácido folínico con la orina. También se ha demostrado que el hígado de la rata puede convertir al ácido fólico en ácido folínico *in vitro*; - conversión acelerada por el ácido ascórbico.

Los animales con deficiencia de ácido fólico presentan necrosis de la encía, ligamento periodontal, y hueso alveolar sin inflamación. La ausencia de la inflamación es el resultado de la - granulocitopenia inducida por la deficiencia.

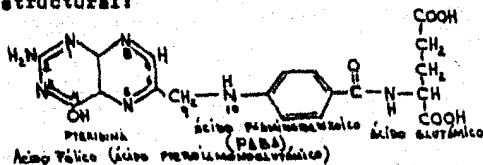
La pirimetamina que es un antagonista del ácido fólico, cuando se administra en dosis de 25 a 50 mg. una o dos veces por semana (Daraprim) presenta anemia megaloblástica pasajera; lo cual guarda relación con el antagonismo metabólico del ácido fólico. La pirimetamina bloquea la enzima reductasa del ácido dihidrofólico.

El trimetoprim actúa sinérgicamente con los sulfamídicos, como es lógico, ya que actúa seriamente bloqueando la síntesis del ácido fólico en las bacterias.

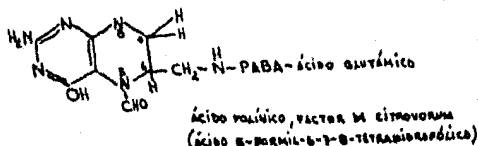
La cloroquanida, el metotrexate (ametropterina), son también antagonistas del ácido fólico; y en general los antagonistas del ácido fólico inhiben la síntesis del ácido bloqueando la enzima reductasa del dihidrofolato.

#### Acción bioquímica:

El ácido fólico es el ácido pteroilglutámico, de la siguiente fórmula estructural:



El compuesto está constituido por distintas estructuras moleculares parecidas que son: pteridina, ácido paraaminobenzóico y ácido glutámico. Un radical de ácido pteróico (pteridina) se une a 1, 3 o 7 moléculas de ácido glutámico, a través de uniones peptídicas y se integra así la serie del ácido pteroilglutámico llamados mono, trí y heptaglutámicos, respectivamente, de acuerdo con el número que contengan de dichos residuos, como lo indica la figura siguiente:



Estos ácidos son inactivos fisiológicamente; las formas activas implican en primer término la reducción, de aquéllos por de  $4H^+$  (en las posiciones 5, 6, 7 y 8) para convertirlos de ácidos fólicos (pteroilglutámico) en ácidos tetrahidrofólicos (tetrahidropteroilglutámicos).

Los ácidos tetrahidrofólicos reciben tanto in vitro como in vivo un grupo formilo,  $-CHO$ , que se inserta en el nitrógeno de la posición 5,  $N_5$ , formando así el llamado ácido folínico o factor de citrovárum. En otras ocasiones se encuentra el grupo for-

mile en el nitrógeno de la posición 10,  $N_{10}$ . Ambas formas  $N_5$  y  $N_{10}$  son interconvertibles; sin embargo, salvo raras ocasiones, - la forma activa de la  $N_{10}$  y la otra es inactiva.

El ácido fólico (-CHO en  $N_5$ ) sólo participa en la formación del ácido glutámico.

En otros casos el radical formilo, -CHO, es convertido en su forma reducida, hidroximetilo,  $-CH_2OH$ ; en ésta reacción interviene una enzima que por medio del  $TPNH_2$  introduce hidrógeno al  $-CHO$  ( $TPNH_2 + R-CHO \rightarrow TPN + RCH_2OH$ ); se obtiene así el ácido hidroximetiltetrahidrofólico. Otra reacción que permite la formación del derivado hidroximetilado es la unión de la serina con el ácido tetrahidrofólico, que se convierte en hidroximetiltetrahidrofólico mientras aquélla pasa a glicina; el derivado hidroximetilado se le conoce como "hidroximetil activo".

En otras ocasiones el grupo activo de la molécula es el formilo,  $-CH=NH$  que suele intervenir en la formación de diversos compuestos como el anillo purínico, etc.

#### Fuentes:

Se encuentra distribuido ampliamente, sobre todo en vegetales hojales (de hecho el nombre fólico deriva de folium-hoja), el trigo, cereales, y otros vegetales son fuentes adecuadas.

Existe también en las vísceras (hígado) de los vacunos y porcinos; queso, etc.

#### Farmacología requerimientos y toxicidad:

El ácido fólico se halla en el comercio en cápsulas y tabletas de 5 mg. La vitamina es bien absorbida por el tubo digestivo, y los preparados inyectables que existen en el comercio suelen resultar innecesarios.

La aparición de anemia en la niñez y en el embarazo sugieren mayores necesidades en estas condiciones.

Las necesidades oscilan probablemente de 0.05 a 0.1 mg/día.

Se halla contraindicado en la anemia perniciosa, no debiera -



utilizarse en preparados multivitamínicos, ya que puede enmascarar el diagnóstico de una anemia perniciosa inadvertida. En estos casos aunque mejora la anemia megaloblástica no protege las enfermedades nerviosas de la enfermedad; pudiendo incluso agravarlas.

#### **Discrecias y tratamiento:**

La deficiencia de ácido fólico origina anemia macrocítica con eritropoyesis megaloblástica, alteraciones bucales y lesiones intestinales.

En personas con esprue y otros estados por deficiencia de ácido fólico hay estomatitis generalizada, ésta estomatitis es ulcerativa y es un signo temprano de un efecto tóxico de antagonistas del ácido fólico utilizados generalmente en el tratamiento de leucemia; existe además glositis ulcerada, queilosis y queilitis. En el esprue, la glositis puede ser la molestia mayor, por lo general se presenta una vez instalada la esteatorrea. La hinchazón y el enrojecimiento de la punta y márgenes laterales de la lengua son las primeras alteraciones, junto con pequeñas úlceras dolorosas en el dorso de la lengua. La desaparición de las papilas fungiformes y filiformes va seguida de atrofia de la lengua, así como su aislamiento y coloración roja.

La mucosa oral está enrojecida y dolorosa y puede presentar zonas de ulceración.

Existen síntomas de ardor y dolor, y aumento de la salivación en la boca.

**Tratamiento:** En la anemia macrocítica nutricional existe ingestión deficiente, y 5 mg. de ácido fólico diarios, cura espectacularmente el cuadro.

En casos de anemia del esprue, o cuando existe reacciones intestinales, etc.; el problema es de absorción y la administración oral de la vitamina no alcanza a producir remisiones.

Se utilizó también en la anemia megaloblástica del embarazo, en ciertos casos de la anemia megaloblástica de la infancia y el

escorbuto.

