

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

EMPLEO TERAPEUTICO DE LA PAPAVERINA

D. CENTENERA FONDON

Jefe Clínico en los Servicios del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ.
Hospital Provincial de Madrid.

La impresión que se obtiene en los tratados corrientes de farmacología y terapéutica acerca de la eficacia de la papaverina es poco precisa. Después de señalar documentalmente incluso su acción espasmolítica, que es bien evidente en el experimento, se aconseja su empleo en una serie de procesos en dosis que, según se ha demostrado últimamente, distan mucho de las terapéuticamente activas. En estas condiciones los resultados que se obtienen no son siempre brillantes, y es, por esto por lo que, actualmente se emplea sin gran convicción y de manera un tanto rutinaria.

Observaciones experimentales y clínicas, sobre todo de autores norteamericanos, realizadas en fecha relativamente reciente, han contribuido a revalorizar la papaverina como agente espasmolítico a condición de emplearla en las dosis adecuadas muy superiores, desde luego, a las hasta ahora utilizadas.

Es sabido que la papaverina posee una acción espasmolítica que se ejerce sobre el músculo liso contracturado. Basándose en la universalidad de su acción, dedujo PAL²⁷ que el fármaco actúa sobre el músculo mismo en todas las estructuras que lo poseen: tracto digestivo, vesícula y vías biliares, músculo bronquial, vías urinarias, útero y vasos sanguíneos. La acción es mucho más evidente cuando el músculo se encuentra en excitación, es decir, con un tono elevado. Estas observaciones, predominantemente clínicas, fueron objeto de numerosos estudios de comprobación efectuados por distintos autores, principalmente por MACHT²³ en la segunda década del presente siglo (v. HNDB. PHARMAK.).

TRENDELENBURG confirmó la acción espasmolítica en el intestino de cobayo. MACHT comprobó la disminución del tono del músculo de vesícula y vías biliares en tiras aisladas de estos órganos "in situ" en perros y gatos. REACH vió que la papaverina actúa abriendo el esfínter del colédoco, mientras que la morfina le contractura y cierra. ROBITSCHÉ y TUROLT midieron la presión en las vías biliares del cerdo, tanto "in situ" como en trozos cortados; la morfina aumenta el tono y las contracciones mientras que la papaverina disminuye el tono o lo suprime totalmente; en las mezclas de alcaloides de opio predomina la acción de la papaverina sobre la de la morfina (MACHT). Este último autor y GHIN CHING TING encontraron que la P. era el más fuerte bronco-dilatador entre varios productos ensayados, confirmando con ello observaciones de PAL, que ya había visto que la P. rebaja el tono de la musculatura bronquial. La influencia

de la papaverina sobre el músculo de la pared vascular se demostró por GÜNTHER—preparado de tira vascular—, que encontró un descenso de tono en la carótida de caballo comprobando así anteriores observaciones de MACHT (medicación del flujo con el preparado de rana de TRENDELENBURG), que insistió sobre todo en la acción coronario-dilatadora.

Las observaciones experimentales más recientes se refieren sobre todo a la acción vaso-dilatadora del fármaco. BOUCKAERT y JOURDAN⁴ estudiaron la reacción de los vasos cerebrales en la cabeza aislada de perro, perfundida con la bomba de DALESCHUSTER, después de extirpar todo el tejido extracranial y de practicar ligaduras para excluir cualquier otro territorio no estrictamente cerebral. Se calculó la cuantía de la irrigación cerebral con distintos métodos (registro de la presión de perfusión,

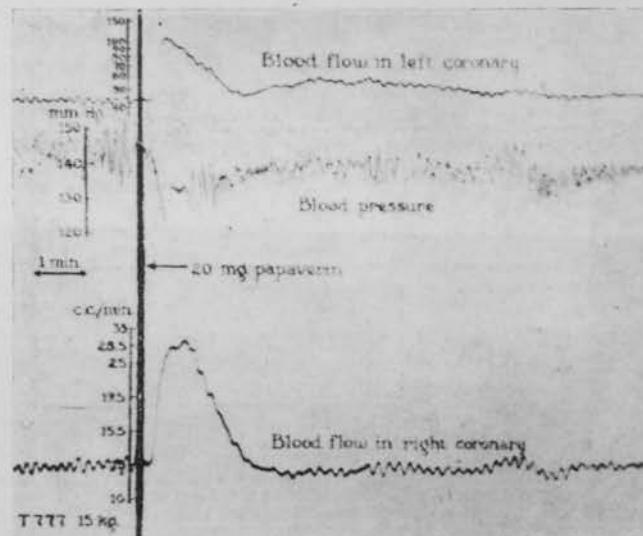


Fig. 1.—Flujo sanguíneo en ambas coronarias después de la inyección de 20 mgr. de papaverina. (Según ESSEX y colaboradores.)

