

Nuevas aportaciones al estudio de la Vitamina P

FRANCISCO G. VALDECASAS

El factor vitamínico más recientemente introducido en la terapéutica, la vitamina P, suscitó desde su descubrimiento en 1936 (1) una intensa polémica (ZILVA (2), MOLL (3), LOTZE (4) que hoy parece totalmente resuelta a favor del importante papel que esta sustancia representa en la fisiología y de su eficacia terapéutica en multitud de afecciones patológicas que poseen un sustrato o un componente común: la alteración de los capilares sanguíneos.

Es opinión muy extendida, e incluso hecha pública en algún texto especializado, que el propio SZENT-GYORGYI se desdijo en un trabajo posterior de sus primitivas afirmaciones. Esto no es rigurosamente exacto. Dicho artículo, aparecido en el «Hoppe-Seyler'Zeitschr.», tomo 255, pág. 126, trata de los métodos de obtención de la citrina y en él nos dice que la modificación del escorbuto experimental por la vitamina P, que él y sus colaboradores habían demostrado, no era un fenómeno constante y que posteriormente no lo habían podido reproducir. «Hasta que se puedan explicar las causas de estas discrepancias, no tendrán fuerza demostrativa estos experimentos», nos dice con rigurosidad científica, «en cambio, añade, las observaciones clínicas se han confirmado», y a continuación entra de lleno en el tema del trabajo, o sea en la obtención de la citrina. La cuestión pendiente fué resuelta un año más tarde por ZACHO, al introducir por primera vez el examen de la

fragilidad capilar para analizar la acción biológica de la vitamina P en el experimento animal, encontrando que dicha fragilidad, muy aumentada en el cobaya escorbútico, no se beneficiaba más que en pequeña proporción por la vitamina C, mientras que la vitamina P poseía efecto decisivo. Más tarde nos volveremos a ocupar del método de succión empleado por ZACHO (5), y de su importancia para el diagnóstico. Por ahora nos basta el que de esta forma quedaron solucionadas las discrepancias vistas por SZENT-GYORGYI, y resuelto el problema de la actividad vitamínica de las flavonas, como así lo reconocieron RUZSNAK y BENKO (6), BICKNELL y PRESCOTT (7), SCARFOROUGH (8), etc.

Hay que aceptar, en consecuencia, de todas las comunicaciones científicas publicadas sobre el particular hasta la fecha, que la vitamina de la permeabilidad o vitamina P es un factor real, de transcendencia considerable en fisiología y terapéutica.

Mecanismo de acción de la vitamina P

Los hechos que motivaron el descubrimiento de la vitamina P se observaron en la clínica humana. SZENT-GYORGYI y RUSZNAK vieron que al utilizar en terapéutica el ácido ascórbico muy puro, o el sintético, dejaban de presentarse algunos de los resultados beneficiosos, que con los concentrados naturales eran evidentes. Con la máxima claridad se manifestaba esta carencia de acción en los síndromes derivados de la alteración de los capilares sanguíneos, sirviéndole ello para presumir su principal papel fisiológico y para la adjudicación del nombre con que desde entonces había de conocerse la vitamina que nos ocupa. Sin embargo, el nombre de «vitamina de la permeabilidad capilar» o más simplemente «vitamina de la permeabilidad», ha motivado y motiva aún en la actualidad, gran número de confusiones. Se piensa con relativa frecuencia que la acción de la vitamina «P» se limitaría estrictamente a mantener el valor normal de la permeabilidad de la pared de los capilares sanguíneos, sin influencia alguna sobre otras propiedades de los mismos. Más adelante hemos de insistir sobre este punto, el más confusamente expuesto en la literatura, por creerlo de extraordinario interés, pero mencionemos ahora, que, los primeros casos que motivaron el concepto de vita-

mina «P», son casos de púrpuras y diatesis hemorrágicas, en los que, a más de aumentada permeabilidad, había forzosamente de existir una fragilidad patológica de los capilares que condicionaba la aparición abundante de las petequias características de estas afecciones.