El ácido fólico no tiene ventaja sobre el ácido folínico en los estados megaloblásticos carenciales. Sin embargo, puede ser ventajoso para contrarrestar las manifestaciones tóxicas de los antagonistas del ácido fólico.

## B I O T I N A

### Nombre y sinónimos:

Únicamente se le conoce como biotina.

### Características físicas:

Es una vitamina hidrosoluble.

### Fisiología y metabolismo:

Actúa en el cuerpo como grupo prostético de de diferentes coenzimas que producen la combinación de bióxido de carbono con otros componentes orgánicos. ejemplos:

1).- La combinación de bióxido de carbono con ácido pirúvico para formar ácido oxalacético, el cual es importante en la operación del ácido tricarbóxico.

2).- Combinación de amoníaco con bióxido de carbono para formar urea. La captación del  $\text{CO}_2$  (bióxido de carbono) por la biotina parece hacerse en el nitrógeno del grupo uréico, de donde es cedido al metabolito receptor.

3).- Utilización del bióxido de carbono en la formación de purinas al incorporar un carbón, el 6, al anillo purínico. La acetil coenzima-A-carboxilase cataliza la unión de una molécula de bióxido de carbono a la acetil-coenzima-A para formar Malonil-CoA., uno de los componentes claves de la biosíntesis no mitocondrial de los ácidos grasos.

La fijación del bióxido de carbono a la molécula de biotina es un proceso que consume energía, como en la mayoría de los casos, es proporcionada por la hidrólisis del ATP que se convierte así en ADP más  $\text{P}_i$ .

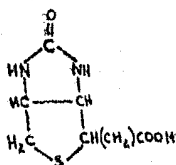
También interviene en las desaminasas del ácido aspártico, de la serina y de la treonina, o de la síntesis de citrulina, o de los procesos característicos de deshidrogenación y descarboxilación del ácido succínico, etc.

### Ensayo:

El ensayo biológico consiste en que la biotina se reconoció como factor de crecimiento para microorganismos y además por las alteraciones provocadas en ratas sostenidas con cantidades excesivas de clara de huevo cruda, la cual es muy rica en avidina (= una proteína) que se combina en el intestino con la biotina, lo que impide su absorción (de la biotina) causando así un cuadro -carencial.

#### Propiedades químicas:

La biotina se encuentra, desde el punto de vista biológico, unida al grupo  $\alpha$ -amino de la lisina, para formar el péptido bigtinil-lisina o biocitina, de distribución prácticamente universal.



Biotina

#### Fuentes:

Se mencionan la mayoría de los alimentos sin mencionar cuáles.

#### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

Realmente se desconocen.

#### Discrasias y tratamiento:

Hipovitaminosis.- Manifestaciones clínicas: En los seres humanos se produce una dermatitis ligera descamativa, validez de la mucosa y de la piel, letitud, dolor y cansancio muscular, anorexia y alteraciones en el color de la superficie de la lengua (pallidez de la lengua geográfica), también cambios de textura en la lengua. Síntomas gastrointestinales e hiperestesia.

**Etiología.**- Tras la ingestión de grandes cantidades de clara de huevo que contiene un inactivador de la biotina, la avidina.

**Diagnóstico.**- Por medio de las manifestaciones clínicas y los antecedentes de ingestión excesiva de huevo.

**Hipervitaminosis.**- Se desconoce tanto experimentalmente (en animales de laboratorio) como dentro de la práctica médica (en pacientes).

## C I A N O C O B A L A M I N A

### Nombre y sinónimos:

Se conoce como complejo B, cobalamina, vitamina B<sub>12</sub>, factor - antianemia perniciosa, factor extrínseco de Castle, factor de -- las proteínas animales.

### Características físicas:

Es poco soluble en agua, estable al calor en solución neutra; lábil en solución alcalina o ácida; se destruye con la acción de la luz.

### Fisiología y metabolismo:

Es poco lo que se sabe acerca de la forma como la vitamina B<sub>12</sub> interviene en la organización metabólica de las células, aunque algunos experimentos indican que obra como coenzima en la conversión de aminoácidos y compuestos similares en otras sustancias. También es importante para reducir los ribonucleótidos a desoxiribonucleótidos, reacción fundamental en la formación de los genes. Interviene en ciertas condiciones en el metabolismo de unidades de 1 C. Por ejemplo, la administración de cianuro radiactivo determina la aparición de cianuro radiactivo en la vitamina - B<sub>12</sub>; la marca se encuentra después en el CO<sub>2</sub> respiratorio y en los grupos metilo de la colina, la metionina, y algunas purinas. También es posible demostrar que la vitamina interviene en la metilación de la homocisteína, metionina y en el uracilo para convertirlo a timina (lo que puede relacionarse con la síntesis de proteínas) aunque no se conoce el mecanismo íntimo del fenómeno.

Interviene en el metabolismo de las reacciones anteriores --- transfiriendo unidades de carbono, como se dijo anteriormente; - es además esencial para la maduración de los hematíes de la médula ósea y en el metabolismo del tejido nervioso.

Existen dos funciones principales de la vitamina que se toman muy en cuenta y que son:

- 1).- Estimular el crecimiento, y
- 2).- Madurar el glóbulo rojo o eritrocito.

La vitamina  $B_{12}$  es un catalizador manifiesto e interviene en la síntesis del ácido nucléico y el metabolismo del ácido fólico.

La vitamina  $B_{12}$  procedente de los alimentos o sintetizada por las bacterias intestinales, sólo es absorbida en presencia del factor intrínseco, de naturaleza gástrica. (La vitamina  $B_{12}$  presenta factor intrínseco y extrínseco). La absorción de vitamina  $B_{12}$  puede estar alterada por falta del factor intrínseco, o por modificaciones estructurales que impiden la absorción de la vitamina a nivel intestinal, se encuentran también trastornos de absorción después de gastrectomías totales, en la que se reproduce, por falta del estómago, el cuadro de la falta del factor intrínseco.

Se han aprendido muchas cosas de absorción y excreción desde que se dispone de cianocobalamina marcada con  $CO$ .

Así tenemos, que, cuando se administran 0.5 mg. de vitamina  $B_{12}$  marcada, por la boca a personas normales, el 31% aproximadamente, es eliminada con las heces. En enfermos de anemia perniciosa la excreción fecal alcanza el 88%.

Cuando se administra simultáneamente un preparado de factor intrínseco, la excreción de vitamina en pacientes con anemia perniciosa disminuye hasta valores normales.

La excreción fecal de la vitamina marcada también ha sido muy alta en pacientes gastrectomizados.

Por otra parte en la anemia megaloblástica del embarazo no hay absorción deficiente de vitamina  $B_{12}$ .