volumen del cerebro y flujo), pudiéndose confirmar de manera evidente la acción vaso-dilatadora de la P. También encontramos que la cafeína ejercía una fuerte acción vasodilatadora.

ESSEX, WEGRIA, HERRICK y MANN¹² comprobaron la acción dilatadora de la P. en las coronarias en perros convenientemente acostumbrados en los que había colocado previamente los dispositivos medidores de corriente, utilizando el Thermostromuhr. La gráfica que reproducimos muestra de manera bien evidente esta acción coronario-dilatadora del fármaco comprobando elegantemente anteriores observaciones de MACHT (fig. 1). Los estudios de estos autores se confirmaron ulteriormente con técnicas distintas, menos convincentes, por LINDNER y KATZ¹⁹, medición del flujo coronario en el corazón aislado de perro en fibrilación experimental.

MCEACHERN, SMITH y MANNING²² habían demos-

trado que la papaverina intravenosa disminuye la mortalidad determinada por la oclusión experimental de arterias coronarias en el perro. Para otros autores, la P. disminuye el tamaño del infarto así provocado (MOKOTOFF y KATZ¹⁶). Pero LESLIE y MULINOS¹⁸ no mostrándose convencidos por las experiencias de ligadura que ellos mismos repitieron, las completaron con estudios electrocardiográficos, demostrando una mejoría de los fenómenos de anoxia miocárdica que pusieron en relación con la evitación del espasmo reflejo de las arterias no ligadas, señalado ya por otros autores: la P. permitiría además una más fácil creación de nuevas vías súpletorias.

LINDNER y KATZ²⁰ estudiaron una acción de la papaverina menos conocida, aunque ya señalada por MACHT: influencia de la conductividad cardíaca

ELEK y KATZ¹⁰ demostraron que la P. en grandes dosis deprime el sistema de conducción intracardíaca, llegando, en dosis altas, a producir bloqueo a. v. e intraventricular. Los extrasistoles provocados en cualquier momento del ciclo cardíaco son suprimidos por el fármaco que prolonga el período refractario del miocardio. En dosis tóxicas determina ritmos ventriculares ectópicos, taquicardia paroxística, flutter o fibrilación, bloqueo a-v y parada cardíaca, trastornos que se favorecen por las situaciones de isquemia miocárdica. Todos estos efectos se ejercen directamente sobre el músculo cardíaco. De estas observaciones y de los estudios realizados por los mismos autores sobre la circulación coronaria en los que demostraron con una técnica propia la acción coronario-dilatadora de la P., dedujeron la posible utilidad del fármaco en la clínica.

En un trabajo que publicaron en 1942¹¹ dan cuenta de sus observaciones en los procesos cardiovasculares—angor pectoris y diversas arritmias—en que, de acuerdo con los datos experimentales, podía ser útil el fármaco. Despues de hacer una excelente revisión de los antecedentes del empleo terapéutico de la P. en el angor desde los trabajos de P32 en 1913, que señaló la mejoría de dos casos anginosos graves, señalan falta de unanimidad de las opiniones respecto de la eficacia de la droga. En opinión de KATZ y ELEK, las dosis empleadas en estos ensayos son demasiado pequeñas, salvo en las observaciones de DOPFEL y KUTSCHERA, y por eso no se obtuvieron resultados concluyentes.

DOPFEL y KUTSCHERA⁸ emplearon la eupaverina (*), con buen resultado en casos de angor pectoris, llegando a dosis diarias de 0,30 grs., administrados de una vez por vía intravenosa con perfecta tolerancia, incluso en un enfermo de setenta y cuatro años de edad.

