

Interrelación entre vitaminas y hormonas.

Acción protectora de la vitamina C sobre la adrenalina *

Por el Dr. Ramón PEREZ CIRERA,
académico de número.

(Colaboración del Dr. Roberto Clever L.) **

Los progresos habidos en estos últimos años en el hallazgo de la estructura química de vitaminas, hormonas y fermentos, y la obtención de muchos de estos compuestos de un modo sintético, han hecho que los conocimientos sobre su función lleguen a términos insospechados.

Son grandes los conocimientos que se tienen de la relación de ciertas hormonas entre sí, encontrándose hoy día que esta interrelación tiene lugar también entre ciertas vitaminas, así como también existe una relación funcional de ciertas vitaminas y las hormonas.

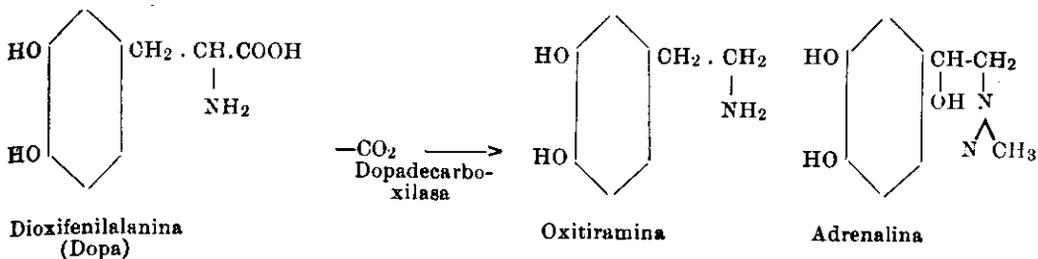
Debido a la gran cantidad de literatura que existe sobre la vitamina C y la adrenalina y su posible interrelación, y siendo muchas veces contradictoria, nos ha parecido interesante abordar este problema.

Desde el punto de vista químico la adrenalina es una amino-etanol-pirocatequina, con un C asimétrico donde va engarzado el alcohol secundario. Este fenol bivalente sometido a la acción del cloruro de acetilo se transforma en cloroacetilpirocatequina, que por acción de la metilamina da lugar a la forma cetónica, la adrenalona. Si se somete la adrenalona a la acción reductora de la amalgama de aluminio se obtiene la adrenalina racémica, siendo esta forma la más activa.

Si bien no sabemos exactamente como se forma la adrenalina en el organismo, sí podemos admitir después de los recientes trabajos de Holtz en 1942 (1), que su origen es un aminoácido, la dióxifenilalanina o "dopa", el cual por la acción de una dopadecarboxilasa se transforma en oxitiramina, cuerpo muy cercano ya a la adrenalina en su estructura química:

* Trabajo reglamentario de turno, leído en la sesión del 16 de marzo de 1946.

** Laboratorio de Farmacología Experimental de la Escuela Nacional de Medicina.



En tanto la "dopa" es un aminoácido farmacológicamente inactivo, al pasar a oxitiramina se logra ya una amina con acción presora. Así resulta que la dopadecarboxilasa es un fermento de gran importancia para la formación biológica de la adrenalina, habiendo sido encontrada esta enzima por Holtz (1) en diversos órganos (riñón, hígado, páncreas, etc.), de animales capaces de formación de adrenalina (cuyo, conejo, perro, gato, hombre). Puede explicarse por esto que la excitación de los nervios adrenérgicos pueda liberar adrenalina naciente o la simpatina de Cannon.

Malafaya (2) encuentra que la adrenalina se destruye con facilidad en presencia de múltiples sustancias. Hoy día se va sabiendo con más precisión que los cuerpos resultantes de la disgregación adrenalínica al intervenir como reductores son a su vez útiles en muchos procesos metabólicos. Al destruirse la constitución adrenalínica por una aminoxidasa se transforma en gran parte dando lugar a un cuerpo de color rojo, el adenocromo, de estructura quinónica, aislado por Green y Richer en 1937 (3).

