

ACCION ESPASMOLITICA URETERAL DEL KHELLIN HIDROSOLUBLE (NOKHEL)

L. DE CASTRO.

Médico Interno del Servicio por oposición.

Clinica Universitaria de Urologia. Facultad de Medicina de Madrid.

Profesor: Doctor ALFONSO DE LA PEÑA.

Desde hace siglos, los naturales de Egipto, Creta, Arabia, Siria y, en general, los pueblos orientales del Mediterráneo, utilizan para el tratamiento espasmolítico de las crisis renouretrales el cocimiento de las semillas desecadas de la umbelífera *Ammi Visnaga*, conocida entre los árabes por el nombre de *Khella*.

GALENO (siglo II) la incorpora a su obra, dando consejos de cómo y cuándo utilizarla, ocupándose de ella en nuestra patria MAIMÓNIDES (siglo XII), ANDRÉS LAGUNA (siglo XVI) y SORAPAN DE RIEROS (siglo XVII), entre otros, que enlazan definitivamente con los botánicos y farmacólogos actuales.

El khellin o visamina, principio activo de esta planta, fué aislado por MUSTAPHA (1879) y MALLOSSE (1881), cabiéndoles a FANIL y SALEM (1930) el honor de su obtención purificada, y a SPAETH y GRUBER (1938) la determinación de su fórmula, que químicamente corresponde al 5,8-dimetoxi-2-metilfuro (4', 5', 6, 7) cromona.

Introducido el khellin en la terapéutica moderna, es comprobada su eficacia espasmolítica sobre la fibra muscular lisa, añadiéndose el descubrimiento de su positiva acción dilatadora sobre los síndromes coronarios (ANREP, BARSOUM, KENAWY, GARCÍA VALDECASAS, SALVA, DURÁN, etcétera).

Algunos autores, al comprobar sus efectos biológicos, apuntaron la observación de cierta toxicidad, hecho que fué establecido de una forma indudable por PESCADOR (1952) y fundamentalmente por TRIAS DE BES y BALLESTA BARCONS (1953). A su vez, resultaba ser el khellin prácticamente insoluble en el agua, debiendo asociarse a otras sustancias tales como el uretano, muchas veces directamente responsables de los fenómenos tóxicos.

Estas circunstancias colocaron al fármaco en una situación que reclamaba la obtención de un derivado hidrosoluble y menos tóxico. Es FOURNEAU (1953) el que intenta realizarlo preparando éteres fenólicos del khellin por introducción de una cadena hidroxilada o amínica. Así consigue el difenol correspondiente, que denomina Khellina-quinol, y que encabeza la serie de preparados sintéticos derivados del khellin. Por demetilación completa del khellin obtiene diversos monoéteres, consiguiendo entre ellos la Amikhellina o dietilaminoetoxi-8-hidroxi-5-metil-2-furo (6, 7, 3', 2') cromona, lanzando al mercado su clorhidrato, que corresponde a la fórmula empírica $C_{18}H_{21}O_5 N \cdot HCl$, y es conocido por el nombre de Nokhel o F-19.

Este preparado, perfectamente soluble en agua, posee un potencial tóxico, definido por FINOT (1953), en seis veces menos que el khellin. Es perfectamente tolerado por vía oral o parenteral, y conserva análogas propiedades farmacodinámicas, consistentes en franca acción dilatadora de las coronarias y una evidente acción espasmolítica de la fibra muscular lisa.

PESCADOR (1953) utiliza el nokhel en experiencias clínicas sobre síndromes coronarios, hallándole exento de efectos tóxicos y valorando positivamente su eficacia práctica, aunque BARSOUM y KENAWY (1954) consideran que su acción vasodilatadora coronaria alcanza una actividad inferior en un 10 por 100 a la del khellin natural.

RAYMOND-HAMET (1954), mediante el sistema del balón intrayeyunal de LEGROS y ONIMUS, atribuído comúnmente a BAYLISS y STARLING, demuestra la fuerte inhibición que provoca sobre el peristaltismo intestinal la administración del nokhel, análoga a la provocada por el khellin disuelto en uretano.

TIFFENEAU (1954) realiza experiencias sobre espasmos respiratorios, concluyendo que el clorhidrato de amikhellina (Nokhel) se comporta farmacológicamente como antagonista electivo de la acetilcolina, permitiendo apreciar y descubrir efectos farmacodinámicos importantes que rigen los procesos de la tos, el asma y la disnea. Añade que la inhibición tisígena del nokhel sobre la tos provocada por la inhalación de aerosol de acetilcolina puede ser reforzada por la administración de fármacos gangliopléjicos del tipo del penta y hexametonio.

