

SUMMARY

A new method is reported for the estimation of serum cholinesterase. The assay is based on the inhibitory action of prostigmin on that enzyme.

A detailed description of the technique and course to be followed is given.

The fact that the procedure has been in use for a short time necessarily limits the evaluation of results.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine neue Methode zur Bestimmung der Cholinesterase im Serum beschrieben, welche sich, zur Bewertung, der hemmenden Wirkung des Prostigmins auf das erwähnte Enzym bedient.

Es wird eine genaue Beschreibung der Technik und der Handhabung des genannten Verfahrens angegeben.

Angesichts der Tatsache, dass wir erst seit kurzer Zeit mit diesem Verfahren arbeiten, ist die Bewertung der Ergebnisse natürlich beschränkt.

RÉSUMÉ

On présente une nouvelle méthode de détermination de la cholinestérase sérique, utilisant pour sa valorisation le pouvoir inhibiteur que la prostigmine a sur cet enzyme.

On fait une description détaillée de la technique et manipulation de ce procédé. La valorisation des résultats est forcément rare étant donné qu'il n'y a pas longtemps que nous réalisons ce procédé.

NOTAS CLINICAS

ULCERAS PEPTICAS EN RELACION CON TRATAMIENTOS POR LA FENILBUTAZONA (*)

T. GUIASOLA PÉREZ.

Gijón.

Como es bien sabido, se hace actualmente un gran empleo de los preparados de la fenilbutazona para el tratamiento de variados procesos, de un modo especial de los encuadrados en el amplio campo de las llamadas enfermedades reumáticas, debido, sobre todo, a sus excelentes resultados en la mayoría de los casos. Es también conocido de todos que su empleo, sin embargo, puede dar lugar a accidentes tóxicos, algunos incluso de suma gravedad; pero dichos accidentes, ya sea porque se cree poco en ellos o porque, en realidad, los verdaderamente graves no suelen ser muy frecuentes, son a veces poco valorados en la práctica. En la presente comunicación, y con motivo de la observación de cinco casos de *ulcus péptico* en relación evidente con la droga que fueron vistos por nosotros, queremos dar una nueva voz de alarma contra su empleo alegre e indiscriminado, voz que ya viene siendo dada desde hace varios años por diver-

sos autores, especialmente anglosajones y franceses.

A modo de recordatorio diremos que la droga en cuestión es un derivado de la antipirina, de la que también se deriva el pirazol. Empleada primeramente su sal sódica como disolvente de la antipirina o piramidón, pronto se vió que sus beneficiosos efectos terapéuticos eran debidos más al disolvente, esto es, a la fenilbutazona, que al mismo piramidón, y de ahí que en la actualidad, si bien aún siguen preparándose medicamentos con la citada asociación, predominen los fármacos con dicha sustancia como único o primordial agente medicamentoso.

Los principales efectos de la droga sobre el organismo son antiflogísticos, antitérmicos y analgésicos. La primera parece ser su propiedad más importante, debiéndose a su poder de disminuir la permeabilidad capilar. El mecanismo de acción de la fenilbutazona no es aún bien conocido, si bien HARWETH y HEILMEYER lo creen debido a una acción directa sobre el metabolismo celular. La similitud de efectos entre ella y la cortisona y el ACTH (retención de agua, sodio y cloro, activación de *ulcus*, indicaciones terapéuticas parecidas, etc.), hizo que se pensase en un principio en un mecanismo de acción similar entre los tres productos citados. No obstante, desde que se comprobó que la fenilbutazona no influye sobre la eliminación del potasio, no produce eosinopenia y no aumenta la elimi-

(*) Comunicación presentada en la Academia Médico-Quirúrgica de Gijón, en la sesión del día 11 de mayo de 1955.

nación de los 17-cetoesteroides, se ha venido desechando tal idea, pensándose que contrariamente a los dos incretas señalados su acción no se ejerce a través del eje hipófisis-suprarrenal.

Si bien la casi totalidad de los autores dan cuenta de la toxicidad de la fenilbutazona, varían, no obstante, las opiniones sobre su importancia y frecuencia. De todos modos, la tendencia dominante actual es la de no despreciar sus posibles efectos tóxicos, manejar el medicamento con cautela y hacer una buena discriminación de los enfermos a los que puede serles aconsejado sin peligros, al objeto de que, como es norma en Medicina, los beneficios que pueda reportar su uso sean mayores que los riesgos que su empleo pueda ocasionar.

