

SOBRE EL EMPLEO EN EL PSORIASIS DE UNA SUBSTANCIA LIPOTRÓPICA (MESO-INOSITOL)

Dres. J. MERCADAL PEYRÍ, PUIG MUSSET, E. UMBERT
y J. PIÑOL AGUADÉ

Concepto de lipotropía

ESTE concepto se empezó a plantear por BEST y sus colaboradores, de la escuela de Toronto (Canadá), a raíz de los estudios sobre la acumulación de grasa y colessterina que se produce en el hígado de los animales despancreatizados y tratados con insulina, lo que demuestra que el páncreas produce una determinada substancia, que regula el metabolismo graso del hígado. Esta misma escuela, descubrió que la adición de Colina a la dieta, evita esta alteración hepática.

Por tanto, se consideró a la colina como un factor que movilizaba los lípidos, evitando su acumulación patológica. Para designar esta acción surgió la palabra «lipotrópica» (Lipotropic) (1).

Los estudios en este sentido prosiguieron, y se comprobó que eran bastantes las substancias que tenían esta actuación, como veremos más adelante.

Por otra parte, se vió que, de la misma manera que había substancias que facilitaban esta movilización, las había que, al contrario, daban lugar a esta acumulación. Substancias anti-lipotrópicas o lipógenas. Entre éstas se encuentra la Cistina (2), Biotina y Colesterina, entre otras. Parece que la colessterina es la más específica (3).

La adición de Colesterina a la dieta de animales, produce su acumulación en el tejido hepático, junto con el de gran cantidad de grasas, y esta acumulación se extiende a muchos otros tejidos, además del hepático (4).

Por este camino se va esclareciendo que, en el fondo, el concepto de lipotropía, no significa otra cosa que la manifestación de un equilibrio entre las substancias lipotrópicas y antilipotrópicas que afecta a todos los tejidos, incluyendo piel y anexos.

Principales substancias lipotrópicas y sus relaciones entre sí

Aparentemente, hay una gran cantidad de estas substancias de gran variedad química, aunque de los numerosos estudios que sobre el tema van apareciendo, permiten ya agruparlas, en determinado orden, que demuestra sus nexos entre sí.

En efecto, se han descrito como lipotrópicas a varias proteínas, algunos aminoácidos, a la colina, la lecitina, el inositol y la presunta hormona «Lipocaic», que no ha logrado aislarse todavía en estado puro.

En estas substancias se observa su trabazón en los siguientes puntos:

1.° Entre las proteínas, se ha visto que sólo eran activas las que tenían el aminoácido Metionina en su molécula (5).

2.° La Metionina es activa, porque facilita grupos metílicos, indispensables para la síntesis de la Colina (6) y (7).

3.° La Colina es el elemento básico para la formación de Lecitina, la cual es su éster glicerofosfórico (8).

4.° La acción del «Lipocaic», principio pancreático, parece que sería la de un enzima proteolítico, con una especificidad para hidrolizar de las proteínas sus factores lipotrópicos, en especial la Metionina (9).

5.° El Inositol, aunque no forma parte de la molécula de la Lecitina, se encuentra siempre unido a estos cuerpos, como ha demostrado el investigador americano WOLLEY, en colaboración con nuestro compatriota J. FOLCH (10). Y esta unión es más que una simple mezcla, pues, para su separación, hay que recurrir a una fuerte hidrólisis ácida.

Es posible que sea el inositol el cuerpo que, mediante sus grupos OH, sea

el engarce que sirva de unión a la Lecitina con las proteínas y otros cuerpos, constituyendo los complejos básicos de la materia viviente.

Vemos, por tanto, que en su totalidad, los cuerpos que han demostrado acción lipotrópica, coordinan hacia la formación y actuación biológica de la Lecitina.