Finalmente, MONTORSI, SALVANESCHI y COLOMBO (1954) emprenden "in vitro" el estudio comparativo del khellin, del clorhidrato de amikhellina, nokhel y de la fenil-2-cromona sobre la motilidad ureteral. Para sus experiencias utilizan porciones de uréteres yuxtapvesicales de cerdo aislados en el aparato de Zamboni. Las conclusiones obtenidas demuestran que tanto el khellin como el fenil-2-cromona y el nokhel poseen una intensa acción espasmolítica del uréter aislado. Siendo muy difícil la determinación de la intensidad relativa de la acción de estas tres sustancias, confirman sin embargo la existencia de un efecto constante y evidente que hace suponer a los derivados sintéticos del khellin muy útiles en la aplicación clínica.

De igual modo estudian la posible modificación que estos fármacos podrían originar sobre la actividad contráctil espontánea o provocada del uréter, así como la posibilidad de inhibición del espasmo artificial producido por la piribenzamina. (Sustancia a la que se le viene adjudicando esta propiedad selectiva desde las experiencias de PEZZUOLI y FRIGNANI.)

Estos autores, al comparar las concentraciones activas de la piribenzamina y de los tres espasmolíticos que estudian, encuentran que los efectos se compensan a poco de administradas

las dosis estimulantes del uno y las inhibidoras de los otros.

De todo ello deducen que observando que las dosis utilizadas en clínica no difieren fundamentalmente de las aplicadas "in vitro", los hechos deberán de ocurrir análogamente "in vivo". Y de ese modo demuestran científicamente el hecho clínico por ellos observado de expulsión de cálculos ureterales mediante la administración de khellin y derivados, combinados simplemente con curas hídricas, o bien mediante el cateterismo ureteral, la dilatación del segmento yuxtapvesical y la instilación de glicerina.

A la vista de tales experiencias, y recordando que en nuestra práctica urológica universitaria constantemente tropezamos con enfermos que nos relatan fenómenos de crisis espásticas reno-ureterales inmediatos de cateterismos ureterales, decidimos experimentar la acción profilácti-

ca de tales fenómenos mediante el empleo del nokhel o clorhidrato de amikhellina.

La sistemática empleada ha consistido en lo siguiente: Momentos antes de proceder al cateterismo ureteral que exigía la exploración urinaria, se inyectaba intramuscularmente una ampolla de nokhel de 2,2 c. c. conteniendo 50 miligramos de clorhidrato de amikhellina cada 2 c. c. Terminada la exploración, hacíamos entrega al enfermo de una segunda ampolla con instrucciones precisas para administrársela en caso de molestias de tipo cólico renoureteral que relacionase o no con las maniobras exploratorias.

Los enfermos por nosotros estudiados suman 31 casos, quedando reunidos en el siguiente cuadro, que resumen las características que más interesan a nuestro objeto.

| Caso | Filiación | Edad | Sexo | Diagnóstico | Observaciones |
|------|-----------------------|------|------|--|---|
| 1 | L. G. D. H. 4.330. | 21 | F. | Cálculo radiotransparente en riñón izquierdo. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 2 | V. F. P. H. 4.336 | 48 | F. | Fistula uretero-vésico-vaginal posthisterectomía. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 3 | F. E. A. H. 4.338. | 55 | F. | Cistocele y ligera cistitis. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 4 | M. R. G. H. 4.343. | 22 | F. | Litiasis biliar. Nada urológico. | Pielografía ascendente del lado derecho. No acusa molestias. |
| 5 | R. M. G. H. 4.331. | 54 | M. | Adenoma de próstata y estrechez uretral. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 6 | A. H. I. H. 4.354. | 38 | F. | Acodadura uréter lado derecho a nivel de 3 lumbar. Riñón derecho distendido. | Pielografía ascendente del lado derecho. No acusa molestias durante la exploración, pero relata haber sentido a las 16 horas fuertes dolores tipo cólico renal que inmediatamente cedieron con el nokhel. |
| 7 | M. G. L. H. 4.355. | 30 | F. | Cálculo ureteral radiotransparente del lado derecho. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 8 | A. O. A. H. 4.381. | 31 | F. | Anulación riñón izquierdo por tuberculosis. | Pielografía ascendente del lado derecho. No acusa molestias. |
| 9 | A. Y. I. H. 4.382. | 45 | F. | Pionefrosis izquierda litiasica con perinefritis. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 10 | P. P. C. H. 4.387. | 38 | M. | Estrechez uretral muy marcada. | Reparada su estrechez uretral se realiza pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias durante el cateterismo, pero a las 9 horas padece dolores tipo cólico renal en lado izquierdo que ceden automáticamente con la inyección de nokhel. |
| 11 | M. P. L. H. 4.394. | 52 | M. | Esclerosis cuello vesical. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 12 | L. M. I. H. 4.406. | 28 | F. | Tuberculosis renal. | Cateterismo bilateral para separación de orinas e inoculación al cobaya. No acusa molestias. |