Los efectos tóxicos de la fenilbutazona pueden ser divididos sencillamente en leves y graves, siendo afortunadamente los segundos mucho menos frecuentes que los primeros. Entre los leves tenemos como trastornos más frecuentes los siguientes: retención de agua, náuseas, rash, vértigos y epigastralgias. Entre los graves: agranulocitosis, trombocitopenia, púrpuras sin trombocitopenia y activación de úlceras pépticas. Probablemente el estudio estadístico más importante y numeroso sobre la toxicidad de la fenilbutazona es el realizado por KUZEL y colaboradores, los cuales la emplean en 800 enfermos aquejados de diferentes procesos, entre los que encuentran un 40 por 100 de efectos tóxicos, de los cuales un 15 por 100 son lo suficientemente intensos como para obligar a la suspensión del medicamento. Entre los trastornos graves hallan un 1 por 100 de activación de úlceras gastroduodenales, de las cuales, 3 (0,37 por 100) se complican con hemorragias copiosas. Encuentran hepatitis en un 0,25 por 100, trombocitopenia en un 0,12 por 100, púrpuras en un 0,5 por 100 y, por fin, la complicación tóxica más grave, la agranulocitosis, en un 0,6 por 100. En la proporción del 40 por 100 de efectos tóxicos en los enfermos tratados por fenilbutazona vienen a coincidir, cifra arriba o abajo, la mayoría de los autores que se han ocupado sobre este particular.

Dejando ya a un lado estas consideraciones generales sobre la droga que nos ocupa, vamos a ceñirnos desde ahora en adelante de un modo exclusivo a sus relaciones con el ulcus péptico, objeto primordial del presente trabajo. Hoy día parece indudable, tanto por observaciones clínicas como de laboratorio, que la fenilbutazona es capaz de producir de un modo inicial o de reactivar dicho padecimiento, siendo cada vez más numerosas las comunicaciones aparecidas en las revistas profesionales dando cuenta de tal hecho. A este respecto, e independiente de la estadística de KUZEL y colaboradores ya indicada, en la literatura a nuestro alcance hemos podido recoger las siguientes citas: KRAININ manifiesta haber observado úlceras pépticas secundarias a tratamientos con fenilbutazona, acompañadas algunas de ellas de hemorragias copio-

sas. SHIELD y colaboradores observan incluso casos de perforación ulcerosa en el curso de tratamientos con la droga. NANCY y DILLING las han encontrado unidas a agranulocitosis. SEZE y LEBERNIEUX, en 52 reumáticos en tratamiento con el medicamento en cuestión, hallan seis ulcus activados. MORIN y colaboradores manifiestan haber observado una hemorragia incoercible en un enfermo tratado con irgapirina, la cual llega incluso a ser mortal, encontrando en la gastroscopia numerosas ulceraciones sangrantes. RAFENSPERGER observa el caso de un enfermo tratado con la droga en el que aparecen ulceraciones múltiples gástricas, sin haber padecido síntomas digestivos anteriores. Considera que el hecho de ser inmediatas a dicho tratamiento, el hallarse localizadas las ulceraciones en el tercio superior del estómago, su multiplicidad y el intenso edema observado en la mucosa son datos en favor de su etiología tóxico-medicamentosa. Entre nosotros, CALVO MELENDRO da cuenta también de una úlcera duodenal sangrante en relación evidente con un tratamiento de irgapirina y butazolidina.

No se halla aún esclarecido el mecanismo por el cual se producen úlceras gastroduodenales en los tratamientos con la fenilbutazona. Es probable, según BARCELÓ y SERRA-PERALBA, que además de por el riñón parte del medicamento se elimine también a través del estómago, pues tanto en los tratamientos realizados por vía oral como en los efectuados por vía parenteral o rectal uno de los síntomas tóxicos más frecuentes son las epigastralgias. Esto hace sospechar que la droga, como decimos, pueda ser eliminada a través de la mucosa gástrica en donde ejercería su acción tóxica e irritativa, la cual, en estómagos predisponentes o previamente sensibilizados por padecimientos ulcerosos anteriores, sería capaz de llegar a producir verdaderas ulceraciones, ya iniciales o por reactivación de antiguos procesos ulcerosos silentes hasta el momento de comenzar el tratamiento por la fenilbutazona.