Así, pues, resulta evidente, que, desde las primeras observaciones, se manifiesta la vitamina «P» como un factor necesario para el capilar sanguíneo, cuya carencia le produce un estado patológico especial, que se manifiesta en formas distintas: aumento de la permeabilidad, disminución de la resistencia, alteración de su función, etc.

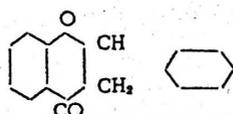
El estudio químico-biológico de los concentrados de vitamina C que manifestaban las propiedades anteriormente citadas, llevado a cabo por el propio SZENT-GYORGYI y su escuela, condujo pronto al descubrimiento de una sustancia cristalina, dotada de gran actividad biológica en el primer test experimental, que para el estudio de esta vitamina se adujo: el cobayo escorbútico. Desde entonces quedó demostrado (con las incidencias más arriba citadas) que el escorbuto experimental del conejillo de indias no era una avitaminosis simple, sino compuesta de la carencia de dos factores: la vitamina C bien conocida y la recientemente descubierta P. La sustancia cristalina obtenida fué bautizada, por su origen principalmente (frutos del género «Citrus»), pero también por el color de sus soluciones, con el nombre de «citrina». Con el sino característico que esta vitamina parece manifestar desde su descubrimiento, el nombre de citrina, adjudicado al primer producto cristalino con intensa actividad de vitamina P, ha sido motivo también de groseras confusiones. PUIG MUSET (9), en su reciente monografía sobre Vitamina P, cita una confusión bien típica de los errores a que ha conducido la citada designación de citrina. En 1943, el clínico inglés DAVIES (10), pone en duda la necesidad de vitamina P del ser humano, fundándose en el hecho de que en Inglaterra no hubiese aumentado el porcentaje de púrpuras durante la guerra actual en que tanto escaseaban las naranjas y limones. Veremos en seguida que, en esta época, estaba ya identificada la naturaleza química de la vitamina P con diversas sustancias del género «Flavona», bien conocidas en la Química orgánica desde hacía muchos años, tanto en su estructura como en su distribución abundante en la mayor parte de los vegetales, y no sólo en los

del género *Citrus*, hasta el punto de que, por su abundante distribución y por su estabilidad, es teóricamente imposible que exista una verdadera avitaminosis en el hombre, en el sentido estricto de la palabra (STEPP (11)), siendo los casos clínicos únicamente posibles como consecuencia de trastornos primitivos del enfermo, por absorción defectuosa, aumento de su consumo, etc., es decir, las llamadas hipovitaminosis condicionadas de SZENT-GYORGYI, o hipovitaminosis secundarias de STEP. La guerra, con la escasez de naranjas y limones, no debe, pues, ser causa de aumento del número de púrpuras, como así ha ocurrido en Inglaterra, donde la ingestión media de vitamina P (como en cualquier otro país) es suficiente para abastecer las necesidades fisiológicas, aun sin disponer de los citados frutos.

El producto químico «citrina» fué luego estudiado por BRUCKNER y SZENT-GYORGYI (12), quienes vieron que la hipotética sustancia pura resultaba ser la mezcla de tres sustancias, muy afines desde el punto de vista químico, una de ellas la hesperidina, bien conocida desde 1828, en que LEBRETÓN (1) la aisló de las naranjas verdes, y las otras también conocidas (eriodictiol y quercitrina), aunque no bien identificada la fórmula estructural de la primera por la imposibilidad de obtenerla cristalizada pura. Por lo tanto, el primer producto cristalizado, poseyendo gran actividad de vitamina P, resultaba ser una mezcla de tres sustancias conocidas, e incluso estudiadas biológicamente. Es natural que se planteara el problema de resolver, si sólo una de las sustancias era la portadora de la actividad biológica, o si dicha actividad era común a las tres y en este caso conocer las diferencias cuantitativas que pudieran existir. De acuerdo con la semejanza química, dos de las sustancias contenidas en la «citrina», mostraron poseer intensa actividad biológica, la hesperidina y el eriodictiol, mientras que a la quercitrina, el componente más escaso, no se le atribuyó al principio, actividad biológica, aunque más adelante se vió que también la poseía.