Blaschko, Richer y Schlossman (4) dicen que esta adrenalinooxidasa se encuentra especialmente en el hígado, riñón e intestino de varios mamíferos, y falta en el músculo y en el bazo. Los extractos ricos en adrenalinooxidasa también oxidan varias sustancias que poseen el grupo $=\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{H}$. Ya hemos dicho que esta oxidasa, al actuar sobre la adrenalina, produce un cuerpo coloreado, y el sistema citocromo-citocromooxidasa y catecoloxidasa da lugar a adenocromo (N-metil-2-3-dihidro-3-hidroxiindol-5-6 quinona). La adrenalina también se oxida por varios derivados hemínicos. Los tejidos contienen inhibidores de la autointoxicación.

El mecanismo de la acción biológica de la vitamina C no se

conoce, pero sí se está en posesión de muchos datos que dan una idea sobre el modo de actuar del ácido ascórbico en el organismo. En primer término nos encontramos con el sistema Redox capaz de aceptar el O_2 en presencia por ejemplo del oxígeno atmosférico, convirtiéndose en "dehidroascórbico", y aceptando H en presencia de otras sustancias, por ejemplo la glutatona para pasar de nuevo a ácido L-ascórbico. En la oxidación del ácido ascórbico, intervienen en sentido acelerador una porción de catalizadores metálicos y fermentos oxidantes, aquellos en los organismos animales y éstos en las plantas. Los catalizadores metálicos son a este respecto las sales de cobre y de hierro.

Que la vitamina C interviene activamente en los procesos oxidativos del organismo, lo demuestra el hecho de que en sujetos escorbúticos o hipoavitaminósicos se manifiesta en seguida un menor consumo de O_2 ya señalado por Euler y Klussman, y confirmado después por una serie de investigadores (5). La vitamina C activa muchas reacciones fermentativas en el organismo: La acción de la catepsina (6) (fermento proteolítico endocelular), sobre la gelatina (7), la acción de la arginasa, fermento que escinde la arginina para convertirla en urea y ornitina (8) etc. Si bien la vitamina C es capaz de acelerar reacciones fermentivas del tipo de las descritas, también puede actuar como fermento o sustituto de tales reacciones fermentativas.

Los trabajos de Harrer y King (9) sobre la actividad enzimática en los tejidos de los animales escorbúticos, muestran una disminución de la actividad de la esterasa hepática durante el desarrollo de esta deficiencia. King (10) se inclina a creer que el ácido ascórbico en los tejidos animales actúa como un agente regulador y protector, posiblemente ejerciendo un efecto sobre otros transportadores de H más efectivos, y otros sistemas enzimáticos importantes, más bien que funcionando el mismo como un transportador de H mayor.

El hallazgo de altas cantidades de Vitamina C en la médula suprarrenal y en la corteza, y su supuesta relación con los procesos de óxido-reducción en los testigos, ha sugerido que esta vitamina desempeña un papel importante en el metabolismo de las

suprarrenales. En este sentido se supone que la vitamina C tiende a estabilizar la hormona medular (adrenalina).

Las conexiones funcionales del ácido ascórbico con las suprarrenales no se desarrollan solamente a través de la secreción adrenalínica; sino que tocan muy de lleno toda la fisiología de las corticoesteronas y el metabolismo de los pigmentos orgánicos. Existen una porción de datos químicos y biológicos que atestiguan la importancia del ácido ascórbico en la formación o no formación de los pigmentos melánicos. De primera intención puede llamarse la atención sobre el acúmulo de la vitamina C en la prehipófisis y parece que todavía más en el lóbulo medio o intermediario hipofisario, donde como se sabe existe la liberación de la hormona melanogénica de la hipófisis.