| Caso | Filiación | Edad | Sexo | Diagnóstico | Observaciones |
|------|------------------------|------|------|--|--|
| 13 | M. Ch. B. H. 4.414. | 37 | F. | Tuberculosis renal bilateral. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias durante el cateterismo. A las 13 horas, crisis renoureteral del lado derecho que cede rápidamente con la inyección de nokhel. |
| 14 | M. F. F. H. 4.425. | 38 | F. | Nefroptosis renal derecha. | Pielografía ascendente del lado derecho. No acusa molestias. |
| 15 | R. V. A. H. 4.432. | 27 | F. | Cálculo renal izquierdo. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 16 | B. L. S. H. 4.435. | 57 | M. | Cálculo radiotransparente en cáliz superior riñón izquierdo. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 17 | F. G. J. H. 4.440. | 42 | M. | Cálculos radiotransparentes del uréter derecho. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 18 | A. R. E. H. 4.450. | 31 | F. | Riñón derecho anulado por tuberculosis. | Pielografía ascendente del lado derecho. No acusa molestias. |
| 19 | I. S. T. H. 4.451. | 42 | F. | Pionefrosis litiásica en riñón izquierdo doble. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 20 | A. V. P. H. 4.453. | 56 | M. | Riñón izquierdo anulado por litiasis ureteral. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 21 | A. A. D. H. 4.456. | 35 | F. | Nefroptosis derecha con uréter acodado. | Pielografía ascendente del lado derecho. No acusa molestias durante el cateterismo. A las 5 horas, crisis renoureteral del lado derecho que cede rápidamente con la inyección de nokhel. |
| 22 | M. F. C. H. 4.559. | 52 | F. | Litiasis yuxtavesical derecha. | Pielografía ascendente del lado derecho. No acusa molestias durante el cateterismo. A las 14 horas, fuerte crisis renoureteral derecha que apenas se alivia con una inyección de nokhel, repitiendo el acceso con toda intensidad. |
| 23 | M. A. C. H. 4.566. | 26 | F. | Tuberculosis renal izquierda. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 24 | M. M. B. H. 4.578. | 57 | M. | Ureterohidronefrosis por litiasis ureteral izquierda. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 25 | F. A. V. H. 4.604. | 66 | F. | Pielonefritis bilateral. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 26 | B. M. G. H. 4.506. | 17 | M. | Anulación riñón izquierdo por tuberculosis. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 27 | A. M. F. H. 4.623. | 48 | F. | Cistitis crónica. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 28 | R. G. G. H. 4.626. | 23 | F. | Nefroptosis derecha con pielonefritis. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 29 | F. G. N. H. 4.649. | 36 | M. | Litiasis renal radiotransparente lado izquierdo. | Pielografía ascendente del lado izquierdo. No acusa molestias. |
| 30 | J. L. L. H. 4.669. | 64 | M. | Neoplasia polo superior riñón derecho. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias. |
| 31 | C. V. F. H. 4.680. | 37 | F. | Poliquistosis inicial. | Pielografía ascendente bilateral. No acusa molestias durante el cateterismo, pero a las 12 horas, crisis dolorosa tipo cólico renal en lado derecho que cede con la inyección de nokhel. |

COMENTARIO.

De los 31 enfermos experimentados, 10 son varones y 21 hembras. Las edades han oscilado entre 17 y 66 años de edad (casos 26 y 25). Los diagnósticos han sido representativos de muy diversas patologías, debido sin duda a que la serie estudiada no ha sido preestablecida, sino formada a partir de 31 enfermos seguidos que uno tras otro fueron llegando al cateterismo.

Las exploraciones realizadas corresponden a 14 pielografías ascendentes bilaterales, 7 pielografías ascendentes del lado derecho, 9 pielografías ascendentes del lado izquierdo y un cateterismo bilateral, para obtención de orinas separadas.

De los 31 enfermos tratados, tan sólo seis experimentaron molestias de tipo espástico renoureteral después de realizada la exploración, apareciendo los síntomas en el transcurso de 5 a 16 horas (casos 6, 10, 13, 21, 22 y 31). De estos seis casos, cinco respondieron rápidamente a la inyección de nokhel con la desaparición de las molestias. Tan sólo un enfermo (caso 22) refirió que las molestias apenas se aminoraron con la inyección, recrudeciéndose el acceso cólico doloroso con mayor intensidad aún, haciéndole recurrir a la llamada de su médico habitual.