Además de la hesperidina y el eriodictiol, tienen actividad biológica de vitamina P otras sustancias químicas del mismo grupo flavona, incluso en mayor proporción que las dos primeras, como sucede con la epicatequina y sobre todo con una sustancia aun no definida químicamente que POLLARD ha obtenido de la grosella y que sobrepasa en un 1.000 % la activi-

dad de la citrina. Notamos, pues, que la actividad de vitamina P es una propiedad común a un grupo de sustancias muy afines desde el punto de vista químico y cuyo núcleo fundamental, la flavorona,



es conocido en química orgánica desde hace muchos años.

La acción biológica fundamental de la vitamina P se ejerce sobre los capilares, manifestándose su carencia, como ya dijimos, por la alteración de los mismos que se hacen más frágiles y permeables a las proteínas. Conviene ante todo que distingamos esta acción de la, en apariencia muy semejante, que desarrolla la vitamina C. Es indiscutible que entre vitamina C y P existen íntimas relaciones. En la naturaleza se hallan distribuidas de forma paralela y los síndromes de carencia tienen una cierta semejanza. Además poseen acciones mutuas que se complementan. Nosotros (14) hemos podido demostrar que la presencia de vitamina P en una solución de vitamina C, impide en gran proporción la oxidación de esta última por el oxígeno, a pesar de la enorme diferencia entre la capacidad reductora de ambas sustancias. En biología también se manifiestan acciones semejantes: por ej. es bien conocido el hecho de que la carencia de vitamina P desciende el umbral renal para la vitamina C, por lo que el organismo necesita mayores suministros de esta última que en circunstancias normales. Todo esto hace que las acciones de ambas sustancias se hallen estrechamente ligadas y que en la mayor parte de los casos clínicos de hipovitaminosis C, haya siempre un componente mayor o menor de hipovitaminosis P y viceversa. Sin embargo sería totalmente erróneo interpretar todas las acciones de la vitamina P, como secundarias a su influencia sobre el metabolismo de la vitamina C. Por el contrario posee acciones propias indiscutibles que vamos a analizar a continuación.

Las verdaderas acciones de la vitamina P y su modo de actuar en las púrpuras y otros síndromes capilares no se ha podido conocer con exactitud hasta que no se han desarrollado en forma adecuada las técnicas de estudio de la función capi-

lar. Estas técnicas tienen tres fundamentos diferentes: 1) La resistencia de la pared capilar al éstasis venoso. 2) La resistencia de la pared capilar a la disminución de presión externa y 3) La permeabilidad de la pared capilar a las proteínas. En apariencia, las dos primeras pruebas parecen tener el mismo sustrato, pues, desde el punto de vista mecánico, la resistencia de una pared a una diferencia de presión entre sus dos caras, ha de depender exclusivamente de la magnitud de esta diferencia y no de los valores absolutos de ambas presiones. Sin embargo esto que es verdad en mecánica no puede aplicarse a las dos pruebas que nos ocupan. El éstasis venoso, con la falta de circulación que produce, ha de dar lugar a alteraciones metabólicas importantes, que nunca están presentes en las pruebas de succión. Además, no conocemos en qué proporción el éstasis venoso es capaz de aumentar la presión intracapilar, ni cuáles son las reacciones orgánicas que se producen, todo lo cual hace que ambas pruebas deban ser consideradas como fundamentalmente distintas, lo que explica las diferencias entre los resultados obtenidos por los investigadores que han utilizado la una o la otra.

En efecto, GÖTHLIN (15) y colaboradores, que trabajaban con el método de éstasis venoso (compresión con un manguito de las venas del brazo para impedir el reflujo), han demostrado que ligeras hipovitaminosis C producen ya un aumento notable de la fragilidad de los capilares y por el contrario, RUSZNIK y colaboradores (16), que trabajaban con el método de succión (aplicación de una ventosa de determinado tamaño sobre la superficie del cuerpo, con riguroso control de la hipotensión producida) vieron que intensas avitaminosis C no alteraban la fragilidad capilar, medida por este método, estando sin embargo muy alterada en síndromes en absoluto distintos, como eran la diabetes, la parálisis progresiva y muchos casos de púrpura vascular, en todos los cuales la prueba de GÖTHLIN dió valores normales. De todo esto es forzoso deducir que las alteraciones capilares que miden uno y otro método son en esencia distintas y que la prueba de éstasis es apropiada para el diagnóstico de hipovitaminosis C, mientras que la prueba de succión se adapta más a las hipovitaminosis P. El conocimiento de estos hechos ha permitido desarrollar métodos experimentales de valoración de la vitamina P, utilizando el cobayo y haciendo la prueba de succión de ZACHO, que en ma-

