COMPLEJO B

Dr. A. VALLS CONFORTO

Académico C. de la Real de Medicina. Técnico del Laboratorio Municipal de Barcelona

CADA día nos damos más cuenta del papel que desempeña en nutrición, no ya un suficiente aporte de alimentos, sino la clase de éstos. El creciente aumento en el coste de la vida, una evidente desproporción con los ingresos, así como nuevos hábitos de vida absolutamente reñidos con la higiene, hacen que vaya en aumento la proporción de avitaminósicos.

Afortunadamente, la previsión social ha hecho poco posible la presentación de las grandes avitaminosis clásicas (beri-beri, escorbuto, pelagra), pero esta previsión no alcanza a las pequeñas avitaminosis cada vez más frecuentes, pues es considerable la masa de población que no puede satisfacer por completo sus necesidades, en todos los países.

De los grandes grupos vitamínicos A, B, C y D, es el B el que mayormente llama nuestra atención, por ser aquel que por su complejidad, también más variados cuadros, quizás mejores bosquejos clínicos presenta.

Concretándonos a este grupo, podemos clasificar de factores de deficiencia B:

- 1.º Alimentaciones deficientes o impropias:
 - a) Anorexia, vómitos, curso de infecciones.
 - b) Restricciones terapéuticas, psicosis, miseria.
 - c) Defectos culinarios.
- 2.º Deficiencias de utilización o de absorción.
 - a) Hipermotilidad gastroentérica, ictericia por obstrucción, diarreas, etc., neoplasias, cirrosis.
- 3.º Excreción aumentada.
 - a) Lactancia, parentesis.
- 4.º Destrucción:
 - a) Alcalinos, sulfamidas, arsenicales, sulfurosos, alcohol.
- 5.º Aumento de las necesidades:
 - a) Fiebre, embarazo.
 - b) Trastornos metabólicos de tiroides, diabetes.
 - c) Dieta hidrocarbonada excesiva, hipervitaminosis monodirigidas.

El tallo original de la Vitamina B se ha convertido en un arbusto frondoso. Las nomenclaturas variadas, las comunicaciones con frecuencia prematuras, han hecho un poco embrollado este asunto. Quizás las dificultades de aislamiento y de valoración han sido en parte causa de este confucionismo, y no ha sido menor agente causal el desmedido afán de lucro de empresas comerciales que frecuentemente han deformado comunicaciones científicas ya silenciando hechos, ya suponiendo firmes meras suposiciones. Así ha podido darse el caso de que factores del grupo que tenían sólo representación farmacológica en interesantes desórdenes de animales inferiores, hayan sido transportados como sucedidos en la clínica humana sin previo control.

Este pequeño tallo de la vitamina B₁, de la que después vinieron todas las letras del alfabeto con más o menos guarismos, fué hallado en la cutícula del arroz y había de venir la era de la hepatoterapia para que la similitud de síndromes tratables hiciera emprender un fructífero estudio de ambas fuentes terapéuticas.

La conveniencia de administrar extractos hepáticos por vía parenteral y la frecuencia de reacciones desagradables anafilácticas, llevó a la purificación y concentración de los extractos hepáticos, y aunque no hay un verdadero testimonio de actividad, se constató que síndromes de carencia desarrollados en los animales

y que no eran dependientes de la anemia, se curaban unas veces y otras no, según se nubiera purificado más o menos el producto. Se trata de una verdadera investigación en carrera de obstáculos, en que los fracasos son los que hacen avanzar a grandes saltos.

El considerable avance de las industrias de fermentación a fines de la primera guerra mundial, y más en la segunda, hace fijar la atención en que en el mundo de los microbios también se dan carencias vitamínicas, con la sorpresa, más tarde, de que hay bacterias capaces de sintetizarlas. Esto tan lógico tardó años en ser puesto a la luz. ¿Cómo no había de ser así, si la principal fuente de complejo B es la levadura de cerveza, y esta levadura sólo crece en óptimas condiciones si se le aportan jugos que pudiéramos llamar vivos? Sólo cuando la gran industria se transformó del rutinarismo a la industria científicamente dirigida, fué posible el amplio estudio de estas cuestiones. La guerra económica, los nacionalismos exacerbados, han hecho progresar más la ciencia en pocos años, que una benedictina y pacífica labor de decenios.