En las experiencias clínicas de ELEK y KATZ, llevadas a cabo meticulosamente, de 17 enfermos de angor cuyas molestias databan de seis meses a quince años, 12 mejoraron decididamente con la P., 2 lo hicieron sólo ligeramente y 3 formaban un grupo no concluyente: 2 por tratamiento demasiado breve, otro por probable remisión espontánea. La dosis empleada fué de 0,10 grs. cuatro veces al día, una antes de cada comida y otra antes de ir a la cama. Ninguno de los enfermos presentó síntomas de habituación, ni siquiera después de la administración intravenosa de 0,10 grs. tres veces por semana durante seis-ocho meses. No experimentaron si dosis mayores o menores de la indicada ejercían una acción igualmente beneficiosa.

La acción sobre los trastornos del ritmo fué ensayada en 23 pacientes con varias arritmias de los que 12 tenían extrasistolia (6 auricular y 6 ventricular, 3 de ellos atribuible a exceso de medicación digitalica); 8 tenían fibrilación auricular, uno flutter crónico y 2 taquicardia paroxística supraventricular. En estos enfermos la papaverina se inyectó por vía intravenosa en dosis de 0,10 grs.; el secreto del éxito está también aquí, en el empleo de dosis altas. La P. administrada por vía intravenosa fué bien tolerada; como a veces puede determinar bloqueo a-v e intraventricular, consideran

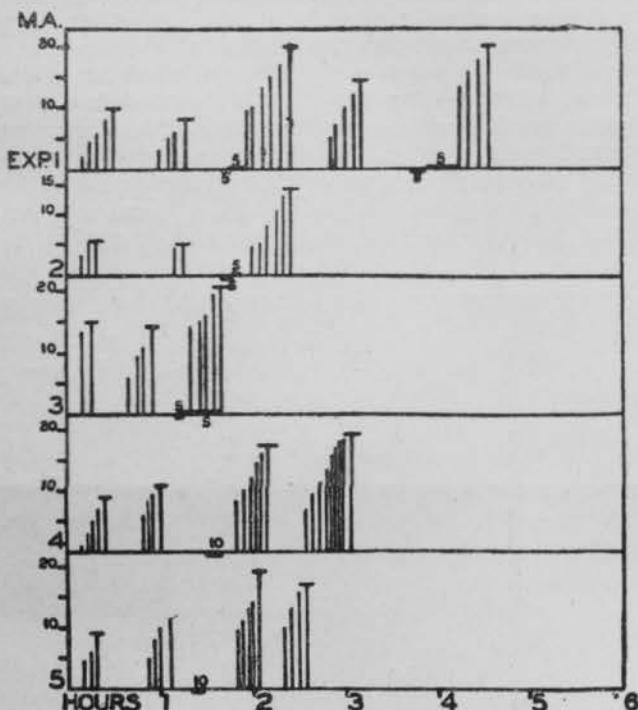


Fig. 2.—Dintel de fibrilación antes y después de papaverina. Las líneas verticales representan la intensidad del estímulo en miliamperios necesario para producir fibrilación en el ventrículo de perro. Los números en las líneas horizontales se refieren a la cantidad de P. en mg. por kg. de peso. (Según WEGRIA y NICKERSON.)

en sentido negativo. En la fibrilación provocada experimentalmente por estímulo eléctrico del ventrículo con un inductor, el fármaco tiene una acción normalizadora e incluso evitadora de la alteración del ritmo. Estas experiencias habían sido ya realizadas por WEGRIA y NICKERSON³³, con una técnica más precisa ideada por WIGGERS. La aplicación de un estímulo eléctrico de determinada cuantía (en mA) al corazón, en fase adecuada (inmediatamente de la terminación del sístole), determina fibrilación cardíaca. La cuantía del estímulo, en mA, que es precisa para llevar al corazón al estado de fibrilación se denomina por estos autores "fibrillation threshold" o dintel de fibrilación. La P. determina un aumento de este dintel, teniendo que duplicarse el estímulo para conseguir la fibrilación, con lo que se demuestra la acción protectora del fármaco. Transcribimos una gráfica del trabajo de estos autores que demuestra claramente el fenómeno (fig. 2).