La vitamina  $B_{12}$  no aparece en la orina en circunstancias normales, probablemente porque el compuesto está fijado a proteínas plasmáticas. Sin embargo, si se inyecta una dosis elevada de vitamina  $B_{12}$  marcada (1000 mg.) por vía intramuscular, después de administrar por la boca el compuesto marcado los individuos normales eliminan hasta el 30% de la radiactividad por la orina en plazo de 24 horas. Al parecer el material no radiactivo des-

plaza el compuesto radiactivo de sus lugares de fijación. Esta observación se ha adaptado para diagnosticar la anemia perniciosa, pues en circunstancias similares un paciente que sufre la enfermedad, sólo excreta cantidades insignificantes por la orina, generalmente menores del 2,5% de la dosis administrada.

Después de inyección intramuscular de grandes dosis, mucha vitamina  $B_{12}$  pasa a la orina, tanto en individuos normales como en enfermos de anemia perniciosa. El porcentaje de la dosis excretada aumenta con la cantidad administrada. Así como, cuando se inyecta 40 mg. aparece el 7.5% en la orina mientras que puede ser eliminada el 60 % de la dosis cuando se ha inyectado 1000 mg. de vitamina.

La administración bucal de dosis muy elevadas de vitamina  $B_{12}$  por ejemplo, 3000 mg., puede tener por consecuencia cierta absorción, incluso en pacientes con anemia perniciosa. Esto puede indicar que la deficiencia del factor intrínseco no es absoluta, o que existe algún otro mecanismo para la absorción (factor de Castle intrínseco del estómago es necesario para la absorción).

En el jugo gástrico normal y en la carne roja hay sustancias que producen respuesta hematopoyética en enfermos con anemia perniciosa; por separado no tiene ningún efecto; el compuesto que se encuentra en el jugo gástrico es denominado "factor extrínseco" (castle) y el de la carne, "factor intrínseco", y y el formado por ambas sustancias "factor hematopoyético", almacenado en el hígado que es el sitio de almacenamiento de la vitamina  $B_{12}$ .

La vitamina  $B_{12}$  contiene cobalto (4%); recientemente se ha encontrado que el sorbitol produce un aumento de la absorción de la vitamina  $B_{12}$  a través del intestino de los seres humanos sanos; es posible que el efecto del sorbitol se deba a un aumento en la estimulación de la secreción del factor intrínseco contenido en el jugo gástrico.

El destino metabólico de la vitamina es desconocido.

**Ensayo:**



**Microbiológico:** origina crecimiento de microorganismos.

**Biológico:** hasta 1926 la anemia perniciosa era totalmente incurable. Por entonces se logró una observación crucial: grandes cantidades de hígado tenían efecto beneficioso para tratar la enfermedad. Los trabajos ulteriores se destinaron a purificar el factor hepático responsable del efecto curativo. Pronto pudo disponerse de extractos hepáticos purificados inyectables de gran potencial.

Sin embargo, el problema de la anemia perniciosa ha resultado más complejo que una simple deficiencia de un factor hepático. La experiencia clínica demostró que el jugo gástrico normal contenía un factor intrínseco que debía actuar sobre un extrínseco dietético para producir el factor de maduración eritrocítica presente en el hígado.

Cuando se aisló el ácido fólico, en 1943, se creyó que el compuesto en alguna forma guardaba relación con la etiología de la anemia perniciosa, pronto se comprobó que, si el ácido fólico podía remediar las manifestaciones hematológicas de la enfermedad, carecía de efecto sobre los síntomas neurológicos, o los emborgaba. Como el extracto hepático era eficaz contra ambos aspectos de la anemia perniciosa, resultaba manifiesto que el ácido fólico no podía representar el factor hepático. El cuadro se aclaró cuando se aisló vitamina B<sub>12</sub> en 1948. La absorción de la vitamina B<sub>12</sub> requiere la presencia del factor intrínseco de Castle. Esta falta en la anemia perniciosa adisoniana verdadera. Así tenemos que dentro del ensayo biológico existe una respuesta hematólogica en pacientes con anemia perniciosa en recada.

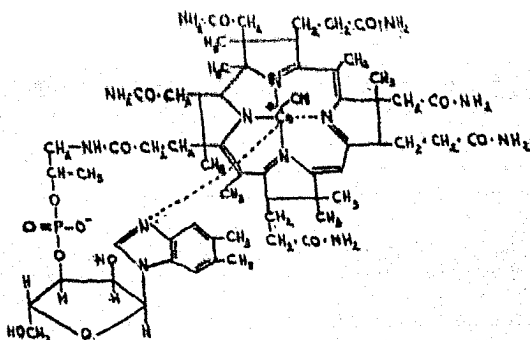
**Químico:** el ensayo químico determina el cianuro presente en la cianocobalamina o determina el 5,6-dimetilbenzimidazol ribosido que forma parte de la estructura de la vitamina.

**Acción bioquímica:**

Varios compuestos de cobalaminas que contienen en común el grupo proatético que se ilustra a continuación presenta actividad

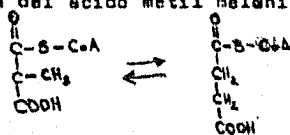
dad denominada de vitamina B<sub>12</sub>. Observándose que este grupo prostético contiene cobalto con 4 enlaces coordinados similares a los que existen en la molécula de la hemoglobina.

Fórmula estructural de la vitamina B<sub>12</sub>:

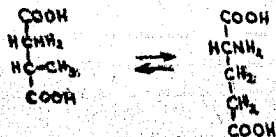


La vitamina B<sub>12</sub> es un compuesto que contiene cobalto, con peso molecular de 1400. Se ha denominado cobalamina y es un elemento del grupo de las cobalaminas, todas ellas con actividad de --vitamina B<sub>12</sub>.

La cianocobalamina interviene de manera preponderante en las reducciones de isomerización de ácidos descarboxílicos, como la isomerización del ácido metil malónico a ácido succínico:



o la del metil aspártico a glutámico:

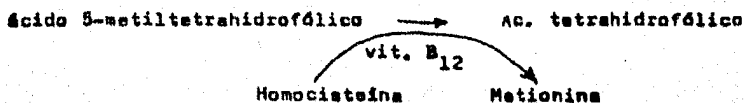


La vía metabólica afectada por la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico es la que origina la síntesis de DNA, de timina desde el -desoxiuridilato (dUMP) siguiendo las siguientes etapas:

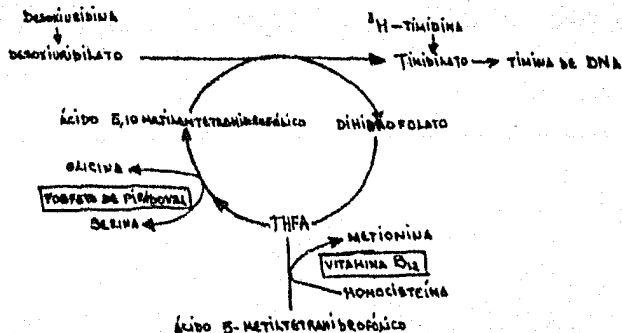
Desoxiuridina Desoxiuridilato Timidilato DNA de Timina.