La complejidad del grupo B hizo en un principio difícil el examen biológico. Era muy difícil desproveer a un régimen alimenticio de una substancia del grupo conservando las demás; por el contrario, estas dificultades fueron las que pusieron en evidencia nuevos factores, ya que los diversos medios de destrucción usados obraban más o menos selectivamente sobre algunos de los componentes del grupo B. Estas técnicas son a veces tan delicadas, que en manos de diferentes experimentadores han dado distintos resultados por haber dejado de consignar su autor un detalle al parecer en aquel momento sin importancia. De aquí que los esfuerzos se dirigieron a elaborar métodos químicos de dosificación. Éstos, de momento, se revelaron como superiores, puesto que quedaba descartada la variable biología del animal de experimentación, pero métodos que eran inestimables para la dosificación de vitaminas puras perdían mucho al tratar de dosificar vitaminas en los productos naturales. Basta repasar cualquier tabla de riquezas vitamínicas de alimentos para observar profundas diferencias, y es que se trata de métodos complejos en que no juegan ya factores químicos puros, sino fenómenos físico-químicos sujetos a variaciones difíciles de establecer.

Las técnicas colorimétricas, espectrofotométricas y de fluorescencia han ido descartando a las demás. Y las técnicas de cromatografía, ya sencilla, ya por fluorescencia, así como la formación de compuestos de adición más fácilmente demostrables, han hecho avanzar muchísimo en el conocimiento de estas substancias.

Sin embargo, el fraccionamiento creciente del grupo B ha llevado al conocimiento de substancias que sólo existen en el orden de las milésimas de miligramo y aún menos por centímetro cúbico. Cantidades o no dosificables por los métodos antedichos por falta de sensibilidad o porque las purificaciones a que debe someterse el material las hacen perder en el transcurso de las manipulaciones.

Se ha vuelto a la dosificación biológica, pero usando gérmenes y hongos en vez de perros, ratas y palomos. Aquí, la técnica biológica se ha ayudado de la técnica cromatográfica, con la cual se puede enriquecer un substrato que será luego añadido al medio de cultivo.

El manejo de estas cantidades infinitamente pequeñas requiere el empleo de substancias purísimas.

Esto sólo podía conseguirse gracias al desarrollo de la industria química al permitir la obtención de substancias prácticamente puras.

Todos recordamos un tiempo en que los productos eran «comercial», «puro» y «purísimo para análisis». Eran un alarde de la química, pero... han transcurrido pocos años y éstos son «productos impuros», ya que ha variado la técnica analítica. El reactivo es ahora el microbio, y lo que medimos es no ya sólo si en un determinado medio se reproduce o no, sino a qué velocidad lo hace y qué subproductos da en él.

Los requisitos de trabajo son tan grandes que, por ejemplo, la tan utilizada mezcla crómica para limpiar los objetos de cristal, no puede utilizarse, pues aun después de un largo lavado quedan vestigios de sales de cromo que paralizan las fermentaciones. Hay que recurrir a mezclas de ácido nítrico y sulfúrico para trabajar con seguridad.

Con el aparato de Warburg, puede determinarse la B₁ con una sensibilidad de una milésima de miligramo por centímetro cúbico, si se emplea como germen reactivo la levadura de cerveza. Si se emplea el hongo *Phicomices* puede llegarse

a la vigésima de gamma. La máxima sensibilidad por medios colorimétricos es de 5 gammas por c. c. Con este fino método puede determinarse el contenido de tiamina en el suero sanguíneo. Nosotros, no disponiendo del aparato original, hemos usado un aparato que describimos: Consiste en un matracito unido por una goma a un tubo graduado unido a su vez a un recipiente lleno de agua salada de altura variable. Los gases producidos en la fermentación son recogidos y medidos en la campana. Se dispone de una serie de estos dispositivos con los que se trabaja simultáneamente a igualdad de presión, temperatura y agitación. Las determinaciones se hacen por lo menos en doble y cada una de ellas comporta: una prueba en blanco, esto es, levadura y medio a fermentar, otro en que hay levadura medio a fermentar y una gamma de tiamina, otro con dos gammas de tiamina, otro con el producto problema, otro con el problema tratado por gas sulfuroso para destruir su contenido en vitamina B₁, otro con esta misma preparación después de haber eliminado el sulfuroso y añadido en cambio una gamma de B₁.