(*) La eupaverina es un producto sintético que los alemanes obtuvieron forzados por la escasez de alcaloides de opio después de la primera guerra mundial; el producto tiene la misma actividad farmacológica que la papaverina natural y, aunque su toxicidad es algo menor para el ratón, no hay diferencia sensible con ella (WOLFFES y KREITMAIR²¹). La buena tolerancia del producto natural hace superflua la comparación de toxicidad, como reconoce PAL²².

preferible el empleo oral cuando la urgencia del caso (infarto de miocardio, p. e.), no justifique la administración intravenosa. Cuando se recurre a ésta, es conveniente utilizar un gota a gota previa dilución en suero fisiológico. En esta forma se evitan los fenómenos señalados con la ventaja además de que el goteo puede ser suprimido tan pronto como se presenten efectos indeseables.

Animados por estos ensayos, emplearon la P. por vía oral. En 5 casos de extrasistolia persistente, de los que 3 eran de tipo ventricular, 1 ventricular y nodal y otro auricular, se obtuvo en todos una abolición o reducción de los extrasistoles durante veinticuatro horas. La dosis que preconizan por esta vía es de 0,30 a 1,40 gr. diarios, administrados en tres-cuatro veces con intervalo de tres-cuatro horas, antes o después de las comidas. Dosis de 0,10 gr. tres veces al día pueden ser suficientes, y desde luego es preferible esta dosis relativamente reducida en tratamientos largos, ya que dosis mayores, prolongadamente administradas, pueden provocar somnolencia, que, por otra parte, puede ser de gran utilidad en enfermos con infarto de miocardio.

Los resultados son comparables a los que pueden obtenerse con la quinidina, a la que aventaja la P. en muchos aspectos: 1.º, por no haberse señalado con su uso fenómenos de idiosincrasia, que son relativamente frecuentes con aquélla; 2.º, porque no deprime el músculo cardiaco, sino en dosis muy altas, y 3.º, porque puede administrarse por vía intravenosa con un amplio margen de seguridad. Su empleo debe ser preconizado, sobre todo en la arritmia extrasistólica que acompaña a la insuficiencia coronaria, en la que es muy útil la acción coronario-dilatadora. La supresión del ritmo ectópico puede a su vez, suprimir una de las circunstancias que conducen a ataques anginosos y a la taquicardia paroxística.

En lo que se refiere a la tolerancia de la P. hay experiencias muy antiguas que demuestran su inocuidad en las dosis que ahora se consideran terapéuticamente activas. HOFFMANN, en 1869, toleró en sí mismo, sin inconveniente, dosis de medio gramo. SICHTING, un año más tarde y también en autoexperiencias, toleró dosis de 0,40 gr. sin alteraciones. En enfermos mentales, dosis de medio gramo producían embotamiento y somnolencia pasajeros. ELBEN observó en sí mismo la perfecta tolerancia de esta misma dosis. En los trabajos de KATZ y ELEK se llega a dosis considerables, sin otro inconveniente—que no lo es en ciertos casos—que cierto grado de somnolencia. En la administración intravenosa de dosis altas puede observarse un descenso pasajero de la presión arterial; también pueden apreciarse trastornos de ritmo, que se evitan, como hemos dicho, con la administración gota a gota.

En fecha relativamente reciente, RUSSEK y ZOHMANN²⁹ han comunicado los excelentes resultados obtenidos por ellos con el empleo de la P. en dosis altas en las manifestaciones angioespásticas de la encefalopatía vascular (hipertensiva y arterioesclerótica), consiguiendo la desaparición de los fenómenos de déficit cerebral transitorio que traducen estas crisis: afasia, hemianopsia y otras alteraciones sensoriales, hemiplegia, manifestaciones sensitivas, etc. Basándose en los buenos resultados, que se hacen bien ostensibles en varios casos que describen, sugieren los autores el empleo de dosis altas de P., no sólo en estas manifestaciones, sino en la uremia eclámptica, uremia gravídica y encefalopatía saturnina.

La dosis total diaria era variable en cada caso,

siendo por término medio de unos 30 ctgr. En algún caso llegaron a utilizar desde 0,75 a 1,20 gr. diarios sin inconveniente, pudiendo luego reducir lentamente la dosis hasta llegar a la que mantiene al enfermo libre de molestias. Un paciente tomó 0,60 gr. diarios durante un año sin el menor inconveniente.

En el embolismo pulmonar, cerebral y periférico, así como en el retiniano, la P. tiene ya un crédito terapéutico de larga fecha. La bibliografía al respecto en los países alemanes corresponde a la experiencia adquirida con eupaverina. Autores norteamericanos han comunicado en fecha más reciente los mismos favorables resultados empleando papaverina.