nos de BACCHARACH, COATES y MIDDLETON (17), perfilado el procedimiento en todos sus detalles técnicos, ha llegado a dar resultados de una exactitud sorprendente, pudiéndose definir la «presión petequial crítica» y la unidad «GL», que sirven para el control exacto de la actividad biológica.

Tenemos, pues, el curioso fenómeno de que dos sustancias que influyen sobre la función de los capilares sanguíneos, lo hacen de forma tan distinta, que es posible por métodos de investigación adecuados llegar a conocer la carencia vitamínica a que es debido el trastorno. Téngase, sin embargo presente, que también se ha de deducir de lo que llevamos expuesto el hecho de que han de ser muy raras, como así ocurre en la realidad, las hipovitaminosis puras de una sola de estas vitaminas, siendo lo más frecuente las hipovitaminosis mixtas, en que ambos factores se hallan en defecto, hecho de notable trascendencia terapéutica.

Las pruebas que se fundan en el aumento de permeabilidad de las paredes de los capilares sanguíneos a las proteínas son de una especificidad indiscutible para el análisis de la carencia de vitamina P, de tal modo que si fuesen de fácil ejecución, adaptables a las condiciones generales de la clínica, deberían ser las preferidas. Ahora bien, las técnicas para ser exactas han de ser delicadísimas, como sucede en las utilizadas por LANDIS (18), el cual introduce una cánula finísima directamente en un capilar de la base ungueal, registrando presión interna y permeabilidad. Se comprende fácilmente que tan delicados procedimientos están fuera del alcance del laboratorio y por ello el propio LANDIS y otros han aconsejado técnicas más sencillas, pero también más inexactas. En la monografía de PUIG MUSET, ya citada, vienen explicadas con todo detalle dichas técnicas, cuyo fundamento reside en la medida del llamado «filtrado capilar», o sea la cantidad de plasma que se pierde a través de las capilares durante un cierto tiempo de éstasis relativo, provocado por la compresión de un manguito sobre las venas del brazo a 20 mm. de Hg. Tiene una trascendental importancia el hecho de que en circunstancias normales el filtrado capilar no contiene en absoluto proteínas, mientras que en toda hipovitaminosis P la presencia de proteínas es la regla, a más de hallarse dicho filtrado aumentado en cantidad. Por el contrario, en las formas clínicas de hipovitaminosis C no existe nunca este fenómeno, siendo el filtrado capilar en

cantidad y calidad por completo normal. Así, pues, disponemos actualmente de dos métodos para el diagnóstico de las alteraciones capilares por carencia de vitamina P; la investigación de la permeabilidad y el estudio de la fragilidad a la succión, mientras que la prueba de la fragilidad por éstasis sirve para el diagnóstico de las hipovitaminosis C (RUSZNAK).

El mecanismo de acción de la vitamina P, consiste, pues, en ser necesaria para la función capilar, de tal modo que su carencia origina una alteración de la misma, manifestada en la trasudación proteica y en la fragilidad. Esta alteración capilar puede dar lugar a fenómenos locales del órgano en que asienta, muy manifiesta, por ejem. en el riñón, donde la función del órgano está ligada a la función de los capilares. Las relaciones con la vitamina C son muy estrechas, porque ésta tiene, además de otras acciones, influjo sobre la función capilar y también por las influencias recíprocas que ambas vitaminas tienen entre sí. Pero las funciones de la vitamina P se hallan hoy día bien definidas, y son bien claros los síndromes de su carencia, tanto en la experimentación animal como en la patología humana.

Farmacología de la vitamina P

No siendo la vitamina P un compuesto químico preciso, sino que la actividad biológica de dicha vitamina la poseen varias sustancias del grupo de los flavonósidos, no conociéndose la sustancia genuina que realiza la función en el organismo animal, al hablar de farmacología de la vitamina P, nos hemos de referir forzosamente a la farmacología de los flavonósidos, las sustancias portadoras de la actividad biológica.