El índice colesterolítico

Este concepto, aunque poco conocido, es bastante antiguo; fué introducido, en 1928, por LOEFER, LEMAIRE y LESURE (11). La prueba consiste en lo siguiente: se ponen 3 c. c. de suero en dos tubos de ensayo, y en uno de ellos se añaden 0'10 grs. de Colesterina cristalizada y se dejan ambos tubos a la estufa durante 48 horas, agitando de vez en cuando. Pasado este tiempo, se filtra y dosifica el Colesterol, en el suero de ambos tubos. Y en esta dosificación, pueden presentarse tres tipos de resultados:

a) Que el suero del tubo, al que se añadió colesiterina, tenga más cantidad de colesiterina que el control. Resultado positivo. O sea que el suero, tiene capacidad disolvente para la colesiterina.

b) Que ambos sueros tengan igual cantidad de Colesterina, o sea, que el suero no disuelve la colesiterina.

c) Que el suero que ha estado en contacto con la Colesterina cristalizada, tenga menos cantidad de Colesterina que el control. Resultado negativo, o sea, que la colesiterina preexistente en el suero estudiado, está en forma extraordinariamente lábil, la cual como en una solución sobresaturada, la sola presencia de más colesiterina precipita la fracción lábil del suero.

Es del máximo interés el hallazgo de que la labilidad de la Colesterina de un suero, es independiente de su cantidad absoluta, por lo que puede ocurrir que un suero, con un 1:1000 de colesiterina, ésta sea más lábil o precipitable por la adición de nueva colesiterina y, en cambio, un suero con 3:1000, resulte positivo, o sea, que puesto en contacto con colesiterina cristalizada, lejos de precipitarse, todavía disuelva más.

La busca de la explicación de este fenómeno ha dado lugar a gran número de estudios. La mayor parte de ellos intentaban relacionarlo con el contenido proteínico total o sus diferentes tipos (serina, globulina) (12). Pero el acierto parece que ha correspondido a NEUSCHLOSZ (13) y SCHOLZER (14), quienes demuestran que el poder disolvente de la colesiterina por el suero está en relación directa con su contenido en lecitina.

Por tato, podemos apreciar que las substancias lipotrópicas, al favorecer la formación y actuación de la lecitina, logran la estabilización de la colesiterina sérica, evitando su precipitación en órganos y tejidos, lo que tiene una trascendental importancia en patología. Recordemos, al efecto, que son muchas las afecciones que tienen su origen en un ateroma graso o precipitación de colesiterina. Aunque siguiendo una evolución totalmente distinta, parecen responder a este origen la arteriosclerosis en toda su extensión, las litiasis y otras afecciones hepáticas.

Ciñéndonos a nuestra especialidad, sabemos que existen depósitos de colesiterina en tejidos cutáneos, en los xantomas y xantelasmas, según ROFFO (15), en el cáncer cutáneo y, según varios autores, en el psoriasis. Respecto a esto último, uno de nosotros, en la ponencia presentada en el Congreso Hispano-Portugués de Dermatología, celebrado recientemente en Valencia (16) ha expuesto con amplitud cuantos resultados se conocen, de los cuales vamos a hacer un pequeño resumen.

Psoriasis y metabolismo lipóideo. — Principales datos conocidos

El aumento de la cifra de colesiterinemia que encuentra PULAY, en 1921, y la coexistencia de esta alteración, que el propio autor evidencia, con una avitaminosis B y trastornos suprarrenales atribuibles a alteración hipofisaria.

La fuerte proporción de lipóides en las escamas psoriásicas, puesta de manifiesto por GRUTZ en 1938, por VERSARI y por MADDEN, en 1939. Las cifras altas de lipóides en ayunas, encontrados en la mayoría de psoriásicos, por estos mismos autores, así como los valores más bajos observado en la curva de lipemia de los propios pacientes psoriásicos, después del desayuno de BURGER.

La hipercolesiterinemia demostrada por LORTAT-JACOB, LEGRAIN y PELISIER, y de otro lado, por RAVAUT, BITH y DUCOURTIOU, mejorada por la insulino-terapia.

Las observaciones y resultados similares de GRUTZ, BURGER, URBACH y MIESCHER, ENGELHARDT y CORDES, GATE, CHANIAL, VALLET y HUMBERT, INCIDAYI y OTTENS-

TEIN, etc., así como las de GALLEGO-BURÍN, en España, y, en nuestra misma patria, los resultados negativos de GÓMEZ ORBANEJA.

Las desviaciones de ácidos grasos y fosfatidos ligados a las serinas, y del colesterol a las globulinas, puestas de manifiesto por SARTORY.

Las alteraciones cutáneas, referentes a las grasas, de situación más profunda que la epidermis, por MARCHIONINI, MANZ y HUSS.