La metilación del desoxiuridilato a timidilato requiere ácido 5,10-metiltetrahidrofólico. Esta sustancia explica el papel -- del ácido fólico en la síntesis de DNA.

La vitamina B<sub>12</sub> interviene en la regeneración del ácido tetra hidrofólico desde el 5-metil-tetrahidrofólico por transmetilación de la homocisteína:



estas relaciones, y el posible papel del fosfato de piridoxal se indican en la siguiente figura:



#### Fuentes:

En general, la cantidad de vitamina B<sub>12</sub> en los alimentos es - baja; las fuentes más ricas son las vísceras, sobre todo el riñón y el hígado (50 microgramos %). La carne magra tiene sólo unos 3 microgramos por ciento, lo mismo que los huevos, el queso,

la leche de vaca más que la humana (4 mg/litro). La carne de buey puede contener hasta 100 mg/Kg. La vitamina está prácticamente ausente en las plantas. De hecho, toda la vitamina  $B_{12}$  proviene de la actividad biosintética de microorganismos, incluyendo los de la flora intestinal de los animales. En los herbívoros ésta es la fuente más importante de la vitamina. En los rumiantes se han encontrado hasta 50 microgramos por cienigramos de peso seco del contenido del rumen.

Se ha aislado en los líquidos de fermentación de *Streptomyces griseus*, el hongo que produce la estreptomina.

#### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

No se conocen con certeza los requerimientos para los seres humanos. Se responde favorablemente a dosis de un microgramo diario (anemia perniciosa) lo que se consigue fácilmente con una dieta en que están comprendidos huevo, carne y leche, y especialmente vísceras.

La vitamina  $B_{12}$  contiene 10 ó 15 mg. de vitamina por mililitro. Los extractos inyectables de hígado se valoran actualmente por su contenido en vitamina  $B_{12}$ , más bien que en unidades USP, que se basan en la respuesta hematológica en pacientes con anemia perniciosa en fase de recaída.

#### Discrasias y Tratamiento:

La anemia perniciosa es la forma más grave de la deficiencia de la vitamina  $B_{12}$ . Otras anemias macrocíticas son formas leves de deficiencia de vitamina  $B_{12}$  complicada con la deficiencia del ácido fólico.

La anemia perniciosa o de Addison, se caracteriza por una anemia hipercrómica macrocítica, que se debe a defectos de absorción y no a su carencia en la dieta. Esta es frecuente en personas mayores de 40 años, ataca a ambos sexos, por igual.

La enfermedad de instalación insidiosa, se caracteriza por

síntomas relacionados con el sistema nervioso, cardiovascular, y gastrointestinal. La triada común de síntomas comprende:

- 1).- Entumecimiento y hormigueo de las extremidades.
- 2).- Debilidad.
- 3).- Lengua sensible.

La anemia perniciosa se caracteriza por descenso de la cantidad de eritrocitos (un millón por  $\text{mm}^3$ ) e índice de color elevado (1.5); descenso de la cuenta de hemoglobina; descenso del número de plaquetas (40 mil); disminución del número de leucocitos; anisocitosis; poiquilosis y policromatofilia; y la presencia de eritrocitos que contienen núcleos o fragmentos nucleares.

Cambios bucales.- Los primeros cambios bucales pueden ser microscópicos y consistir en el agrandamiento de las células epiteliales con núcleos gigantes y pleomorfismo nuclear.

La encía y la mucosa están pálidas y amarillentas, siendo susceptibles a la ulceración.

La lengua presenta brotes intermitentes de úlceras que pueden durar varias semanas. Durante éstos episodios, la lengua se vuelve dolorosa, enrojecida, lisa y brillante debido a la atrófia uniforme de las papilas fungiformes y filiformes. La lengua es muy sensible a alimentos calientes o condimentados y la deglución es dolorosa. Los pacientes se quejan de que sienten la lengua en carne viva y hay sensación de entumecimiento y ardor. A veces, se presenta quilosis y queilitis en los estados agudos de la anemia.

Otro efecto de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> es que muchas veces interviene en la desmineralización de las fibras nerviosas de gran calibre de la médula espinal, especialmente de cordones posteriores, y a veces de los laterales. En consecuencia, los enfermos con anemia perniciosa frecuente han perdido mucha sensibilidad periférica; en casos muy graves sufren parálisis.

La anemia perniciosa es cíclica, con períodos libres de sintomatología. Las remisiones pueden durar poco tiempo o años, pero la glositis persiste en todas las remisiones, salvo en la com

plate. La exacerbación de la glositis puede ser un signo de rec-  
caída.

**Tratamiento.**- En un paciente con anemia perniciosa, la vita-  
mina B<sub>12</sub> se inyecta intramuscularmente en dosis de 15 mg. Este -  
inyección puede repetirse cada 2 horas por 3 ó 4 días. Después -  
de este tratamiento inicial, suelen administrarse inyecciones de  
30 mg. de vitamina B<sub>12</sub> una vez por semana.

En la anemia megaloblástica causada por déficit de vitamina -  
B<sub>12</sub>, aparece una característica respuesta reticulocitaria en pla-  
zo de 10 días. Puede mejorar yá el estado general en unas 48 ho-  
ras.

## A C I D O   A S C O R B I C O

### Nombre y sinónimos:

Se conoce también como vitamina C, vitamina antiescorbútica, ácido cevitámico.

### Características físicas:

Es hidrosoluble, la propiedad fundamental de ésta vitamina, - contenida en productos naturales es su facilidad de oxidarse; la oxidación viene acelerada por el calor, la luz, los álcalis, los fermentos oxidantes, vestigios de cobre o hierro; es perfectamente estable en solución ácida a baja temperatura. En estado cristalizado el ácido ascórbico se conserva durante mucho tiempo; en cambio en solución acuosa, se altera rápidamente por oxidación.

### Fisiología y metabolismo.

No se conoce la función precisa del ácido ascórbico. Es cofactor necesario para la transformación de ácido fólico en folínico; se ha relacionado con la actividad de la corteza de las glándulas suprarrenales, el cual es necesario para su función; interviene en la conservación de las sustancias intercelulares normales de toda la economía, lo cual comprende la formación de colágena, probablemente debido a la acción de ácido ascórbico en la síntesis de hidroxiprolina; es necesario para la conservación de la normalidad de tejido conectivo o conjuntivo, en donde la sustancia colágena, o matriz protéica del tejido conjuntivo, es producida en forma líquida por los fibroblastos; secundariamente, - se transforma en una masa gelatinosa, ésta transformación es la que está en dependencia del ácido ascórbico; también aumenta la formación de sustancias de unión intracelular, de matriz ósea y de dentina; ayuda en la oxidación de la tirosina y la fenilalanina; interviene en el metabolismo proteínico, en general es un compuesto que puede oxidarse y reducirse en forma reversible dentro de la economía, funcionando en el cuerpo como agente reductor en procesos metabólicos específicos, o como sistema oxido-re-

ductor que intercambia en forma reversible elementos con otros - sistemas similares.