Es notable el hecho de que, a pesar de conocerse desde primeros del siglo pasado y de haberse estudiado con gran interés desde el punto de vista químico, pasaran desapercibidas para los biólogos hasta el año 1921. PUIG MUSET nos dice que en este año DEUSSEN investigó la posible acción floridcínica de otros glucósidos, y entre éstos a la hesperidina, sin resultado positivo. Después de esto, vuelven a quedar sumidos en el olvido hasta el año 1932 en que FAKUDA (19) descubre en ellos una interesante propiedad farmacológica: la acción diurética. Esta es la única cita, antes del trabajo de SZENT-GYORGYI de

1936, y los resultados que en ella se exponen han sido confirmados posteriormente por diversos autores. En general todos los flavonósidos poseen una acción diurética bastante manifiesta, sobre todo cuando el riñón no se encuentra en estado completamente normal. A sustancias de este tipo, el digitoflavonósido, atribuyen CLERC y PARIS (20) la acción diurética de la digital, y FOURMENT y ROQUES (21) encuentran compuestos semejantes en la escila. La acción diurética no se presenta inmediatamente, sino que tiene un período de latencia de hasta treinta minutos, pero luego dura varias horas. Todos los glucósidos flavónicos poseen esta propiedad en mayor o menor grado (Rutosido, Hesperidina, Eriodictina, etc.). Nosotros no podemos admitir, como se suele hacer, que este hallazgo farmacológico carezca en absoluto de conexión con su acción vitamínica fisiológica. La función renal está estrechamente ligada con la función de sus capilares glomerulares y es bien conocido en patología que las alteraciones más graves del riñón son consecuencia de la alteración funcional de sus glomerulos. Además, los dos síntomas fundamentales de la alteración renal, hemáties en orina y albuminuria, son las dos manifestaciones de la alteración capilar que produce la carencia de vitamina P: fragilidad y permeabilidad. No queremos con esto decir que toda la patología renal vaya a reducirse a un fenómeno avitaminósico, pero sí insistir en la importante parte, que en la función renal normal, ha de jugar la vitamina P y el perjuicio que puede originar, en toda alteración renal primitiva, las carencias, incluso relativas, de vitamina P. ¿Puede ser, por tanto, extraño que una sustancia que tanta influencia tiene sobre la fisiología del riñón actúe sobre la función de éste? Se me podrá decir que el efecto diurético no es necesariamente índice de aumento de función renal, pero esto no excluye que en el caso particular de las flavonas sí sea manifestación de mejoría funcional. Ya desde antiguo se conoce el efecto protector que sobre el riñón poseen muchos vegetales y frutos, que hoy podemos atribuir sin gran probabilidad de error a la presencia de compuestos flavónicos.

Otra interesante acción farmacológica es la desarrollada sobre el metabolismo. Dichas sustancias disminuyen el metabolismo basal, como han demostrado JENEY (22) y colaboradores, y tienen acción antagonista frente a las sustancias que tienden a aumentarlo (dinitrofenol). Esta curiosa acción que sólo

se manifiesta con dosis elevadas del producto, es la más aparentemente relacionada con las propiedades antioxiógeno de las flavonas, descubiertas por nosotros. En efecto, la acción protectora sobre la vitamina C, ya citada, sobre la adrenalina (LAVOLLAY (23) y sobre otras muchas sustancias, son sólo distintos aspectos de una propiedad básica: la acción antioxiógeno. Estas sustancias, sin poseer una acción reductora muy elevada, son capaces de impedir la acción del oxígeno molecular sobre otras, a veces intensísimamente reductoras, como es el caso del ácido ascórbico. Si esta propiedad es la causa fundamental de sus acciones fisiológicas, como ha sido propuesto por nosotros, lo dirán probablemente los experimentos que tenemos en curso. Está bien demostrado que el oxígeno a tensiones superiores a la normal es tóxico para los organismos, y que es muy probable que si a la tensión normal no resulta así, sea debido a factores de protección que existan en los tejidos y que pueden ser las flavonas u otros. Una reacción química exotérmica, una vez iniciada, tiende a aumentar progresivamente de velocidad. Si esto no ocurre en los fenómenos biológicos será por algo que lo impida y que hasta el día nos es absolutamente desconocido.

