Actualidad

VITAMINA B12

Por el Dr. OSCAR PEREZ CERDA

Hospital Luis Calvo Mackenna.

La vitamina B12 es un principio antipernicioso del hígado descubierto por Shorb en 1947, quien comunicó el hallazgo de dos factores esenciales para el crecimiento del *Lactobacillus lactis Dornier*, uno de los cuales (LLD factor) estaba presente en los refinados de extractos de hígado en una relación paralela con la unidad de potencia de los extractos usados en el tratamiento de la anemia perniciosa. En 1948, Rickes, en USA, y Smith, en Inglaterra, logran aislar este compuesto del hígado, al cual se le denominó vitamina B12.

Una sustancia como la vitamina B12 ha sido recientemente aislada de los cultivos de *Streptomyces griseus*. Los cristales obtenidos por este nuevo procedimiento, tienen propiedades físicas y químicas muy similares a la vitamina B12 cristalizada del hígado y estas dos sustancias tienen el mismo poder de crecimiento para el *Lactobacillus lactis Dornier*. La naturaleza química y estructura de esta nueva vitamina no es totalmente conocida. Rickes dice que se trata de "cobalt coordination complex", con seis grupos alrededor del átomo de cobalto. Lester Smith ha demostrado que contiene un 4 % de cobalto y su peso molecular es alrededor de 1,500 más o menos. Además, estos investigadores comunican que el compuesto tiene nitrógeno y fósforo. En el hígado se encuentra en pe-

queñas cantidades. Una tonelada de hígado fresco da alrededor de 250 mg de vitamina.

La vitamina B12 es activa en dosis mínimas, pero solamente en anemias caracterizadas por cambios megaloblásticos en la médula ósea: anemia perniciosa, anemia megaloblástica nutritiva y sprue. Algunos casos de anemia macrocítica en la infancia probablemente se benefician con la terapéutica con vitamina B12. Desgraciadamente, hasta el momento no han aparecido comunicaciones refiriéndose al valor que esta vitamina pueda tener en estos casos.

En anemias perniciosas en recaída, dosis mínimas de vitamina son activas. Dada por vía parenteral unos pocos microgramos son suficientes para producir una respuesta reticulocitaria y llevar a la médula del megaloblasto a la eritropoyesis normoblástica.

El primer ensayo clínico con la vitamina B12 lo realizó West en 3 pacientes con anemia perniciosa, obteniendo con dosis únicas de 3, 6 y 150 microgramos una respuesta hematológica positiva.

Bethell obtiene éxito en el tratamiento de 4 pacientes de anemia perniciosa con vitamina B12 en dosis de 1 microgramo diario intramuscular por períodos de 10 a 20 semanas y con tratamientos subsiguientes a intervalos variables de

hasta 25 días. Las dosis las ajustó al equivalente de 1 microgramo diario. Los 4 pacientes tuvieron valores hematológicos normales después de 6 a 8 semanas de tratamiento. Con el tratamiento hubo mejoría de las parestesias y disminución de la ataxia presentes en 3 enfermos. La glositis que también estaba presente en 3 pacientes, desapareció rápidamente.

Recientemente este mismo autor y colaboradores han demostrado que una dosis diaria de 5 microgramos oral de vitamina B12, combinada con 1,5 g de un extracto de intestino de cerdo, tiene un efecto terapéutico enérgico, indicado por un aumento de los reticulocitos, glóbulos rojos y hemoglobina.

Cyrus ha obtenido resultados favorables en el tratamiento de la anemia perniciosa con dosis, al igual que Bethell, de 1 microgramo intramuscular diario. Expresa que es un tratamiento completo para la anemia perniciosa, o sea, tiene efectos favorables sobre la anemia, sobre las lesiones de las mucosas y manifestaciones neurológicas. Dice que una terapéutica efectiva es una dosis de 7 microgramos por semana.