La vitamina no es sintetizada por el hombre, los primates en general no la sintetizan. Otros animales pueden sintetizarla a partir del esqueleto de la glucosa. Su absorción, la cual es rápida y completa cuando se suministra por vía oral o parenteral, tiene lugar en el intestino delgado y se distribuye a continuación en los tejidos, pero abunda de manera especial en las glándulas de secreción interna; el hígado; el cerebro; o sea en los tejidos metabólicamente activos, excepto el músculo. Esta presente en su mayoría en la forma reducida.

En el plasma sanguíneo su contenido es aproximadamente de 10 mg. por litro o de 1 mg%; si la ingestión disminuye por debajo de 5 mg. por litro es cuando se presentan discrecias.

Los niveles plasmáticos reflejan los ingresos diarios, mientras que la concentración en los leucocitos refleja el nivel hídrico.

La excreción del ácido ascórbico tiene lugar por la orina. La cantidad eliminada es variable; esta en forma de los suministros y sobre todo, de la reserva de vitamina C del organismo; por término medio, de 5 a 10 mg. por día; toda la vitamina ingerida o inyectada se excreta por vía renal como tal, o como compuesto inactivo. Puede metabolizarse a bióxido de carbono, agua y ácido oxálico.

#### Ensayo:

Todas las especies, excepto el cobayo, el ser humano, y otros primates, pueden sintetizar la vitamina C a partir de la glucosa. De aquí que el cobayo ha sido el animal de experimentación de elección en el estudio de los efectos carenciales de vitamina C. - Los accidentes provocados por la carencia de la vitamina evolucionan en 5 períodos:

- Una fase de preerancia asintomática, que se mantiene hasta la pérdida de los 2/3 del ácido ascórbico en los tejidos.



- Una fase de carencia que no entraña más que una hinchazón epifisaria.

- Un periodo de carencia con hemorragias y anemia; hacia el octavo día las reservas de ácido ascórbico quedan agotadas.

- Un periodo distrófico, con brusca caída de peso.

- Un periodo irreversible por último, en que los síntomas ya no regresan bajo la acción del tratamiento.

Dentro de las alteraciones por deficiencia de vitamina C experimental encontramos afecciones óseas, que caracterizan el proceso escorbótico como "la incapacidad de los tejidos de sostener para producir y mantener sustancias intercelulares". La formación de hueso nuevo se detiene, asumiendo las células óseas un aspecto fibroblástico. Se produce un gradual engrosamiento del periostio. Aunque la actividad osteoblástica se detiene, la función osteoclástica continúa y puede producirse fractura de los huesos. La capacidad de los capilares para penetrar en el cartilago está disminuida en el animal escorbótico.

El cóndilo mandibular de la articulación temporomandibular es sensible a la deficiencia de vitamina C; se aprecia cese del hueso condilar, con la concomitante calcificación de la matriz cartilaginosa de la zona de erosión. La deficiencia prolongada origina numerosas fracturas de la matriz calcificada y reemplazamiento de la médula ósea por células de tejido conectivo. En el hueso alveolar se produce osteoporosis originando movilidad dentaria. La vitamina C es necesaria para la diferenciación de la célula osteoprogenitora.

Las alteraciones dentales en la deficiencia de la vitamina C se han estudiado ampliamente en el cobayo. Las alteraciones histológicas pueden demostrarse después de 8 a 10 días con una dieta escorbótica.

En la dentina radica el principal efecto de la hipovitaminosis C. Como la ingestión de la vitamina C es baja, existe una disminución proporcional en el ritmo de deposición de dentina. Se produce el cese completo de la formación de dentina en ausencia

total de vitamina C.

Los odontoblastos quedan acortados, pierden su organización normal y acaban atrofiándose.

Las pulpas se vuelven hemorrágicas y pueden llenarse de una sustancia calcificada amorfa.

Se ha observado la degeneración de los ameloblastos y de los cementoblastos en la grave deficiencia de vitamina C. Las alteraciones en las amelogenénesis son secundarias a las de la formación de dentina.

El tejido formador del esmalte sigue siendo embrionario en aquellas zonas en las que la formación de dentina ha quedado detenida. El examen microscópico (electrónico) de la superficie del esmalte revela una notable aspereza y descalcificación en los animales escorbóticos. El grado y extensión de los trastornos superficiales varían proporcionalmente a la duración y gravedad de la deficiencia de vitamina C.

Los tejidos periodontales se encuentran alterados en la deficiencia de vitamina C experimental. La formación de hueso alveolar está alterada y se caracteriza por un aumento de la actividad osteoclástica, una disminución de la producción de colágeno, y un agrandamiento de los capilares.

El ligamento parodontal se vuelve edematoso y hemorrágico y acaba destruyéndose. La destrucción de las fibras periodontales se produce más rápidamente en el lado de la pared alveolar que en el lado de la pared cemental. Las alteraciones en el ligamento periodontal originan movilidad de los dientes, que si no se corrigen pueden originar la caída de los mismos.

La encía se encuentra edematosa, hemorrágica, con destrucción del colágeno, la deficiencia aguda de la vitamina C no causa la gingivitis, ni la aumenta. Es necesaria la presencia de irritantes locales para que aparezca gingivitis. La deficiencia altera la respuesta de los irritantes de manera que la encía se agranda presentando así el edema y la hemorragia.

La deficiencia de vitamina C también retrasa la cicatrización

de heridas, pero no causa bolesas parodontales; se requieren factores irritantes locales para que haya formación de éstas. Así mismo, cuando hay bolesas periodontales en la deficiencia de vitamina C éstas son de mayor profundidad que las que normalmente se producen en condiciones locales comparables. El que haya bolesas periodontales y destrucción de tejidos subyacentes en la deficiencia de vitamina C no es atribuible únicamente a la deficiencia, sino que es una indicación de la presencia de un factor local complicante. La deficiencia aguda de vitamina C altera la respuesta de los tejidos periodontales de soporte de tal manera que el efecto destructivo de la inflamación gingival sobre el ligamento periodontal y el hueso alveolar se acentúan. La destrucción exagerada, es en parte, consecuencia de la incapacidad de establecer una reacción delimitante defensiva, y en parte, de las tendencias destructivas que tienen su origen en la deficiencia propiamente dicha. Los factores que contribuyen a la destrucción de los tejidos periodontales en la deficiencia de vitamina C abarcan la incapacidad de formar una barrera delimitante periférica de tejido conectivo, disminución de las células inflamatorias, la menor respuesta vascular, la inhibición de la formación de fibroblastos y su diferenciación en osteoblastos, la deficiente formación de colágeno y sustancia fundamental mucopolisacárida.