Así como los resultados nada seguros o negativos, descritos por BERNHARDT y ZALEWSKI, por SHEINER y BILGE, SCHAAF y OBTULOWICZ, ISHI-MARU y ROSNER, HERIN ROBERT y BACKES, en 1942, sobre el poder colesterolítico, y los del mismo año, por DODDA, CORMAC y BERTSON, sobre el mismo extremo.

Estos diferentes y dispares resultados, podrían ser bien explicados, en muchos casos, por un desequilibrio lipotrópico-antilipotrópico, que redundaría en la precipitación evidente al parecer, de sustancias lipoideas en la dermis, y que daría lugar al brote psoriásico, por motivo independiente de las cifras obtenidas por los distintos autores.

Es evidente, por los estudios antes citados de autores americanos, que un trastorno lipodeo existe en estos enfermos y que sigue paralelo a la producción del brote, el cual se puede tratar con sustancias lipotrópicas, tal como lo han hecho CLARCK, WALSH, JULIAN y DRAGSTED (17), SMITH, GOLDMAN y FOX, H. H. (18), FOX, GROS, KOSTEN (19) y (20), etc., los cuales hacen tratamientos con «lipocaic», lecitina, colina, germen de trigo (que contiene inositol y lecitina, entre otros principios), etc. De la utilización del «lipocaic», da idea de la extensión de su empleo el hecho de estar ya mencionado en varios tratados de Dermatología, tales como los de BECKER-OBERMAYER y GAY PRIETO. Estas sustancias, al restablecer el equilibrio entre sustancias lipotrópicas y antilipotrópicas, se conducirían como verdaderas sustancias bióticas o vitamínicas. PULAY tendría buena parte de razón, al decir de sus enfermos hipercolesterinémicos, que esta alteración puede ser considerada como una disvitaminosis B, o mejor, como diríamos nosotros, paravitaminosis B, en el sentido de COMEL.

El meso-inositol como factor lipotrópico

Nosotros hemos ensayado, de los factores lipotrópicos conocidos, el meso-inositol, porque parece reunirse en él, tantas o más propiedades que en los otros factores, y por poder disponer de él en abundancia y pureza absoluta.

El meso-inositol, químicamente, es el hexahidroxíciclohexano. Se ha identificado como el factor Bios I y pertenece al complejo vitamínico B. Se le considera como factor vitamínico, desde los trabajos de WOLLEY (21 y 22) y de ELVEHJEN (23), quienes demostraron que posee acción antialopecia y estimulante del crecimiento. Los estudios del inositol, como factor lipotrópico, dieron comienzo en 1941, con los estudios de GAVIN y Mc HENRY (24) y, posteriormente, han sido muchos los que lo han comprobado (25) y cotejado con los otros cuerpos con esta propiedad (26), siendo siempre reconocida su gran capacidad y actuación.

Casuística

Con los fundamentos citados, hemos ensayado esta sustancia lipotrópica en enfermos de psoriasis, no con la creencia de que con ello pudiésemos atacar el nódulo patogenético esencial de esta enfermedad, sino en vistas a la demostración clínica de que, en esta enfermedad, existe posiblemente un trastorno de la lipotropía y, al mismo tiempo, las posibilidades terapéuticas que de ello podrían derivarse, mediante la interferencia en las condiciones lipotrópicas del psoriásico.

A tal efecto, hemos ensayado esta sustancia en psoriásicos, cuyas historias clínicas, resumidas, son las siguientes:

X. X., de 34 años de edad. Desde los 16, a brotes de psoriasis. Actualmente, brote diseminado en cuerpo, extremidades y cabeza, en pequeñas placas.

Tratamiento diario con 2 c.c. de solución al 5 % de meso-inositol, en inyección. La enferma no ha efectuado, durante este tiempo, tratamiento local alguno. A pesar de ello, muchas de las placas han curado completamente. Otras persisten, aunque la enferma cuenta que las escamas caen con mayor facilidad y las pápulas están menos enrojecidas.