La acción vasodilatadora de la droga permite un enclavamiento lo más alejado posible del émbolo en el vaso, con la consiguiente aminoración de los síntomas en el caso de arterias terminales, como el cerebro. Por otra parte, oponiéndose a la vasoconstricción refleja de los vasos próximos al obstruido—cuya importancia ha sido reconocida por multitud de autores, v. ALLEN²—, permite el establecimiento rápido de una circulación compensadora cuando esto es posible.

Fué DENK⁷ el primero que preconizó el empleo de la eupaverina por vía intravenosa en los casos de embolismo periférico, obteniendo buenos resultados a condición de inyectar precozmente: el efecto de la inyección dura de dos a tres horas, por lo que es preciso volver a inyectar transcurrido este tiempo, y siendo a veces necesario prolongar su administración durante catorce días. Su discípulo, KOHLMAYER, comprobó con el capilaroscopio la acción mejoradora de la circulación. Para LEINER¹⁷, en los casos en que fracasa la administración intravenosa pueden conseguirse todavía buenos resultados recurriendo a la *inyección intraarterial* de las mismas dosis, como demuestra con algún caso de observación personal. ALLEN comunicó su experiencia favorable con papaverina en distintas ocasiones^{1, 2}. DOPFEL y KUTSCHERA⁸ señalan sorprendentes resultados con eupaverina, que llegan a emplear en dosis hasta de 2,58 gr. en veinticuatro horas (!); uno de los enfermos en que la ensayó tenía setenta y tres años y soportó sin inconveniente 1,20 gr. de eupaverina en doce horas.

En la embolia pulmonar se han señalado buenos resultados inicialmente por DENK y después por otros autores. COLLINS⁵ obtuvo la recuperación en 15 de 17 casos de embolismo pulmonar grave con dosis de 3 ctgr., repetida cada hora, según la reacción del enfermo. TAKATS y DE JESSER³¹, que han estudiado con detenimiento—inclusive experimentalmente—la fisiopatología de la embolia pulmonar, preconizan la asociación de P. en esta misma dosis asociada a la atropina en dosis de 1 mgr. La atropina inhibe los reflejos vagales, de los que el más temible es la constricción coronaria, que puede ser la causa de la muerte y que da lugar a dificultades diagnóstico-diferenciales con el infarto de miocardio. Los otros reflejos, bronco-constricción y espasmo del tracto digestivo superior justifican “per se”, independientemente de la coronario-constricción, el empleo de la P. El alcaloide actuaría sobre los músculos lisos en que descarga el reflejo. Por ello es por lo que no está justificada la crítica escéptica de algún autor, como MEYER²⁴, que no se muestra convencido de la eficacia de la P. en la embolia pulmonar, basándose en que la escasa musculatura lisa de las arterias pulmonares permitiría una mínima actuación de la droga.

Teniendo en cuenta que el embolismo periférico se presenta de preferencia en la estenosis mitral, que tan frecuentemente se acompaña de trastornos del ritmo cardíaco, parece lógica la conveniencia de administrar la P. por vía oral, rectal, intramuscular o, si se emplea la vía intravenosa, en gota a gota por las razones expuestas anteriormente. También está indicada esta forma de administración en la embolia pulmonar cuando la insuficiencia coronaria refleja que la acompaña determine trastornos del ritmo.

Ni que decir tiene que la terapéutica farmacológica no debe prolongarse en el embolismo periférico más tiempo del que se considera admisible para que la terapéutica quirúrgica pueda resultar aún eficaz

las afecciones de vías biliares en que se señalan resultados contradictorios, que PAL²⁸ explica por el distinto mecanismo de producción del dolor: la P. sería eficaz en los casos de contractura y espasmo mientras que carecería de efecto en los de dilatación.