Dentro del ensayo biológico tenemos: interviene en la prevención del escorbuto o curación de sus síntomas una vez instalado en cobayos sostenidos con una dieta sin ácido ascórbico.

Químico: determina el grado de reducción de agentes oxidantes como el colorante 2,6-diclorofenol indofenol, que se convierte en una sustancia incolora al ponerse en contacto con la forma reducida del ácido ascórbico. Formación de una hidrazona, entre el ácido dehidroascórbico y 2,4-dinitrofenilhidrazina en medio sulfúrico, que se determina colorimétricamente. Para cuantear la forma reducida es preciso oxidarla primero con carbon activado.

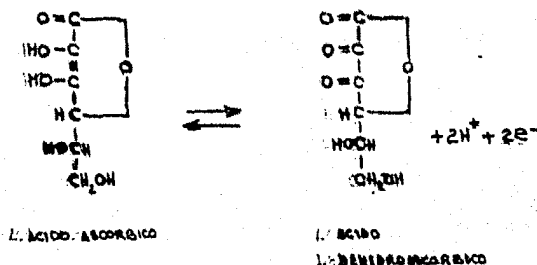
Debido a que su concentración en las glándulas suprarrenales es muy alta y disminuye rápidamente cuando el animal es estimula

de por medio de la hormona adenocorticotrófica HACT.

#### Acción bioquímica:

El ácido ascórbico tiene estrechas relaciones estructurales con los hexoses; su fórmula así lo demuestra a continuación;

REACCION DE OXIDO-REDUCCION



Hay dos isómeros del ácido ascórbico y sólo el isómero levógiro está dotado de una acción fisiológica. Tiene estructura de tipo de monosacárido; el ácido ascórbico es un potente reductor; - su forma reducida (que es el ácido ascórbico), por oxidación pierde 2 átomos de hidrógeno para convertirse a su forma oxidada o sea el ácido dehidroascórbico, ésta reacción es reversible; siendo un papel importante el de "vehiculador de hidrógeno". Esta propiedad reductora está ligada al grupo dienólico de su fórmula.

El ácido ascórbico facilita la absorción del hierro; actúa probablemente en el metabolismo de la tirosina y de la fenilalanina, como coenzima. En los niños, pero no en los adultos, contribuye a la actividad de la deshidrogenasa succínica y de la fosfatasa sérica. La unidad internacional de vitamina C corresponde a la actividad vitamínica de 0.05 mg. de ácido ascórbico puro.

Fuentes:

Se conoce la distribución de la vitamina C tanto en el reino animal como en el vegetal. Abunda especialmente en las partes en crecimiento activo de las plantas, hojas y flores; sobre todo en las plantas ricas en clorofila (hojas tiernas); en otoño, cuando la clorofila desaparece, la cantidad de ácido ascórbico también disminuye. Los vegetales más ricos en ácido ascórbico son los guisantes, las hojas, las papas, nabos, tomates y col cruda. La preparación de los alimentos (cocción, trituración, etc.) disminuye la cantidad de la vitamina activa por la facilidad para formar compuestos oxidados inactivos. Las frutas son los elementos más ricos en vitamina C: el limón, la naranja, toronjas, fresas, melones; encierran de 25 a 100 mg. por 100 gr.

En un organismo animal, el hígado y el cerebro son los órganos más ricos. De igual modo cuando se mantiene a un animal con una alimentación rica en vitamina C, se ve como se eleva su contenido en ciertos órganos (corteza suprarrenal, hipófisis anterior, así como en el ojo).

#### Farmacología, requerimientos y toxicidad:

Todos los lactantes, incluso los criados a pecho, deben recibir ácido ascórbico (25 a 50 mg.) zumo de naranja (30 a 60 gr.) o de tomate fresco o en conserva (60 a 90 mg) al día, a partir de las 2 a 4 semanas de edad. Las madres que lactan deben tomar abundantes cantidades de vitamina C; se recomienda un mínimo diario igual a 150 mg. de ácido ascórbico. Considerandose suficiente una aportación diaria de unos 25 a 50 mg. de ácido ascórbico para el lactante; 50 a 80 mg. para los niños preescolares y escolares aumentando según la edad y las necesidades diarias que pueden variar en caso de infección aguda o crónica, en donde pueden aumentar las necesidades diarias arriba de 80 mg. aún siendo para adultos, en los que puede ser hasta de 150 mg. diarios.

En el plasma sanguíneo del cordón umbilical el contenido de vitamina C es 2 a 4 veces mayor que en el plasma materno. La leche de mujer contiene aproximadamente de 4 a 7 mg. de ácido as-

cárbico por 100 cm<sup>3</sup>.

#### Discrecias y tratamiento:

El lactante nace con adecuadas reservas de vitamina C, si la alimentación de la madre ha sido adecuada. Sin embargo, un déficit prolongado en la dieta materna puede ocasionar una acentuada disminución del contenido en vitamina C en la leche, y en éstas circunstancias cabe observar el escorbuto en niños alimentados - con el pecho materno. Los lactantes alimentados artificialmente deben recibir suplemento de vitamina C.

El escorbuto es el efecto carencial de vitamina C, puede aparecer a cualquier edad, pero es raro en el recién nacido. La mayoría de los casos se observan en la segunda mitad del primer año y en el segundo año de la vida. Al parecer todas las enfermedades febriles y en particular las infecciones aumentan, o acentúan la sintomatología escorbótica.

El colágeno formado durante la deficiencia de vitamina C se supone bajo en hidroxiprolina, resultando afectada la formación de colágeno y de condroitínsulfato.

El escorbuto clínico requiere tiempo para su desarrollo, hace su aparición después de un período de agotamiento de vitamina C, siendo aproximadamente de 4 a 6 meses el tiempo necesario para - que los tejidos queden desprovistos de su contenido en vitamina C.

El escorbuto se caracteriza clínicamente por fatiga, jadeo, - letargia, trastornos digestivos, pérdida del apetito, delgadez, irritabilidad que se hace cada vez más evidente y aparecen señales de sensibilidad dolorosa general, acentuada sobre todo en - las extremidades inferiores; el dolor provoca pseudoparálisis en los niños y las piernas adoptan la típica "posición de rana", que consiste en una semiflexión de las caderas y rodillas, al peso que, los pies se hallan en rotación externa. Puede comprobarse tumefacción edematosa de las diáfisis de las piernas y en algunos casos es posible palpar un hematoma subperióstico en la extremidad del fémur. La expresión del rostro es racelosa.