G. H., de 38 años. Eritrodermia psoriásica con artritis de columna vertebral y muñeca izquierda. No se han practicado exámenes de lípidos sanguíneos. La duración del psoriasis se remonta a los 22 años. Los exámenes efectuados

demuestran que padece lesiones pulmonares de tipo fibroso. Tratado con meso-inositol diario, el enfermo cuenta que la descamación, abundantísima anteriormente, ha cesado de una forma evidente. El tratamiento local que antes efectuaba con linimento oleo-calcáreo con aceite de enebro, sin ningún resultado práctico, actúa ahora notablemente, hasta el punto que el enfermo ha podido notar el blanqueamiento del antebrazo izquierdo. Sigue el tratamiento.

I. Enferma de 24 años de edad. Psoriasis gutata diseminada de 3 meses de duración.

Puesta en tratamiento con meso-inositol, la enferma cuenta que a los ocho días observa menor descamación y ligerísimo apagamiento de las placas psoriásicas. Sin embargo, han aparecido otras nuevas, poco escamosas pero evidentes.

P. Enferma de 19 años. Psoriasis de codos, rodillas y cuero cabelludo. Tratada con meso-inositol, observa a los diez días ligera reducción de la formación de escamas, con persistencia de las placas. Tratada con una fórmula de aceite de enebro y azufre, las lesiones curan en pocos días.

G., de 25 años. Brote psoriásico desde hace 8 meses, en ambas extremidades. Tratada, observa a los 15 días una disminución de la formación de escamas, las cuales caen fácilmente. Durante el tratamiento, han aparecido otras dos placas en antebrazo derecho.

H. I., de 18 años, soltera. Desde hace dos años, psoriasis localizado en rodillas y codos. Placas fuertemente escamosas, que han resistido a numerosos tratamientos, locales y generales. Actualmente, en tratamiento con meso-inositol; el tratamiento tópico que venía usando resulta, al decir de la enferma, mucho más eficaz, observando que las placas son menos escamosas. A los 13 días, gran mejoría.

J. M., 23 años, soltera. Placas de psoriasis diseminado en cabeza, cuello, tronco y brazos. Tratada con meso-inositol, observa ligera mejoría con menor descamación de las placas. No ha efectuado tratamiento alguno anterior. Tratado con aceite de enebro y azufre, como tópico, observa a los 8 días bastante más acción que con el meso-inositol como única terapéutica. Sin embargo, esta enferma es en la que ésta substancia tuvo efectos menos evidentes.

J. C., de 32 años. Después de un aborto, primer brote psoriásico, desde hace tres meses. A las dos semanas de tratamiento con meso-inositol y un tópico con aceite de enebro, azufre y ácido salicílico se halla casi curada.

* * *

De la incógnita existente sobre la etiopatogenia del psoriasis, nada en concreto hemos podido aclarar con nuestras observaciones y experiencias; la verdadera incógnita psoriásica permanece en pie.

Pero resulta evidente que el tratamiento inespecífico de nuestro lote de enfermos psoriásicos, con la substancia lipotrópica ensayada, ha actuado en estos enfermos modificando la parequeratosis propia de las lesiones psoriásicas, evitando o disminuyendo la formación de escamas, en unos casos, y haciendo más eficaces los tratamientos tópicos, en todos los ensayados a este propósito.

No creemos que actúe el medicamento sobre el psoriasis enfermedad, como lo demuestra la aparición de nuevas lesiones elementales en determinados enfermos en pleno tratamiento, y la permanencia casi constante de las antiguas placas, en la mayoría; lo único que resulta claro es su acción benéfica para buen número de enfermos, pudiendo creer a esta acción como confirmatoria de la suposición de MARCHIONINI, y de otros autores, antes citados, de que para la formación de escamas psoriásicas se precisaría una especie de depósito local de colesteroína, y viniendo a corroborar, en tal caso, al propio tiempo, la hipótesis de que en esta enfermedad existe una alteración de la lipotropía, modificable por consiguiente como substancias lipotrópicas.

Nuestros ensayos y mejores pruebas, especialmente orientadas en las búsquedas e investigaciones circunstanciadas, del poder colestero lítico del suero de cada enfermo, y exámenes de las lesiones de estos mismos, podrán confirmar nuestras aserciones de hoy. Nuestros estudios siguen en este sentido y más adelante procuraremos dar a conocer los resultados para la confirmación posible de las mismas.