A la cadena biológica "hipófisis, vitamina A, elementos adrenales, sistema simpático, retina" hay que agregar indudablemente el ácido ascórbico como fundamental, ya que en condiciones normales regula la formación anormal o exagerada. Lo mismo que se deposita en la hipófisis se sabe hoy que lo hace en bastante escala en la epidermis, como pudo demostrar Giraud (1935) (11).

Si los enfermos de Addison presentan una pigmentación característica es probablemente porque son insuficientes en ácido ascórbico, y porque ambos factores, los hormonales (adrenalina y corticoesteronas) y el vitamínico (ácido ascórbico), se complementan y necesitan mutuamente para sus funciones. Así puede explicarse que una falta de vitamina rebaja las funciones suprarrenales (astenia, fatiga), y una disminución de la potencialidad suprarrenal como en el Addison, causa una hipofunción ascórbica. La formación melanógena es desde luego inhibida por la vitamina C, como se ha visto en experiencias *in vitro* como *in vivo*. En el laboratorio puede demostrarse que la dioxifenilalanina o dopa que, sin la presencia del ácido ascórbico se transforma en un pigmento melánico por la acción de un fermento, la dopasa, cuando se hace actuar la cantidad suficiente de vitamina C ese pigmento no se produce (Szent-Gyorgy). El ácido 1-ascórbico impide pues la reacción de la dopa. *In vivo* también puede demostrarse esta acción antipigmentaria: basta someter a un insuficiente suprarrenal con pigmentaciones a fuertes dosis de vitamina C y observar en la mayoría de los casos un aclaramiento de las pigmentaciones.

La acción de la vitamina C sobre distintos órganos y aparatos ha sido estudiada entre otros por nosotros (12), y la acción de la adrenalina en relación con la vitamina C ha sido estudiada especialmente por Kreitmair (13), el cual encuentra una potencialización de la misma por la asociación del ácido ascórbico, suponiendo que este hecho pueda explicarse, no por un refuerzo directo de la acción de la adrenalina, sino porque tarde más en destruirse porque resulte algún tanto protegida por la vitamina C, cosa supuesta también por Szent-Gyorgy (14).

En contraposición a estos trabajos están los de Deutch y Schlapp (15), los cuales experimentando en cuyos, encuentran que no existe un cambio apreciable en el contenido en ácido ascórbico en las suprarrenales en la inanición cuando los animales se alimentan con vegetales verdes, sacando la conclusión de que no existe una relación abierta fisiológica entre el ácido ascórbico y la adrenalina.

Parte experimental

Basándonos en los trabajos anteriormente citados, nuestras experiencias se han dirigido a aclarar la supuesta acción protectora del ácido ascórbico sobre la adrenalina. Esta acción protectora ha sido estudiada por Bacq (16) con otras sustancias, como el pirogalol y el catecol, a las que denomina antioxígenos.

En nuestro trabajo hemos hecho las siguientes experiencias tanto in vitro como in vivo.

1a.—Acción del ácido ascórbico sobre la adrenalina impidiendo su oxidación.—Hemos citado anteriormente, y es una cosa bien sabida, que la adrenalina es fácilmente oxidable. Expuesta al aire una solución de adrenalina con un Ph vecino al punto neutro, da nacimiento a compuestos oxidados que lo colorean en rojo; es el adenocromo.

En nuestras experiencias producimos la oxidación de una manera standard por la acción de una oxidasa extraída de la papa. Esta oxidasa es una cromooxidasa, llamada también fenolasa o fenoxidasa. Son fermentos que producen la oxidación de muchos fenoles, tales como el catecol, pirogalol, hidroquinona, tirosina,

etc. Dentro de las cromooxidasas, la oxidasa de la papa, según Graubard, es una catecoloxidasa. Esta oxidasa de la papa la obtenemos por trituración y maceración de la misma en suero fisiológico, centrifugación; y en el líquido sobrenadante se precipita la oxidasa por el alcohol. Después se solubiliza en suero fisiológico con Ph de 6,4.