Para la importancia biológica general de la vitamina es interesante el hecho descubierto por LUDWIG (24) en 1938. La vitamina P según este autor es capaz de aumentar los procesos mitóticos de los huevos fecundados de erizo de mar, es decir, que habría de incluirse entre los factores de multiplicación, cada día más interesantes y de mayor trascendencia.

Las relaciones entre las flavonas y las proteínas son también en extremo interesantes. Estos cuerpos se combinan muy fácilmente entre sí, hasta el punto de que en la naturaleza siempre se encuentran los glicósidos flavónicos unidos a los cuerpos proteícos, como ha demostrado NEUWILLER en los vegetales y ROBEZNIKS en los animales. Cuando se añaden flavonas al suero se unen rápidamente a la albúmina (SCHUBERT). Además, algunos de estos cuerpos (epicatequina) dan por polimerización los taninos llamados catéquicos, utilizados en la industria para el curtido de las pieles. Todo esto ha sido relacionado por PUIG MUSET y le ha servido para emitir una curiosa teoría sobre la actividad de las flavonas en la permeabilidad de la pared capilar. Los compuestos flavónicos, o mejor los productos que resultasen en su metabolismo, actua-

rían «gelificando» las proteínas, especialmente las del cemento intercelular, comparando el efecto interno de la vitamina P al efecto externo que el terapeuta obtiene en las quemaduras al utilizar los taninos.

Señalemos por último que SZENT-GYORGYI ha asignado a estas sustancias un papel importante en el metabolismo celular de los vegetales, contribuyendo con el ácido ascórbico y la peroxidasa a la desintegración de la molécula de peróxido de hidrógeno, tan tóxico para los procesos biológicos.

Bibliografía

- (1) ARMENTANO, BENTSATH, BERES, RUSZNAK y SZENT-GYORGYI. Dsch. Med. Wschr, 1325, 1936.
- (2) ZILVA. — Nature, 588, 1937.
- (3) MOLL. — Klin. Wschr., 1653, 1937.
- (4) LOTZE. — Dtsch. Med. Wschr. 477, 1938.
- (5) ZACHO. — Acta Path. et Microbiol. Scand., 16, 144, 1939.
- (6) RUSZNAK y BENKO. — Science, 2, 25, 1941.
- (7) BICKNELL y PRESCOTT. — The vitamines in Medicine, 1942.
- (8) SCARBOROUGH. — Lancet, 644, 1940.
- (9) PUIG MUSET. — Monografías de Terapéutica General. Vitamina P, 1945.
- (10) DAVIS. — Lancet, 160, 1943.
- (11) STEPP. — Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 1944.
- (12) BRÜKNER y SZENT-GYORGYI. — Nature, 326, 1937.
- (13) LEBRETON. — J. Pharm. et Chem. 377, 1828.
- (14) VALDECASAS y PUIG MUSET. — Trabajos del Inst. Nac. Cien. Med., 725, 1944.
- (15) GÖTHLIN. — Klin. Wschr., 1469, 1932.
- (16) RUSZNAK. — Fortsch. der Ther., 1929, 1937-38.
- (17) BACHARACH, COATES y MIDDLETON. — Chem. and Ind., 61, 96, 1942.
- (18) LANDIS. — Physiol. Rev. XIV-1934.
- (19) FAKUDA. — Schmiedeberg's Arch., 138, 685, 1932.
- (20) CLERC y PARIS. — C. r. Soc. Biol., 133, 46, 1940.
- (21) FOURMENT y ROQUES. — Buil. Soc. Hist. Natur. N. Alger. 30, 98, 1939.
- (22) JENEY, ARI y BARANYAL. — Schmiedeberg's Arch., 191, 407, 1939.
- (23) LAVOLLAY. — Ann. Pharm. Francaises, 1, 39, 1943.
- (24) LUDWIG. — Schmiedeberg's Arch., 189, 243, 1938.