En urología, la P. ocupa un lugar preeminentemente por lo que se la emplea a menudo, así como sus similares farmacológicos. FISCHMANN¹³ resumió en 1948 su experiencia de diecisiete años de manejo del fármaco. Después de recordar la acción espasmolítica de la P. "in situ", comprobada por GERAGHTY y MACHT y por SAAMAN, quienes consiguieron la expulsión de sendos cálculos con la aplicación intraureteral de P., y de resumir su acción espasmó-

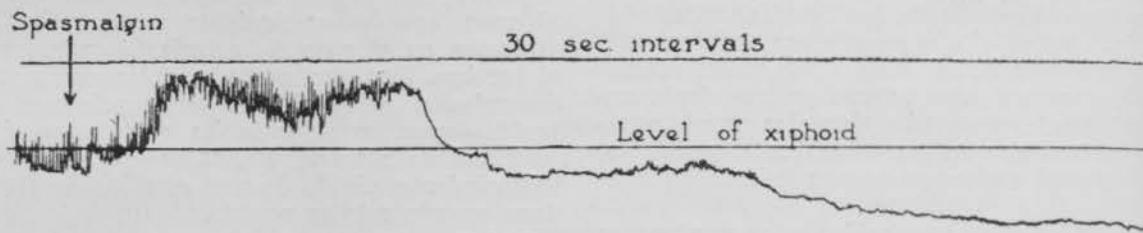


Fig. 3.—Acción de un preparado que contiene P. y morfina sobre el tono muscular de la porción terminal de ileon en un paciente con colostomía (registro de la presión por medio de un balón de caucho introducido en la luz intestinal). En una primera fase hay un hipertono del intestino debido a la acción de la morfina (ascenso de la curva); a continuación relajación notable de la pared intestinal (descenso de la curva), que duró noventa minutos. (Según BARGEN y JACKMAN³.)

(unas diez horas), y sólo se insistirá con ella cuando el examen clínico (pulso, oscilometría, temperatura cutánea) demuestre de manera fehaciente su utilidad.

MULINOS y colaboradores²⁶ vieron mejorar procesos que cursan con el síndrome de Raynaud, señalando de paso el escaso efecto de la inyección intravenosa de P. sobre la tensión arterial y el E. K. G. LITTAUER y WRIGHT²¹ no obtuvieron buenos resultados en enfermos de endangitis obliterante; cierto que sólo emplearon dosis de 3 ctgr.

En las afecciones digestivas que se acompañan de espasmo de musculatura lisa se han señalado resultados favorables con el empleo de la P. en el piloroespasmo (observación radioscópica) por HOLZNECHT y SGALITZER (cit. por MACHT), espasmos de esófago y estómago (desaparición de biloculaciones gástricas en que la P. contribuiría al diagnóstico diferencial, VELÁZQUEZ³²), en el estreñimiento hiperdisquínético (FREUD) y en los dolores cólicos de distintas causas. Para CUSHNY⁶, la acción de la P. en el tracto intestinal carece de significación terapéutica. Y, sin embargo, DOUMEN y CUVELIER⁹ señalan la poca atención que se presta a la P. en procesos esofágicos, a pesar de resultar un recurso muy útil tanto en los espasmos funcionales como en los consecutivos a ulceración, megaesófago e incluso cáncer esofágico. Ellos preconizan el empleo de una solución de P. al 2 por 100 (20 gotas) un cuarto de hora antes de cada comida: si la dilución es mayor, pierde eficacia.

BARGEN y JACKMAN³ han demostrado con técnica personal la acción espasmolítica de la droga en pacientes con colostomía. La gráfica adjunta, tomada del trabajo de estos autores, es muy demostrativa (fig. 3).

Es éste también otro campo en el que quizás sea posible tener una idea más precisa de la eficacia real de la droga, empleándola en dosis adecuadas más altas, desde luego, que las habitualmente preconizadas. Lo mismo puede decirse de su empleo en

lítica en el tracto urinario, preconiza su empleo electivo en el cólico agudo por cálculo renal o ureteral, en los espasmos vesicales por cistitis aguda y crónica o por intervenciones vesicales, en los dolores espásticos del tracto urinario consecutivos a pielografía ascendente y en el priapismo doloroso de la enfermedad de Peuronié y el consecutivo a intervenciones quirúrgicas en el pene. Partiendo de la base de que, según su opinión, la P. administrada "per se" se destruye rápidamente, mientras que estudios farmacológicos han demostrado una rápida absorción rectal con un efecto más prolongado, preconiza la siguiente técnica de tratamiento del cólico nefrítico: inyección intramuscular de 100 mgr., que se repite, si es preciso, a la media hora. Despues un suppositorio de 125 mgr., con intervalo de dos horas, sin pasar de cinco supositorios (en total 0,825 gr.). Para la expulsión de cálculos, susceptibles por su tamaño de eliminación, da estas normas: un suppositorio de 0,125 gr. cada cuatro horas hasta un total de cinco. Forzar la administración de líquidos (un cuarto de litro cada hora, durante cuatro horas). Esta cura puede repetirse con intervalo de tres-cuatro días durante tres-cuatro semanas.