Si colocamos en un tubo de ensayo una solución de adrenalina y la oxidasa, inmediatamente toma un color rosa por la formación de adenocromo. Si colocamos una solución de adrenalina, la oxidasa y vitamina C, la solución permanece incolora, no se forma adenocromo.

La vitamina C usada, fué unas veces el Cevalin de Lilly y otras ácido L-ascórbico cristalizado de la casa Hoffman La Roche, haciendo la solución de vitamina C en una solución de fosfato monobásico quedando a un Ph de 7.0. La adrenalina empleada fué una solución al 1 por mil de la casa Lilly.

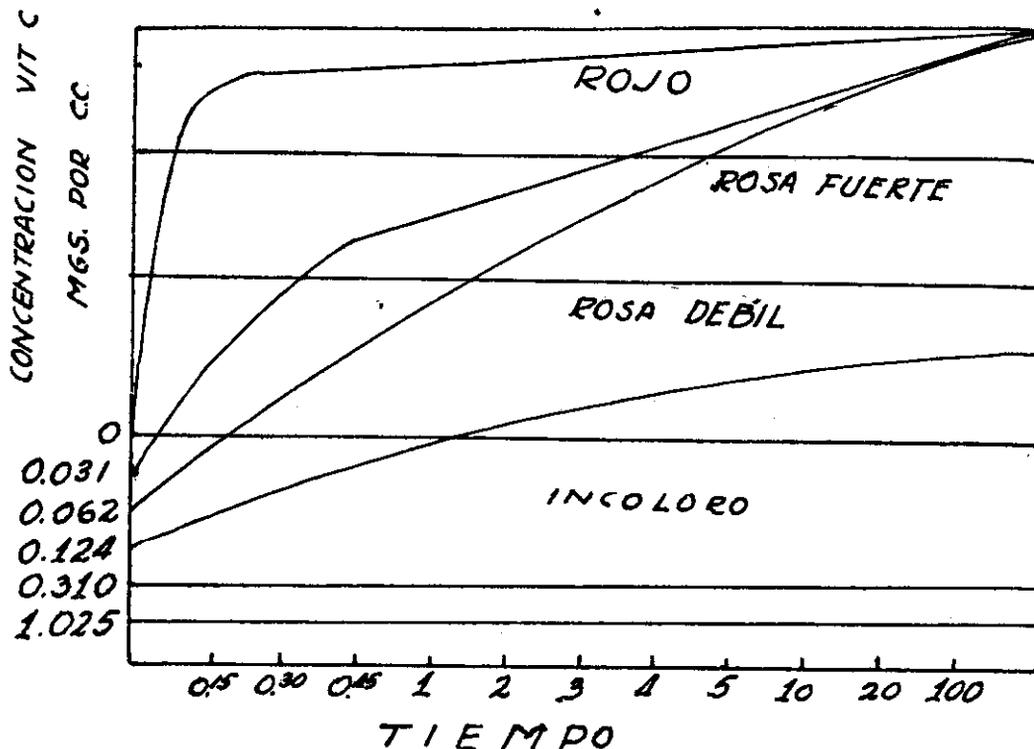
Se colocan las soluciones de la manera siguiente:

Tubos	Suero fisiológico	Oxidasa	Vitamina C.	Adrenalina	Color
I	15 c.c.	—	—	0.25 mgs.	Incoloro
II	15 c.c.	1 c.c.	—	0.25 mgs.	Rojo
III	15 c.c.	1 c.c.	40 mgs.	0.25 mgs.	Incoloro

Los tubos estuvieron en la estufa a 38 grados C.

Como puede verse, en el tubo III la presencia de la vitamina C impide la oxidación de la adrenalina y, por lo tanto, la aparición de adenocromo.