En ningún caso se han presentado síntomas que induzcan a pensar en fenómenos tóxicos del fármaco, cosa que no era de esperar dada la pequeña dosis administrada.

CONCLUSIONES.

Advertimos una evidente acción espasmolítica del clorhidrato de amikhellina, conocido con el nombre de Nokhel o F-19, como profiláctico de espasmos ureterales provocados por maniobras endoscópicas.

Consideramos que la acción del fármaco se establece rápidamente, dado que en ningún caso han sufrido molestias espásticas renoureterales los enfermos, durante o inmediatamente a la exploración cateterizante. Los enfermos que más tarde presentaron síndromes espásticos relatan (todos menos uno, en que fracasa la terapéutica) haberlos yugulado en breves momentos con la inyección de nokhel.

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la casa Promesa, quien nos facilitó las ampollas de Nokhel.

BIBLIOGRAFIA

- ANREP, G. V., KENAWY, M. R. y BARSOUM, G. S.—J. Pharm. and Pharmacol., 1, 164, 1949.
 ANREP, G. V., KENAWY, M. R. y BARSOUM, G. S.—Lancet, 1, 557, 1947.
 ANREP, G. V., KENAWY, M. R. y BARSOUM, G. S.—Amer. Heart J., 37, 531, 1946.
 ANREP, G. V., KENAWY, M. R. y BARSOUM, G. S.—Brit. Heart J., 8, 171, 1946.
 BARSOUM, G. S. y KENAWY, M. R.—Amer. Heart J., 47, 297, 1954.

- DURÁN ARROM, D.—Clin. y Laborat., 310, 1952.
 FINOT, A.—Presse Méd., 61, 378, 1953.
 FOURNEAU, J. O.—Annal. Pharm. Franç., 11, 685, 1953.
 GARCÍA VALDECASAS, F. y SALVÁ, J. A.—Cons. Sup. Investig. Cient., 1950.
 MONTORSI, W., SALVANESCHI, S. y COLOMB, G.—Archivio per le Sci. Med. (Torino), 79, 1954.
 MONTORSI, W., SALVANESCHI, S. y COLOMB, G.—Presse Méd., 63, 81, 1955.
 PESCADOR, L. y MARTÍN DE PRADO, B.—Cons. Gen. de Col. Méd. de Esp., 12, 29, 1952.
 PESCADOR, L.—Gaz. Med. France, 60, 1.463, 1953.
 RAYMOND-HAMET, M.—C. R. Acad. des Sci. Paris, 238, 1.624, 1954.
 TIFFENEAU, R.—Thérapie (París), 9, 471, 1954.
 TRIAS DE BES, L. y BALLESTA BARCONS, F.—Presse Méd., 61, 3, 1953.

SUMMARY

The writers point out a patent spasmolytic action of amikhellin hydrochloride, known as Nokhel or F-19, in the prevention of ureteral spasms induced by endoscopic procedures.

In their opinion, the action of the drug takes place rapidly, since the patients did not suffer from renoureteral spastic disturbances in any case either in the course of the catheterising examination or afterwards. All patients (except one in whom treatment failed) who developed spastic symptoms at a later stage reported the jugulation of the attack in a few moments with the injection of Nokhel.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir machen auf die deutliche spasmolytische Wirkung des Amil — Khellinchlorhydrates — aufmerksam bekannt unter dem Namen Nokhel oder F-19 — als prophylaktisches Medikament bei Uretherspasmen, wenn diese durch endoskopische Manipulationen erzeugt worden sind.

Wir glauben, dass die Wirkung des Pharmacos schnell eintritt, weil die Patienten während oder gleich nach der Katheterisierung keinerlei spastique rhenouretherale Beschwerden hatten. Die Kranken, die später spastische Symptome aufwiesen, sagten alle mit Ausnahme von einem, bei dem die Therapie versagte dass die Beschwerden kurze Zeit nach der Injektion mit Nokhel aufhörten.

RÉSUMÉ

Nous observons une évidente action spasmolytique du chlorhydrate de amikhellin, connu sous le nom de Nokhel ou F-19, comme prophylactique des spasmes urétéraux provoqués par des manœuvres endoscopiques.

Nous considérons que l'action du médicament s'établit rapidement étant donné qu'en aucun cas les malades ont souffert des troubles spastiques réno-urétéraux pendant ou immédiatement après l'exploration cathétérante. Les malades, qui plus tard présentèrent des symptômes spastiques (tous excepté un où la thérapeutique échoua), disent les avoir jugulés quelques instants après l'injection de Nokhel.