BIBLIOGRAFIA

- BEST, C. H., GRANT, R., y RIDOULT, J. M.: The «Lipotropic» effect of dietary protein. *J. Physiol.* 86, 337, 1936. — BEESTON, A. W., CHANNON, M. J., y PLATT, A. P.: *J. Soc. Chem. Ind.* 56, 292, 1937. — BEST, C. M., y RIDOUT, J. H.: The effects of cholesterol and choline on liver fat. *J. of Physiol.* 86, 343, 1936. — OKEY, R.: Cholesterol injury in the guinea-pig. *J. Biol. Chem.*, 156, 179, 1944. — BEST, C. H., y RIDOUT, J. H.: *Can. Med. Ass.* 39, 188, 1938. — TUKER, H. F., y ECKSTEIN, H. C.: *J. Biol. Chem.* 126, 117, 1938. — TUKER, H. F., TREADWELL, C. R., y ECKSTEIN, H. C.: *J. Biol. Chem.* 135, 85, 1940. — BEST, C. H., y LUCAS, C. C.: CHOLINE: Chemistry and significance as a Dietary Factor. *Vit. and Horm. I*, 1, 1943. — CHAICOFF, I. L., ENTENMAN, C., y LAURENCE MONTGOMERI, M. L.: The Mechanism of Action of the anti-fatty Liver factor of the pancreas. I. y II. *J. Biol. Chem.* 160, 387 y 489, 1945. — FOLCH, J., y WOLLEY, D. W.: Inositol, constituent of brain-phosphatide. *J. Biol. Chem.* 142, 963, 1942. — LOEPER, M., LEMAIRE, A., y LESURE, A.: Le pouvoir cholesterolitique du serum humain normal et pathologique. *C. R. Soc. 98*, 101, 1928. — ECK, M., y J. DESBORDES.: Sur les rapports existent entre le pouvoir cholesterolitique d'un serum et sa teneur en proteines. *C. R. Soc. Biol.* 117, 615, 1934. — DESBORDES, J., P. BOULANGER y DEUSE LEVY.: Influence du rapport lipalbuminique et du rapport serine-globuline sur le pouvoir cholesterolitique. *C. R. Soc. Biol.* 127, 781, 1938. — NEUCHLOZ. — SCHONHOLZER, G.: Sobre la dependencia del poder colessterolitico del suero de su contenido en lecitina. *Schweiz. med. Wschr.* II, 34, 1944 (Ref. *Bib. Med. Intern.* 3328, 1946). — ROFFO. — MERCADAL PEYRÍ, J.: Etiopatogenia y tratamiento interno del psoriasis. Ponencia del I Congreso Hispano-Portugués de Dermatología. Valencia, 1946. — La Bibliografía correspondiente al resumen «Psoriasis y Metabolismo Lipoideo» se encontrará en la Ponencia del Dr. MERCADAL PEYRÍ (15). — CLARK, WALSH, JULIAN y DRAGSTEDT. — SMITH, C. C., GOLDMAN, L., y FOX, H. H.: Lecithin Feeding in the Syndrome of Psoriasis. *J. Invest. Dermat.* 5, 321, 1942. — FOX, H. H.: Local treatment of Psoriasis by Choline chloride. *Arch. Derm. and Syph.* 250. — GROSS, P., y KESTEN, B.: Treatment of Psoriasis with Lipotropic Substances from Foodstuff. *Arch. Derm. and Syph.* 47, 159, 1943. — WOLLEY, D. W.: A new Dietary Essential for the Mouse. *J. Biol. Chem.* 136, 113, 1940. — Id. Nutritional significance of inositol. *J. Nutrition*, 28, 305, 1944. — HEGTED, D. M., BRIGGS, G. M., MILLS, R. C., ELVEHJEM, C. A., y E. B. HART.: Inositol in chick nutrition. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 47, 376, 1941. — GAVIN, G. y Mc. HENRY, E. W.: Inositol: a lipotropic factor. *J. Biol. Chem.* 139, 465, 1941. — FORBES, J. C.: Lipotropic action of inositol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 54, 89, 1943. — GAVIN, G., PATTERSON, J. M., y Mc. HENRY, E. W.: Lipotropic effects of choline, inositol and lipocaic in rats. *J. Biol. Chem.* 148, 295, 1943.
-