Se hicieron otras experiencias tratando de ver la cantidad mínima de vitamina C que impide la oxidación de una cantidad constante de adrenalina, encontrando los siguientes resultados:

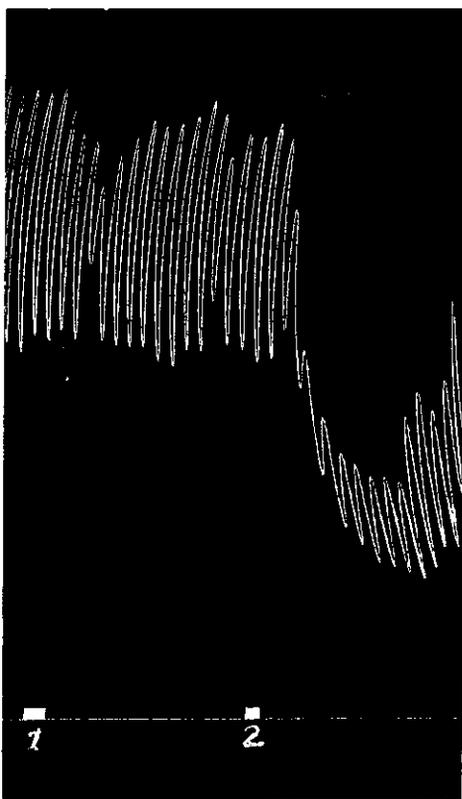


Con objeto de aclarar si efectivamente la vitamina C protege a la adrenalina de la oxidación frente a las oxidasas, o si se forma un compuesto de adrenalina y vitamina C que no da lugar a adrenocromo, hemos hecho experiencias sobre presión arterial e intestino aislado, ensayando el efecto de la adrenalina junto con vitamina C.

Las experiencias sobre intestino aislado se hicieron con trozos de intestino de conejo, según la técnica de Bagnus. Como puede verse en la gráfica I, la adición al baño de intestino de adrenalina (15 gamas en 100 c.c. de líquido de Tyrode) junto con catecoloxidasa, con la cual la hemos dejado en contacto durante 55 minutos y se observa la presencia de adrenocromo, no tiene ninguna acción sobre el intestino.

La adición de la misma cantidad de adrenalina que ha estado en las mismas condiciones que anteriormente (con catecoloxidasa)

pero en presencia de 0,059 mgs. de vitamina C por c.c. da lugar a una fuerte inhibición de los movimientos intestinales.



GRAFICA I

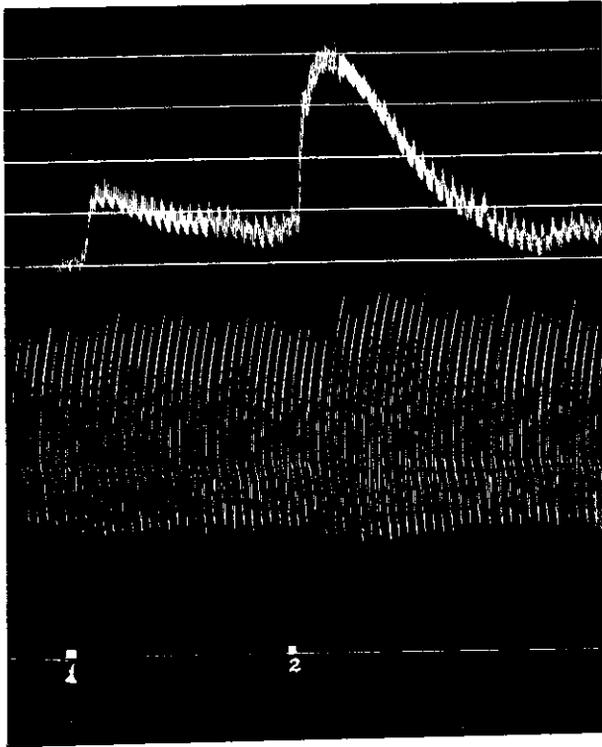
Intestino aislado de conejo
técnica de Magnus.

- 1.—Adición de 15 gamas de adrenalina oxidada con catecoloxidasa.
- 2.—Adición de 15 gamas de adrenalina con catecoloxidasa y vit. C.