Todos estos patrones son necesarios, pues no es sólo la B₁ la capaz de activar la levadura, si que también otras sustancias del complejo. De este modo, por comparación de resultados obtenidos se puede determinar el contenido en tiamina con suficiente exactitud.

Para la determinación biológica de la lactoflavina puede usarse el *B. casei*. Personalmente he usado el *B. láctico* y el búlgaro del Yoghourt. La vitamina B₂ es imprescindible para el crecimiento de estos gérmenes, pero lo curioso es que ellos, a su vez, son capaces de formarla, tanto, que antes de la era de síntesis, se aprovechó esta propiedad, y aun hoy en día grandes industrias americanas de fermentación usan este procedimiento aprovechando algunas razas de bacterias y hongos que son capaces de producir hasta 0,2 mg. de lactoflavina por centímetro cúbico de cultivo, lo que como subproducto es altamente remunerador.

La técnica de determinación generalmente seguida, consiste en cultivar el germen en medios sintéticos a los que se añade cantidades progresivas de lactoflavina. Otras series se preparan con medio sintético al que se añade el producto a investigar. Lo que aquí se determina, en vez de los gases formados como en el caso de la tiamina, son los ácidos producidos a expensas de los hidrocarbonados del medio.

Personalmente, he usado el suero de leche al que se suprimió la lactoflavina por alcalinización y exposición a la luz solar. Para el ácido nicotínico se suele dar preferencia a los métodos químicos, que aquí son muy sensibles, pero también pueden usarse los biológicos observando las diferencias de crecimiento de algunos gérmenes como el proteus.

Para el ácido pantoténico puede usarse el *S. cerevisiae* y se mide nefelométricamente su crecimiento. Se usa un medio formado por peptona purificada de su pantoténico con sosa concentrada, cistina, acetato sódico, asparaguina, glucosa, lactoflavina y un extracto de levadura, especialmente preparado para que esté eliminado su pantoténico y conserve en cambio los demás factores de crecimiento.

Los tubos de control llevan de 1 a una milésima de gamma de pantoténico, lo que da idea de la enorme sensibilidad de la prueba.

Después de 24 horas de cultivo se hace el examen, ya con un nefelómetro, ya a simple vista, pues las diferencias son bien marcadas.

El ácido fólico, hoy tan a la moda, se titula con el *B. casei* (por ello se le llama también factor casei), germen también utilizable en la titulación del pantoténico. Con este producto no tenemos experiencia personal, por lo que no damos detalles prácticos.

Pasamos a enumerar algunas de las propiedades y aplicaciones menos conocidas de cada una de las vitaminas del grupo B.

TIAMINA. — Al igual que otras vitaminas del grupo, puede ser sintetizada por bacterias intestinales. El tratamiento con sulfamidas, especialmente las poco solubles, puede llevar a una avitaminosis, no sólo cuando estos tratamientos son sostenidos largo tiempo, sino que también cuando son cortos, pero la reimplantación bacteriana intestinal no es la adecuada (disbacteriosis).

Estos gérmenes necesitan para su buena colonización en intestino un aporte inicial de vitaminas, y ello explica los espectaculares éxitos que con la terapéutica vitamínica se obtienen en algunos casos de constipaciones rebeldes.

Durante el embarazo hay un mayor consumo de B₁. Ello puede llevar a una

avitaminosis larvada, cuyas manifestaciones suelen ser calambres y parestesias.

En la eclampsia se halla una baja de aneurina en sangre, según WRIGTH. Nosotros no creemos, como él cree, que la deficiencia vitamínica sea la causa de la eclampsia, sino una consecuencia, ya que es sabido que las intensas y repetidas contracciones musculares aumentan el consumo de vitamina B₁. A nuestro entender, la hipovitaminosis B₁ de la eclampsia puede compararse a la de esfuerzo.