En los espasmos vesicales y otras indicaciones un suppositorio de 0,125 gr. cada tres horas por el tiempo necesario.

JIMÉNEZ DÍAZ preconizó el empleo de la P. en el tratamiento de las nefritis agudas por su acción sobre el espasmo persistente de las arterias aferentes al glomérulo, que en tiempos se consideraba decisivo en la patogenia de la nefritis.

En el asma bronquial se emplea mucho en fórmulas que la asocian a otros fármacos bronco-dilatadores; sorprende, sin embargo, que no se haya establecido aún con firmeza su real eficacia, a pesar de existir estudios farmacológicos que indican su actividad bronco-dilatadora. DOPFEL y KUTSCHERA señalan la mejoría sintomática con dosis de 0,15-0,30 gr. de eupaverina intravenosa en asmáticos en

que los recursos habituales habían resultado inoperantes.

En ginecología es útil en la dismenorrea, dolores del embarazo y contractura uterina durante el parto. ATLAS y PALMER² han demostrado experimentalmente la acción relajante de la P. en dosis de 0,04 gr. sobre la musculatura uterina.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN y MCLEAN.—Proc. Meet. Mayo Clin., 10, 216, 1935.
2. ALLEN.—J. A. M. A., 113, 2,375, 1939.
- 2 bis. ATLAS y PALMER.—Bull. Soc. Gyn. et Obst., 28, 412, 1939.
3. BARGEN y JACKMAN.—Surg. Gyn. and Obst., 68, 749, 1939.
4. BOUCAERT y JOURDAN.—Berichte ges. Phys. u. exp. Pharmak., 91, 657, 1936.
5. COLLINS.—Cit. por ALLEN².
6. CUSHNY.—Pharmacology and Therapeutics, 12 ed. 1941.
7. DENK.—Münch. Med. Wschr., 1, 437, 1934.
8. DOPPEL y KUTSCHERA.—Ztschr. f. Klin. Med., 37, 341, 1940.
9. DOUMEN y CUVILLIER.—Arch. Malad. Ap. Dig., 27, 195, 1937.
10. ELEK y KATZ.—J. P. E. T., 74, 335, 1942.
11. ELEK y KATZ.—J. A. M. A., 120, 434, 1942.
12. ESSEX, WEGRIA, HERRICK y MANN.—Am. Heart J., 19, 554, 1940, y 20, 557, 1940.
13. FISCHMANN.—J. Urol., 60, 534, 1948.
14. GARCIA-VALDECASAS.—Farmacología y Terapéutica, 1946.
15. GOODMAN y GILMAN.—Bases Farmacológicas de la Terapéutica, T. I.
16. KATZ y MOKOTOFF.—Cit. por SOLLMAN.
17. LAINER.—Klin. Wschr., 1, 639, 1939.
18. LESLIE y MULINOS.—Am. Heart J., 24, 679, 1942.
19. LINDNER y KATZ.—J. P. E. T., 72, 306, 1941.
20. LINDNER y KATZ.—Berichte ges. Phys. usw., 126, 460, 1941.
21. LITTAUER y WRIGHT.—Cit. por GOODMAN y GILMAN.
22. McEAHERN, SMITH y MANNING.—Cit. por SOLLMAN.
23. MACHT.—Arch. Int. Med., 17, 786, 1916.
24. MEYER.—Fortschr. Ther., 50, 209, 1939.
25. MOKOTOFF y KATZ.—Am. J. H. J., 30, 215, 1945.
26. MOLINOS, SCHULMAN y POMERANTZ.—J. P. E. T., 66, 27, 1939.
27. PAL.—Cit. en Hndb. exp. Pharmak. de Heffter. 2 Bd. 2 Hälften.
28. PAL.—Deutsche Med. Wschr., 2, 1,702, 1930.
29. RUSSEK y ZOHMAN.—J. A. M. A., 136, 930, 1948.
30. SOLLMAN.—Farmacología. (Trad. esp., 1949.)
31. TAKATS y DE JESSER.—J. A. M. A., 114, 1,415, 1940.
32. VELAZQUEZ.—Terapéutica y Farmacología. 3.^a ed., 1948.
33. WEGRIA y NICKERSON.—J. P. E. T., 75, 50, 1942.
34. WOLFS y KREITMAIR.—Deutsche Med. Wschr., 2, 1,703, 1930.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Aureomicina en las hepatopatías crónicas.—