Estas experiencias demuestran que la vitamina C impide la oxidación de la adrenalina aun en presencia de oxidasas específicas, no formándose compuestos distintos, puesto que la acción farma-

cológica de la adrenalina sobre el intestino y sobre la presión arterial se conservan íntegramente.

Las experiencias sobre presión arterial se hicieron sobre gato anestesiado con nembutal. La inyección intravenosa de 30 gamas en



GRAFICA II

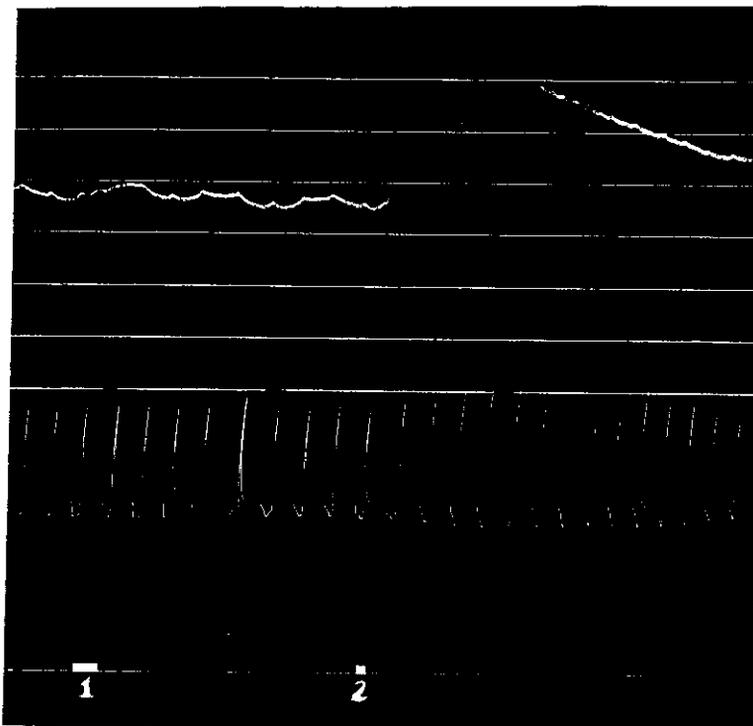
Presión arterial de gato anestesiado con nembutal.

- 1.—Inyección intravenosa de 30 gamas de adrenalina oxidada con catecoloxidasa.
- 2.—Inyección de 30 gamas de adrenalina con catecoloxidasa y en presencia de 0.059 mgs. de vit. C por c.c.

1 c.c. de adrenalina que ha estado en contacto con la oxidasa en las mismas condiciones que anteriormente, unas veces tiene una ligera acción hipertensora y otras se presenta una acción franca-

mente hipotensora, acción demostrada en la adrenalina oxidada por Bacq y Heerman (17).

La inyección intravenosa de 30 gamas de adrenalina que ha estado en contacto con la misma cantidad de oxidasa pero en presencia de vitamina C (0,059 mgs. por c.c.) produce una elevación franca de la presión arterial.



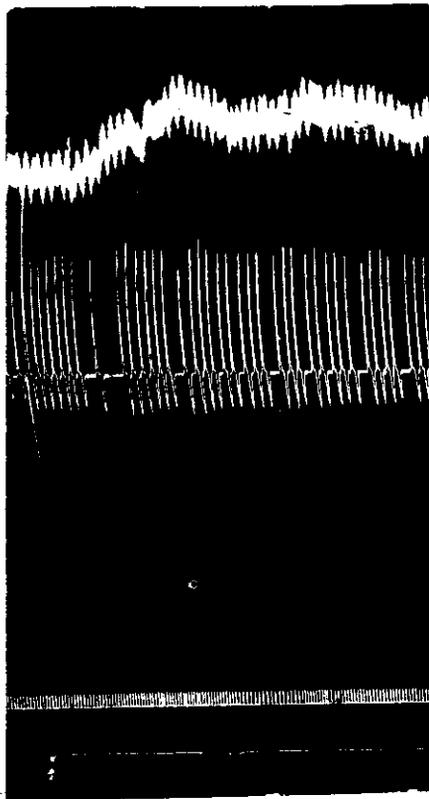
GRAFICA III

Presión arterial de gato anestesiado con nembutal.