Pueden producirse hemorragias petequiales en la piel y en las mucosas, causando manchas purpúricas, a veces en todo el cuerpo; por lo común, las hemorragias se originan en zonas traumatizadas de función interna, hay además diátesis hemorrágica, las paredes de los vasos sanguíneos se vuelven muy frágiles, probablemente - porque las células endoteliales no se unen bien con cemento, tienen particular tendencia a desgarrarse los capilares, por lo que se originan las hemorragias..

La curación de las heridas esta retardada y las ya cicatrizadas pueden abrirse. Para comprobar si hay deficiencia de ácido - ascórbico pueden provocarse hemorragias petequiales insuflando un manguito de esfigmomanómetro colocado en la parte alta del -- brazo; ello impide el retorno venoso de sangre, aumenta la presión capilar y produce inmediatamente manchas rojas en la piel - si la deficiencia de ácido ascórbico es suficientemente intensa. A veces se observa hematuria, hemoptisis, hemorragia cerebral, - melenas o hemorragias orbitarias o subdurales y suele haber fiebre moderada. En el escorbuto intenso las células musculares pueden incluso fragmentarse.

En general la deficiencia de vitamina C produce alteraciones en los tejidos de origen mesenquimatoso; generado en éstos mantg nimiento defectuoso del colágeno, substancia fundamental mucopolisacáride y sustancia cementante intercelular.

Puesto que los osteoblastos no forman ya su normal sustancia intercelular, el osteoide, cede la formación endocondral del hueso. Las trabéculas óseas que han sido formadas continúan formandose, pero se vuelven quebradizas y se fracturan con facilidad. El periostio se torna más laxo y se producen hemorragias subperiólicas; así tenemos que las células de las epífisis en crecimiento siguen proliferando; pero entre ellas no se deposita matriz nueva, y los huesos se fracturan fácilmente en las zonas de crecimiento por falta de osificación. Si un hueso ya osificado se fractura, en un paciente con déficit de ácido ascórbico, los osteoblastos no pueden secretar una nueva matriz para depósito

de hueso neoformado; en consecuencia el hueso fracturado no cura.

Puede aparecer un "rosario" notable en las articulaciones cogtocondrales y depresión del esternón. Las angulaciones del "rosario escorbótico" puede ser más neta que la del raquitico, pues es provocado por una subluxación de la placa esternal en la unión costocondral, en contraste con el ensanchamiento de las epifisis reblandecidas propias del raquitico.

Radiográficamente las modificaciones de los huesos largos y - en especial de sus extremidades distales. Por regla general, éstos cambios o modificaciones son más evidentes en la zona de la rodilla. En los primeros estadios la imagen parece corresponder a una simple atrofia del hueso. En las diáfisis no pueden reconocerse las trabéculas y el hueso adopta un aspecto de "vidrio esmerilado". Esta disminuido el grosor de la cortical, la cual parece trazada con lápiz, y las extremidades epifisarias están no tamente delimitadas. La línea blanca de Fraenkel, que representa la zona de cartilago bien calcificado, puede reconocerse claramente en forma de línea blanca irregular, pero engrosada en la metafisis. Los centros epifisarios de calcificación tienen también aspecto de vidrio esmerilado y están rodeados de un anillo blanco que corresponde a la línea blanca de la diáfisis. En este estado no es posible diagnosticar con certeza el escorbuto a base de la radiografía. Sin embargo, si por debajo de la línea blanca metafisaria aparece la zona de rarefacción, la radiografía es patognomónica del escorbuto. La zona de rarefacción es una rarefacción lineal ósea que discurre por debajo y paralelamente a la línea blanca. Con frecuencia no atraviesa la diáfisis en toda su anchura, sino que se observa únicamente en sus partes laterales en forma de un defecto triangular. Es inconstante la presencia de una especie de espón o prolongación lateral de la línea blanca. Puede sobrevenir un desprendimiento epifisario a lo largo de la línea de destrucción con desplazamiento lineal o compresión de la epifisis contra la diáfisis. Radiográficamente no se observan hemorragias subperiósticas en el escorbuto activo.



Sin embargo, durante la curación, el periostio desprendido se calcifica y da origen a un cuadro característico. El hueso afectado adopta una forma de halterio o de porra debido a que la hemorragia se produce en las extremidades del hueso y eleva al periostio a éste nivel que en la porción media de la diáfisis. Al progresar la curación la sombra hemorrágica se intensifica, pero disminuye su anchura, los anillos que rodean los centros epifisarios son más acentuados y la zona de destrucción desaparece pronto y es reemplazada por tejido calcificado.

Se ha dicho que la pérdida ósea alveolar es una consecuencia de la deficiencia de ácido ascórbico, pero epidemiológicos y químicos no identifican la deficiencia de la vitamina C con la frecuencia y gravedad de la movilidad dentaria.

El tejido gingival se caracteriza por una hiperplasia inflamatoria o gingivitis y el agrandamiento hemorrágico rojo-azulado de la encía, la hiperplasia puede ser tan grave que los tejidos gingivales recubren por completo los dientes. La gingivitis no es un hallazgo constante en ausencia de irritantes locales; no todos los pacientes con deficiencia de vitamina C obligatoriamente tienen gingivitis; luego entonces no se produce gingivitis en ausencia de irritantes locales. De aquí que haya una enfermedad parodontal preexistente. De éste modo la deficiencia de vitamina C condiciona a las encías a producir una exagerada respuesta ante un irritante local, empeorando el edema, el agrandamiento y la hemorragia. Puede producirse a continuación la grave destrucción del tejido periodontal y del periostio, dando origen al aflojamiento de los dientes. La intensidad puede disminuir al corregirse la deficiencia, pero habrá gingivitis en tanto haya irritantes locales. Generalmente a nivel de centrales superiores.

Histológicamente se observa hiperemia de los vasos capilares, con extravasación eritrocitaria.

El ligamento parodontal está alterado por la lisis del colágeno y presenta acumulación de líquidos.

Pueden presentarse pulpas hiperémicas, hemorrágicas o atrofi-

cas. La relación de la gingivitis grave con deficiencia aguda de vitamina C radica entre el nivel hemático de vitamina C y el progreso gingival, aunque algunos autores mantienen que no existe relación, lo que se debe a diferentes pruebas como es la intradérmica positiva: desaparición muy lenta del color azul al inyectar intradérmicamente 2,6-diclorofenol indofenol. Prueba del torniquete positiva: aparición de petequias en el antebrazo al aplicar presión en el brazo con un manguito. Prueba de sobrecarga positiva. La administración de una dosis alta de ácido ascórbico no va seguida de su eliminación urinaria, sino que es retenida en el cuerpo. Un indicador más efectivo o fidedigno del estado nutricional de los tejidos con respecto a la vitamina C es el nivel de vitamina C en la fracción leucocito-plaqueta (capa cremosa) de la sangre oxalada centrifugada. Un nivel de cero en ésta capa indica escorbuto latente, incluso en ausencia de signos clínicos deficitarios.