SHAFFER, BLUEMLE, SBOROV y NEEFE ("Am. J. Med. Sci.", 220, 173, 1950) han tratado 13 casos de hepatopatías crónicas (hepatitis crónicas o cirrosis) con dos gramos diarios de aureomicina (500 mgr. cada seis horas). En 7 de los casos se apreció una mejoría clínica y de las pruebas funcionales hepáticas, que es verosímil atribuir a la aureomicina, ya que los enfermos habían sido tratados anteriormente con un régimen similar, pero sin aureomicina, sin observarse mejoría. En los 6 enfermos restantes no se comprobó ningún efecto beneficioso del antibiótico. El trabajo es uno más de una serie en la que los autores refieren los efectos favorables de la aureomicina en varias afecciones hepáticas graves, como las hepatitis y el coma hepático. No se puede explicar aún el mecanismo de acción de la aureomicina en estas afecciones, ya que no se ha demostrado que sea eficaz sobre el virus de la hepatitis infecciosa. Los autores piensan en una acción directa de la aureomicina sobre el hígado o en que, por su efecto sobre la flora intestinal, desaparezca una fuente de sustancias tóxicas para el hígado, el cual puede así regenerarse más eficazmente.

Ineficacia del veratrum viride en la hipertensión arterial.—Se dice en el tratado de Terapéutica de GOODMAN y GILMAN que el veratrum viride ha caído en un merecido olvido. Recientemente, sin embargo, ha habido varios intentos de revalorizar esta droga, y COE, BEST y KINSMAN ("J. Am. Med. Ass.", 143, 5, 1950) han estudiado el asunto en 25 pacientes hipertensos, en régimen ambulatorio. Los enfermos recibieron inicialmente dos tabletas diarias de un preparado que contiene diez unidades Craw por tableta (la unidad Craw es la cantidad que origina la parada cardíaca en el crustáceo *Daphnia magna*); posteriormente se aumentó semanalmente la dosis, en algunos casos hasta 120

unidades diarias. Los enfermos fueron ulteriormente tratados con placebos. En algunos enfermos se observó un ligero descenso de la tensión arterial, pero sin significación estadística. Se presentó una mejoría sintomática en el 64 por 100 de los enfermos cuando recibían veratrum viride y en el 60,8 por 100 cuando eran tratados con un placebo. Son muy frecuentes los síntomas tóxicos (hasta el 64 por 100 de los pacientes), consistiendo en náuseas, vómitos y anorexia. Concluyen los autores que sería posible esperar un verdadero efecto hipotensor de la droga si se encontrase un método de eliminar su toxicidad.

Ensayo de tratamiento con PAS en la artritis reumatoide.—La asociación frecuente de tuberculosis y reumatismo ha hecho pensar a algunos si el bacilo de Koch pudiera tener alguna significación en la génesis, por lo menos en ciertos casos, de artritis reumatoide. DUTHIE y SWANSON ("Ann. of the Rheum. Dis.", 9, 132, 1950) han partido de esta base para tratar con ácido p-amino salicílico 6 casos de artritis reumatoide. En 5 de los casos se estableció un régimen previo de reposo y fisioterapia, hasta que se llegó a un estado de equilibrio que hacía improbable una ulterior mejoría espontánea. El PAS se administró en dosis de 15 gr. diarios, en forma de cinco tomas, con intervalos de tres horas. Las concentraciones en el plasma oscilaron entre 5 y 27 mgr./100 c. c. La duración del tratamiento osciló entre seis y cuarenta y dos días. En ningún caso se observó mejoría subjetiva u objetiva; por el contrario, fueron muy frecuentes las reacciones tóxicas, que obligaron en 3 enfermos a la supresión de la terapéutica. Es de notar que en todos los pacientes se produjo un descenso mayor o menor de la protrombinemia.

Radiumterapia en la hiperacidez gástrica.—El empleo de antiácidos, atropina, etc., no consigue