- 1.—Inyección de 30 gamas de adrenalina después de haber estado 792 horas en contacto con catecoloxidasa.
- 2.—Inyección intravenosa de 30 gamas de adrenalina en iguales condiciones que en la anterior, sólo que en presencia de vitamina C.

Esta acción protectora que ejerce la vitamina C sobre la adrenalina se conserva durante mucho tiempo. Hemos ensayado preparados comerciales inyectable de adrenalina (Parke Davis,

Lilly etc.), dejados en contacto del aire y la temperatura ambiente durante 792 horas, y estos mismos preparados de adrenalina junto con vitamina C dejados en las mismas condiciones durante el mis-



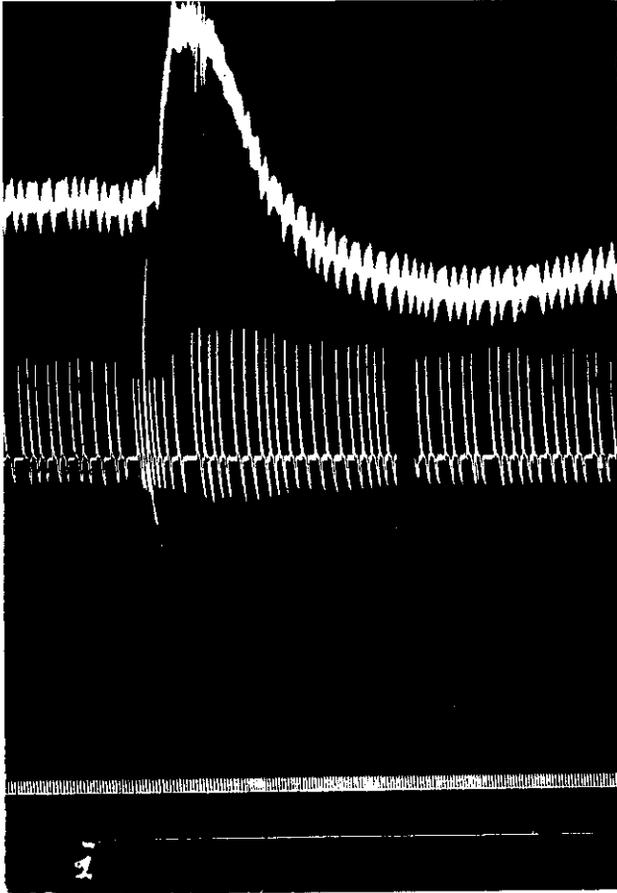
GRAFICA IV

Presión arterial de gato anestesiado con nembutal.

1.—Inyección de 50 mgs. (p/K) de vitamina C por vía intravenosa.

mo período de tiempo, observando que los primeros han perdido su acción sobre el intestino y presión arterial, y en cambio se ha conservado en los segundos.

II.—Acción de la Adrenalina sobre la presión arterial, previa administración de vitamina C.



GRAFICA V (a)

Presión arterial de gato anestesiado con nembutal.

1.—Acción normal de la inyección de 15 gamas de adrenalina por vía intravenosa.

Kreitmair (13) en 1934 y Shimomura (18) en 1938, ya habían observado que en determinadas condiciones al ácido ascórbico au-

mentaba el efecto de la adrenalina sobre la presión arterial, suponiendo que más que a un efecto directo se debía a una acción



GRAFICA V (b).

Presión arterial de gato anestesiado con nembutal.