En los niños con escorbuto se produce una amino-aciduria generalizada inespecífica. Los niveles hemáticos de aminoácidos permanecen normales.

El dolor de las extremidades y el provocado por los movimientos han inducido con frecuencia el diagnóstico falso de artritis. La edad contribuye a diferenciar el escorbuto de la fiebre reumática, dado que ésta última es rara en niños menores de 2 años; en cambio, pueden presentar artritis supuradas u osteomielitis - los niños de corta edad y lactantes, y deben considerarse éstos procesos. La pseudoparálisis de la sífilis sobreviene de ordinario a una edad más temprana que el escorbuto.

Tratamiento: La administración de 90 a 120 grs diarios de zumo de naranja o tomate produce la curación de un modo rápido, pero es preferible el ácido ascórbico. La dosis oral que debe darse diariamente para el tratamiento adecuado es de 100 a 200 mg. ó más por vía oral o parenteral.

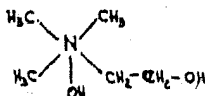
## CUARTA PARTE

Otras vitaminas:

## COLINA

La colina la necesita el cuerpo como fuente de radicales metílicos, utilizados para varios procesos sintéticos y también para desintoxicación de muchos compuestos tóxicos. La colina también es necesaria como precursora de la formación de acetilcolina.

La estructura química de la colina es la siguiente:



La deficiencia de colina también origina hígado graso, pero -conteniendo grandes cantidades de grasa neutra en lugar de colesterol. El hígado utiliza la colina para formar lecitina, y en esta forma se supone que se suprimen ácidos grasos de la grasa neutra del hígado. Para evitar el hígado graso cuando el órgano ya está lesionado, parece que se necesitan cantidades mayores que las normales de colina; así ocurre en la cirrosis del hígado, etc. En circunstancias normales es dudoso que exista una deficiencia de colina.

## INOSITOL

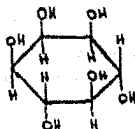
El inositol es necesario para que el hígado forme diversos ti

pos de cefelinas que pudieran explicar la importancia posible del inositol para suprimir grasa neutra del hígado, pero la grasa que se desarrolla en el hígado cuando hay falta de inositol - suele ser colesterol, no grasa neutra.

En los animales inferiores la falta de inositol puede producir crecimiento insuficiente, pérdida de pelo y desarrollo de hígado graso; siendo éste último efecto el que ha merecido mayor atención por los clínicos, pues se supone entonces que la deficiencia de inositol puede causar hígado graso en el hombre.

Parece, por otro lado, que la vitamina es un factor lipotrópico, aunque frecuentemente se utiliza en clínica para tratar el hígado graso, no se ha comprobado su eficacia. Está indicado en la esteatosis hepática.

Estructura química del inositol:



### C I T R I N A

La citrina (conocida también como vitamina P) participa en el mantenimiento de la fragilidad capilar. Se la utilizó terapéuticamente para el control de hemorragias en el tratamiento de discrecias sanguíneas. Algunos autores afirman que la fragilidad -- que con frecuencia está en pacientes con enfermedad periodontal podría tener, en parte, su origen en deficiencia de vitamina P. Ello se basa en el hallazgo de niveles sanguíneos normales de ácido ascórbico en pacientes que manifiestan una cantidad alta de petequias en la prueba de la fragilidad capilar. El uso de citrina en el tratamiento de enfermedad gingival se encuentra aún en estado experimental.

## Ac. P A R A A M I N O B E N Z O I C O

El ácido paraaminobenzóico es conocido desde hace mucho tiempo, constituye un factor de crecimiento de ciertos microorganismos; tiene una acción que le opone a la acción bacteriostática de las sulfamidas; además las bacterias son tanto más resistentes a las sulfamidas cuanto más aptas son para fabricar el ácido paraaminobenzóico.

## V I T A M I N A "F"

El propio concepto de vitamina F es muy discutido. Cuando se someten ratas a un régimen privado de grasas, pero que contenga, sin embargo, todas las otras vitaminas, se puede apreciar una -- interrupción del crecimiento, lesiones necróticas de la piel y síntomas digestivos. Cuando se añaden al régimen ácidos grasos -- no saturados: linoleico, linolénico y araquidónico, regresan estos trastornos. A estos ácidos es a los que se les ha dado el nombre de vitamina F; pero algunos rehúsan agruparlos dentro de las vitaminas, pues no responden a la definición exigida por -- Funck.

## B I B L I O G R A F I A

- 1).- THOMA PATOLOGIA ORAL  
Robert J. Gorlin  
Henry M. Goldman  
Editorial Salvat  
Primera edición 1973  
Reimpresión 1975  
Pag. 298, 308, 312, 444,  
667-676, 705-710.
  
- 2).- TRATADO DE FISILOGIA MEDICA  
Artur C. Gwyton  
Editorial interamericana.  
Cuarta edición (1971)  
Pag. 114, 662, 852, 901-917,  
980-988, 991, 1048.
  
- 3).- PERIODUNCIA DE ORBAN (teoría y práctica)  
Daniel A. Grant  
Irving B. Stern  
Frank G. Everett  
Editorial interamericana  
Cuarta edición (1975)  
Pag. 151-158.
  
- 4).- PERIODONTOLOGIA CLINICA (Glickman)  
Irving Glickman  
Editorial interamericana  
Cuarta edición  
Primera edición en español 1974  
Pag. 99, 100, 264, 266, 309,  
357-367, 370.

- 5).- FARMACOLOGIA MEDICA  
Andres Both (Espanol-Alberto Felch)  
Editorial interamericana  
Septima edici3n 1975  
Pag. 430, 431, 466-474.
- 6).- PRAXIS MEDICA V (cl3nica y terap3utica)  
Claude Bregon, Claude Blanch  
Marcel Ladeu, Andr3 Duriez  
Oliver-Albert Gotlib, Diego Gutierrez  
Andr3 Lacoste, Ricardo Mart3n.  
Oliver Marty, Louis Mersau  
Antonio Valtueña B., Oscar Valtueña B.  
Philippe Vasseur, Jean Vincent.  
Editions Techniques  
Editor: S.A. Praxis Medica.  
Pag. 1-8 (3-11-03; 5.740),  
1-8 (3-23-03; 5.745).
- 7).- TRATADO DE PEDIATRIA  
Waldo E. Nelson  
Victor C. Vaughan.  
R. James McKay  
Editorial salvat  
Sexta edici3n 1975  
Tomo I  
Pag. 169-191.
- 8).- BIOQUIMICA  
Jos3 Laguna  
Editorial Fournier S.A.  
Segunda edicion 1967  
Cuarta reimpresi3n 1970  
Pag. 263-265, 269, 343, 406, 439,  
547, 548, 550-559, 573-576,  
583-584, 581, 661.