LACTOFLAVINA. — Además de la queilosis nasolabial, creemos puede añadirse algunos eritemas y fisuras perianales. En pacientes indigentes lo hemos observado repetidamente, y lógicamente por la suciedad, aumenta la posibilidad de lesiones regionales. Ahora bien, como en todas las avitaminosis, las larvadas no son patrimonio de indigentes sino de todas las clases sociales. La B₂ conducida especialmente por la leche y sus derivados, es por esta causa una de las vitaminas más fácilmente excluidas en algunos regímenes dietéticos.

La mayor experiencia colectiva es la de un campo de concentración inglés de norte de Africa, que contenía 10.000 hombres, con un porcentaje de afectos del 16,93 por 100.

El conocimiento de las deficiencias en B₂ está en pleno desarrollo.

Siendo un eslabón entre el sistema deshidrogenasa y el citocromo es posible que el endotelio capilar sea el primero en sufrir en la carencia, por la anoxia producida. Sobreveniría entonces una disergia capilar, con pérdida de tono (dilatación y riego sanguíneo más lento), con el consiguiente trastorno metabólico de los tejidos subyacentes. Por tanto, cuanto más actividad y riqueza capilar tenga el tejido, más notara esta falta.

Precisamente en estos casos, la administración de grandes dosis de ácido nicotínico es contraproducente por la vasodilatación a que da lugar.

Buen número de leucorreas y pruritos vulvares, van condicionadas a una deficiencia en lactoflavina. Los trabajos de nuestra colaboradora doctora Cecilia Marín, iniciados en 1934 acerca del metabolismo del B. de Doderlein, fueron seguidos durante la guerra civil española en gran número de mujeres detenidas, que sufrían carencias marcadísimas. La ingestión de leche de buena calidad mejoraba rápidamente los síndromes enunciados.

El B. de Doderlein, habitual en la vagina durante el período de la vida en que el ovario funciona, desaparece tanto si le falta lactoflavina, como si falta foliculina, ya que ésta gobierna el depósito de glucógeno en las células vaginales, que luego él consumirá, proporcionando ácidos orgánicos (láctico) que darán la acidez vaginal propia de la mujer en estado de salud. La hipoacidez favorece el desarrollo de gérmenes productores de leucorrea fétida.

ÁCIDO NICOTÍNICO: Las más recientes adquisiciones son: 1.º su acción impeditiva sobre el crecimiento del bacilo fusiforme y espirilos en las lesiones experimentales lo que viene a comprobar hechos clínicos de observación.

2.º La acción sobre la coordinación muscular. En pruebas efectuadas en la aviación militar inglesa, en carreras de obstáculos, lanzamiento de pesos sobre un blanco, etc., se fueron eliminando todos los demás factores del grupo B, quedando el ácido nicotínico como un neto factor de coordinación.

B₂ o PIROXIDINA: Se ha recomendado su administración en los parquinsonianos, en los vómitos de las embarazadas, en la agranulocitosis. Tiene una neta influencia en queilosis parecidas a las de la B₂, pero precisamente en el punto de unión entre la mucosa labial y la zona cutánea.

Algunas casas productoras de Estados Unidos, han preconizado su uso en la epilepsia, alegando que con su empleo desaparecen los accidentes comiciales. Este es uno de tantos ejemplos de poca seriedad a que ya hemos hecho alusión.

Este síndrome epileptoide, sólo se ha observado en ratas, pero los servicios de propaganda tuvieron buen cuidado de silenciar este extremo.

ÁCIDO PANTOTÉNICO: Factor del agrisamiento del pelo de rata. No se ha comprobado su acción en la raza blanca, pero sí en negros afectos de formas de avitaminosis parecidas a la pelagra; en ellos el pelo toma un color ceniza y está quebradizo. Con todo, una importante casa, lo ha lanzado ya como producto casi de tocador, en Norteamérica.

En algunas glositis y queilosis resistentes a la B₂ y B₆ ha dado buen resultado.

Interviene como factor de maduración y liberación de los granulocitos, lo que ha sido especialmente estudiado por la escuela de Patología del profesor Díaz Rubio.