I.—Inyección de 15 de adrenalina después de haber inyectado 50 mgs. de vit. C. por kilo de peso.

protectora que ejerciera el ácido ascórbico sobre la adrenalina. Freire (17), en 1941, encuentra que la inyección intravenosa de

adrenalina en el cuy en condiciones de avitaminosis C, no tiene efecto sobre la presión sanguínea si no va acompañada de la administración simultánea de ácido ascórbico. En cambio, otros investigadores como Daoud (20) y Deutsch y Schlapp (15), niegan que exista una relación íntima entre la adrenalina y el ácido ascórbico.

En nuestras experiencias sobre presión arterial hechas en gato anestesiado con nembutal, encontramos que la inyección intravenosa de 50 mgs. por Kg. de peso de ácido ascórbico produce una ligera elevación de la presión arterial.

Si cuando la curva de presión vuelve a su nivel normal inyectamos 10 gamas de adrenalina, se produce una elevación de la presión, siendo el descenso mucho más lento que el observado en las gráficas clásicas de adrenalina.

Este descenso lento de la presión parece ser debido a una acción protectora que ejerciera el ácido ascórbico sobre la adrenalina (que podemos suponer por nuestras experiencias *in vitro*), haciendo que esta actúe durante un período más largo de tiempo.

Conclusiones

1.—La adrenalina se oxida rápidamente en presencia de la catecoloxidasa.

2.—La vitamina C protege a la adrenalina de la oxidación por la catecoloxidasa.

3.—Esta protección dura más de 800 horas con 5 mgs. en 15 c.c.

4.—La acción hipertensora de la adrenalina es prolongada por la administración previa de vitamina C.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Holtz.—Ergog. Physiol. 44:230, 1941. Arch. f. Exp. Pat. and Pharm. 1992, 145. 1942.
- 2.—Malafaya. A.—Lab. Farmacol. Ofic. Graf. Rua da Oliveira. 1938.
- 3.—Green y Richter.—Bioch. J. 31:2022. 1937 y 97. 265. 1939.
- 4.—Blaschko, Richter y Schlossman.—Bioch. J. 31, 2, 187. 1937 y J. Physiol, 89, 68. 1937.
- 5.—Soderstrom y Tornblom.—Skan. Arch. f. Physiol 66. 67. 1933.

- 6.—Karrer. P. y Zehender.—F. Helv. Chem. Acta. 16 701 1933,
- 7.—Edlbacher. S. y Lenthard. Fr. Klin. Wochschr. 12. 1843, 1933
- 8.—Martinson E. E. y Nikolsky V. V.—Biochimia (U.R.S.R.) 3. 778. 1938.
(Nutrition Abstr. & Rev. 8.392. 1939).
- 9.—Harre C. J. y King C. C.—Jour. Biol. Chem. 138. 111. 1941.
- 10.—King G. G.—Cold Spring Harbor Symposia Biol. 7. 137. 1939.
- 11.—Giraud A.—Bull. Soc. Franc. Derm. et Syphil. 3. 1935.
- 12.—Pérez Cirera. R. y Ricaldi Gamboa A.—Arch. Lat. Am. Card. y Hemat.
VIII. 193. 1938.
- 13.—Kreitmair. H.—Arch. Exp. Path. Pharma. 176. 326. 1934.
- 14.—Szent-Gyorgy.—Bioch. J. 22. 1387. 1928.
- 15.—Deutch W. J. y Schlapp W. J.—Physiol. 83. 478. 1934.
- 16.—Bacq Z. M.—Arch. Inter. Physiol. XLIV. 17. 1936.
- 17.—Bacq Z. M.—Arch. Inter. Physiol. XLVI.—417. 1938.
- 18.—Shimamura M.—Folia. Pharm. Japan. 25. 200. 1938. (Chem. Abs. 32. 6700.
1938).
- 19.—Freire S. A. O.—Hospital. 18. 467. 1940. (Chem. Abst. 35. 6290. 1941).
- 20.—Dauod K. M. y Ayyadi M. A.—Bioch. J. 32. 1424. 1938.