Hall da a conocer el resultado del tratamiento con vitamina B12 de 11 pacientes con anemia perniciosa en recaída. Antes del tratamiento el recuento eritrocítico de 8 de estos pacientes en estudio era menor de 2.000,000 por mm^3 y en los otros 3 era entre 2.500,000 y 3.000,000 por mm^3 . Después de la administración de la vitamina B12, el máximo reticulocitario osciló entre 7,2 a 39 % en el grupo de casos en que el recuento inicial era menor de 2.000,000, y 2,1 a 9,7 % en los que estaban entre 2.500,000 y 3.000,000. La respuesta reticulocitaria se presentó en todos entre el 4º y 7º días después de iniciada la terapia. Una respuesta deficiente se obtuvo en un caso. En 2 pacientes, 1 microgramo intramuscular diario produjo una respuesta hematopoyética máxima. Excelentes respuestas, en los que se les administró 25 microgramos una vez a la semana. Una respuesta satisfactoria en un caso con 5 mi-

crogramos durante 5 días y después 5 microgramos 3 veces a la semana. Dice Hall que la dosis de mantenimiento de sus pacientes aun no la ha establecido. Los mielogramas mostraron que la regeneración eritrocítica desde el megaloblasto al normoblasto puede ocurrir entre 48 y 72 horas cuando se emplean dosis relativamente grandes.

Concluye que pequeñas dosis son efectivas y que la administración parenteral, aproximadamente de 1 microgramo, equivale a 1 USP unit de extracto de hígado o mucosa gástrica.

Refiriéndose a las manifestaciones clínicas y neurológicas, dice que los síntomas gastrointestinales, incluyendo el dolor y el ardor de la lengua y boca, mejoran rápidamente. Después de un tiempo, la regeneración de las papilas linguales es completa. Concomitantemente con la mejoría de la anemia se observa un gradual aumento de la fuerza y de la agilidad mental, aumento del apetito y del peso. En lo que se refiere a los trastornos neurológicos dice que los casos con degeneración subaguda de los cordones espinales y neuritis periférica necesitan grandes dosis de vitamina B12 parenteral. En estos casos suministra 10 microgramos intramuscular diario o día por medio por 3 a 6 meses y después dosis de mantenimiento de 10 a 20 microgramos cada semana. Agrega que la degeneración subaguda de los cordones espinales es reversible si un tratamiento intenso se instituye temprano antes que los cilindros ejes hayan sido destruido.

En otras comunicaciones, Hall confirma lo que dice Castle, que la respuesta hematopoyética no es influida por la administración oral ni de vitamina B12 ni de jugo gástrico a pacientes con anemia perniciosa en recaída, pero sí se produce cuando una mezcla de estas dos sustancias se da por vía oral diaria a estos pacientes. Esto hace pensar que la vitamina B12 y el factor extrínseco de Castle son la misma sustancia, y que el factor intrínseco, presente en el jugo gástrico, favorecería la absorción del factor extrínseco, o sea, la vitamina B12.

La vitamina B12 fracasó cuando se administró por vía oral en dosis de 25 a 35 microgramos semanales, pero cuando se dió con filtrados pulverizados de jugo gástrico se obtuvo respuesta hematopoyética. Hall dice que este jugo gástrico debe contener el factor intrínseco. La mínima cantidad diaria que se requiere junto a 5 microgramos de vitamina B12 oral es entre 25 y 100 cc.

Spies y colaboradores estudian el comportamiento de 2 grupos de pacientes con anemia macrocítica frente a la vitamina B12. Un primer grupo de 21 pacientes: 4 con anemia macrocítica nutritiva, 1 sprue no tropical, 11 con sprue tropical y 5 con anemia perniciosa. Un segundo grupo estaba compuesto por 14 pacientes con anemia perniciosa, que tenían una degeneración subaguda combinada. Por los resultados obtenidos dicen que la vitamina B12, por unidad de peso, es la substancia antianémica más efectiva que se conoce. Produce una respuesta hematológica en las personas con anemia perniciosa, anemia macrocítica nutritiva y sprue tropical. Además, agregan que es la única substancia pura químicamente conocida como efectiva para aliviar las lesiones degenerativas subagudas del sistema nervioso en las personas con anemia perniciosa. En lo que se refiere a dosificación han obtenido respuestas con 4 microgramos y fracasos con 10 microgramos, pero han obtenido respuestas en todos los casos cuando estas dosis se administran durante algún tiempo. Dicen que el promedio de los pacientes respondieron en forma máxima a 100 microgramos y la mayor parte respondieron con un mínimo de 8 a 10 microgramos.