La BIOTINA, su hallazgo vino anunciado como la vitamina de la vida. Ha quedado reducida a uno de tantos factores. Su deficiencia se obtiene especialmente sometiendo a los animales a una dieta que contiene por lo menos el 30 por 100 de clara de huevo desecada. Ésta contiene una substancia (avidina) capaz de unirse a la biotina y bloquearla. En los animales carenciados, se observa descamación furfurácea y piel color ceniza.

El bacilo coli es capaz de sintetizarla en el intestino.

Su determinación biológica puede hacerse viendo el impulso dado a cultivos de levadura con métodos similares a los que hemos descrito.

La técnica es tan fina, que permite dosificarla en biopsias de animales carenciados.

ÁCIDO PARAAMINOBENZOICO. — Es un factor anticancie. Es conocido su antagonismo frente a las sulfamidas y su sinergismo con los antibióticos de hongos. Tiene una acción frenadora del tiroides.

A dosis altas es utilizado en el tratamiento de algunas enfermedades por virus como la de Tsusugamushi, pero tiene sus peligros y debe vigilarse que la dosis de 6 gr. a 10 grs. día no haga aumentar el contenido hemático más allá de los 60 mg. por 100. Su dosificación es igual que las sulfamidas en sangre.

Su más reciente aplicación es para elevar el dintel de eliminación de los salicilatos, obteniéndose tasas más altas en sangre con menos ingestión. Sin embargo las posibilidades de agranulocitosis no lo hacen muy manejable.

INOSITOL. — Erupciones descamativas, pruritosas cedieron con su administración. Sería uno de los factores de lactación.

Su más interesante aplicación, si se confirman los trabajos de Gross sería en el tratamiento del psoriasis. Se basa en la mejoría de pacientes tratados con vegetales ricos en fosfátidos, a los que va unido el inositol. Con todo debe admitirse con reservas dada la frecuencia de recidivas en esta afección.

ÁCIDO FÓLICO. — Con las xantopterinas y leucopterinas, forma uno de los principios antianémicos. El número de comunicaciones exclusivamente yankees es grande y más desde que se ha logrado su síntesis. Dosis de 10 miligramos diarios darían cuenta en una semana de fuertes anemias.

Con todo, ya hay una comunicación muy concienzuda que expone la mayor frecuencia de síndromes nerviosos de anemia perniciosa, agravados o presentados «prematuramente» en tratados con ácido fólico.

No tenemos experiencia personal sobre ello, pero es posible que como con los demás factores del grupo B, la administración de fuertes dosis de un factor desequilibre a los demás.

DE TODO ESTE ENSAYO DEDUCIMOS: La conveniencia de administrar un complejo B en todos los casos en que se administre una de las vitaminas aisladas. Aunque parezca un poco infantil, diré que, «cuando en la Naturaleza se hallan juntas por algo será» y pues en ello estamos, demos un vistazo somero a la obtención del complejo vitamínico B. Éste puede obtenerse de la levadura o del hígado y según nuestra experiencia personal, los mejores resultados se obtienen con la mezcla de ambos extractos.

La obtención es (a grandes rasgos) muy sencilla, pero si se quiere obtener un complejo muy activo, es preciso tomar una gran cantidad de precauciones.

La levadura fresca, tal como sale de las cubas de fermentación, es una masa viscosa que contiene un 95 por 100 de líquido, es pasada por una centrifuga de cesta parecida a las de secar ropa, donde se escurre gran parte del líquido quedando sólo un 50 por 100 de humedad. De aquí es pasada a la prensa hidráulica a unas 20-25 atmósferas, quedando convertida en cubos con una humedad del 25 por 100. Estos cubos son desmenuzados y recubiertos de agua destilada hasta formar una papilla espesa. Esta papilla es adicionada de antisépticos volátiles, como cloroformo, acetato de etilo, etc., y llevada a la estufa a 37°. En este momento se

vigila el pH de la mezcla y con fosfatos, o cal hidratada se regula según los resultados que se desean obtener. Es sabido que la levadura contiene fermentos, que cuando las células mueren se ponen más fácilmente en libertad. Estos fermentos proteolíticos, sacarolíticos y lipolíticos tienen actuación a distintos grados de acidez y alcalinidad, por ello bajo constante agitación se va regulando la masa. Al cabo de un tiempo variable, se ha producido la autólisis, resultando un líquido espeso y de agradable olor, que contiene los principios activos además de los restos celulares de la levadura. Vuelve a centrifugarse o a pasarse por filtros prensa. El líquido es puesto ligeramente ácido y se eleva la temperatura para eliminar ciertos albuminoides residuales. Vuelve a filtrarse y se concentra al vacío y baja temperatura. Durante este proceso, debe irse neutralizando el líquido, pues al permanecer constante el ácido y evaporarse agua se alcanzaría puntos de acidez que perjudicarían la estabilidad del producto. Queda finalmente una pasta espesa, pegajosa, de agradable olor y sabor que es el complejo B crudo.

LA OBTENCIÓN A PARTIR DEL HÍGADO ES ASÍ: Los hígados recién obtenidos son molidos finísimamente y la papilla adicionada de agua ligeramente ácida se deja macerar a baja temperatura. Luego se eleva ésta, lo más bruscamente posible, mediante inyección de vapor recalentado, con objeto de coagular los albuminoides. Se centrifuga en cesta, y luego pasa el líquido por filtros prensa, después de lo cual es evaporado al vacío y baja temperatura como hemos descrito anteriormente. Así se obtiene el extracto de hígado crudo.

Ambas sustancias son activas por vía bucal, pero no pueden ser inyectadas, pues contienen sustancias pirogénicas, histaminoides, sales, etc., y entonces deben someterse a purificación.

Estas purificaciones, a grandes rasgos, consisten en la precipitación por alcohol, acetona, éter, etc. El alcohol hasta cierta concentración, precipita sustancias a las que actualmente se cree inactivas, así nos desembrazamos de gran cantidad de ellas. Esta precipitación debe hacerse en frío. Si se añade más alcohol, vuelven a precipitar otras sustancias, pero éstas son ya activas, así como el líquido sobrenadante. Tenemos, pues, un precipitado que, resuelto en agua, es de nuevo precipitado con alcohol, y así otras veces. Esta fracción es la que se usa como antianémico por inyección. Lógicamente con estas precipitaciones que deben hacerse a distintos pH, distintas temperaturas, empleo de otros solventes, absorciones en carbón activo con o sin elución del absorbido, dialisis, etc., etc., se van obteniendo fracciones cada vez más puras, unas más ricas en B1, otras en B'', etc.

Es muy interesante hacer notar, y para el clínico tiene especial importancia, que muchas de estas sustancias son muy resistentes en estado crudo, es decir, mientras no han sido purificadas o concentradas, pero en cambio, ya puras sufren considerables pérdidas de actividad en corto plazo de tiempo. Además, sustancias que en mezcla tienen una buena solubilidad, no la tienen puras.

Permítanme que haga hincapié en que hay muchas especialidades cuyo contenido vitamínico sólo se halla en la etiqueta. Muchas fórmulas son incapaces de resistir medio año, y este lapso de tiempo entre fabricación y venta, es frecuente.

Sería muy conveniente, que si el Instituto Técnico de Comprobación, no estuviera tan recargado de trabajo, se efectuaran exámenes periódicos de especialidades recogidas en las farmacias, y se retirara el permiso de venta a los que estuvieran en falta.

Así se ha hecho recientemente en Suiza, no escapando a la sanción prestigiosas firmas.

Otro punto de interés, es que algunos conservadores y vehículos cuya fórmula no se consigna en la etiqueta, pueden resultar a la larga o tóxicos o de efectos farmacológicos inesperados.

Así sucede con la tiourea, tan usada como antioxidante de algunas vitaminas hidrosolubles y con la hidroquinona en las liposolubles.

Ante estos hechos, ante los problemas clínicos que levanta la administración de productos altamente purificados, creo que debería hacerse más uso de complejo vitamínico B, ya en pasta ya en jarabes muy concentrados, lo que además redundaría en provecho económico por su menor costo de producción.