Day, al igual que Bethell, refiriéndose al resultado del tratamiento de la anemia macrocítica del embarazo, con vitamina B12 revelan que es un fracaso y ambos concluyen que el responsable de este tipo de anemia es una deficiencia del ácido pteroylglutámico.

Erf describe el resultado del tratamiento de 3 casos de anemia perniciosa en recaída, una con vitamina B12, derivada

del hígado y 2 con vitamina B12, derivada del *Streptomyces griseus*. El caso tratado con la vitamina derivada del hígado fué con 50 microgramos en 2 dosis de 25 microgramos en días sucesivos. Los otros pacientes tratados con la vitamina derivada del *Streptomyces griseus*, recibió uno (que no tenía complicación neurológica) 32 microgramos, y el otro, que tenía una severa degeneración subaguda de la médula, 2 dosis de 32 microgramos. En todos los pacientes se obtuvo éxito, apreciándose en el último paciente una mejoría definitiva neurológica.

Concha, Etcheverry y Guzmán presentan 13 enfermos con anemia perniciosa tratados con vitamina B12 cristalina y un caso adicional tratado con un concentrado de vitamina B12 obtenido del *Streptomyces griseus*. Confirman el buen efecto hematopoyético de la vitamina B12 y el buen efecto concomitante sobre las manifestaciones digestivas y nerviosas de la anemia perniciosa. Sugieren que la dosis inicial para el tratamiento de ataque sería poco más de 3 microgramos diarios durante las 4 primeras semanas y de 2 microgramos hasta la normalización del cuadro sanguíneo. Dicen que la dosis de mantenimiento, aunque no está exactamente determinada, no debe ser inferior a un microgramo diario.

Resumen.

La vitamina B12, obtenida del hígado y también de los cultivos de *Streptomyces griseus*, se ha demostrado como un tratamiento de elección para la anemia perniciosa en dosis mínimas. Todo hace pensar que el factor extrínseco de Castle y la vitamina B12 son una misma substancia. En general, los autores están de acuerdo que una dosis de 1 microgramo diario intramuscular es suficiente para obtener éxito en el tratamiento. En los casos en que haya compromiso nervioso se requieren dosis más energéticas. También se ha demostrado eficaz frente a la anemia macrocítica nutritiva y el sprue. Fracasa en la anemia macrocítica

del embarazo. En lo que se refiere a las anemias de tipo macrocítico en la infancia, nada se puede decir, pues, en la literatura no hay publicaciones todavía que se refieran a este aspecto.

En lo que respecta a la acción de la vitamina B12 por vía oral, solamente si se mezcla con jugo gástrico, es efectiva.

Respecto a la tolerancia se puede decir que es excelente, ya que ninguna de las publicaciones aparecidas hasta ahora mencionan síntomas de intolerancia con las dosis que los autores han usado.

Ofrece esta vitamina una gran perspectiva en el tratamiento de ciertos tipos de anemia, más aún cuando se puede obtener de los cultivos del *Streptomyces griseus*, lo que hace que su producción sea en mayor escala y por lo mismo mucho más barato su costo.

Bibliografía.

- SHORR. — J. Biol. Chem. 169: 455, 1947.
 SPIES. — J. A. M. A. 618, 1948.
 WEST, R. — Science 107: 398, 1948.
 BETHELL. — J. Lab. Clin. Med. 33: 1477, 1948.
 CYRUS. — J. A. M. A. 970, 1949.
 HALL. — Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 23: 584, 1949.
 HALL. — Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 23: 591, 1949.
 HALL. — Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 24: 99, 1949.
 SPIES. — Blood 4: 819, 1949.
 SPIES. — J. A. M. A. 19: 521, 1949.
 JONES. — Blood 4: 827, 1949.
 LEADING. — Lancet 256: 151, 1949.
 DAY. — Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 4: 149, 1949.
 HALL. — J. A. M. A. Vol. 141, Sept. 24, 1949.
 RICKES. — Science 107: 396, 1948.
 ERF. — Blood 4: 845, 1949.
 SMITH. — Nature 162: 144, 1948.
 CONCHA. — Rev. Médica de Chile, Dic. de 1949.