A continuación aportamos cinco casos clínicos observados por nosotros en el transcurso de estos últimos tiempos en los que la relación de causa a efecto, esto es, tratamiento por preparados de la fenilbutazona y aparición o reactivación de ulcus nos parece del todo evidente. Es probable que si al preguntar a un enfermo sus antecedentes personales se insistiese sobre el particular la frecuencia de úlceras consecutivas a tratamientos con esta droga fuese mayor, puesto que muchos enfermos apenas dan valor a unos simples dolores articulares o musculares que desaparecieron con unas inyecciones, unos supositorios o unas pastillas, y que cuando vienen a la consulta ya han olvidado del todo. Sigue a este respecto algo similar a la frecuencia de las hepatitis por suero homólogo, cuyo número sería mucho mayor si al interrogar a un enfermo icterico se insistiese sobre si semanas o meses antes le habían administrado inyecciones para el tratamiento de algún otro proceso (calcio o tó-

nicos para combatir un estado de astenia, inyecciones balsámicas para curar un catarro, penicilina para combatir alguna infección incluso banal, etc.), el cual, muchas veces por su pequeña importancia, el enfermo ha olvidado ya al serle hecho el interrogatorio, quedando etiquetada en nuestro fichero como hepatitis epidémica lo que es en realidad una hepatitis por suero homólogo. Aunque sea apartándonos un poco del tema de nuestro trabajo, queremos señalar, ya que viene a relación, que aunque a primera vista dicha distinción diagnóstica parece tener un mero valor académico, puesto que el tratamiento viene a ser el mismo entre ambas formas de hepatitis, no deja, sin embargo, de tener verdadero interés práctico desde el momento que sabemos el peor pronóstico de las hepatitis por suero homólogo en relación con la forma epidémica.

A continuación reseñamos lo más brevemente posible los cinco casos anunciados:

CASO 1.—A. C. G., varón, cuarenta y cinco años, empleado. Se pone dos cajas de inyectables de irgapirina para combatir una ciática. A los diez días de concluir las comienza a sentir dolores muy intensos en epigastrio, propagados hacia hipocondrio derecho y a espalda, los cuales suelen ser a las tres horas después de haber comido, mejorando con la nueva ingestión de alimentos, con alcalinos y en cama. A los diez días de iniciado dicho cuadro, el 3-III-54, acude a nuestra consulta, observándole a rayos X un nicho "de frente" en cara posterior duodenal de gran tamaño, junto con una plenificación fugaz de bulbo. Se hace un tratamiento con Banthine que le alivia poco, por lo que a los quince días de iniciada se suprime y se pasa a hacer el tratamiento clásico antiulceroso. La ulceración es rebelde a todo tratamiento, tanto clínica como radioscópicamente, disminuyendo el tamaño del nicho con mucha lentitud. Al fin, pasados dos meses de iniciado el tratamiento, comienza a iniciarse una mejoría franca, y a los tres meses de él consigue verse la desaparición del nicho. Desde entonces, en los dos años transcurridos hasta el momento actual, el enfermo no ha vuelto a experimentar ninguna molestia gástrica, lo que ha podido ser comprobado, pues, independientemente de las relaciones médicas, también llevamos relaciones sociales con él. Anteriormente al cuadro digestivo reseñado nunca había experimentado molestias de dicho aparato.

CASO 2.—C. G. A., hembra, soltera, treinta y ocho años, sus labores. La vemos el 14-V-54, manifestándose que hace veinte días tuvo dolores reumatoideos generalizados que le trataron con tres cajas de supositorios de butazolidina, por lo que duró el tratamiento unos siete días. A los dos días de concluido, esto es, unos diez días antes de ser vista por nosotros por vez primera, comenzó a notar dolores gástricos a las dos horas de las comidas, los cuales aliviaban con ellas y en cama, no habiendo tomado alcalinos. Además, náuseas y estreñimiento. En la exploración radioscópica se observó un nicho plano en curvadura menor, unos cuatro traveses de dedo por encima de ángulo. Anteriormente tampoco había sentido nunca molestias gástricas. La respuesta al tratamiento antiulceroso es buena y en la revisión radioscópica realizada al mes y medio se observa la desaparición del nicho ulceroso. La enferma, que pertenece al Seguro de Enfermedad, no ha vuelto a aparecer por nuestra consulta, por lo que se sospecha fundadamente que tampoco haya vuelto a experimentar recidivas.

CASO 3.—A. L. A., cuarenta y siete años, varón, empleado. En agosto de 1952 acude a nuestra consulta por padecer desde hace dos meses un cuadro gástrico atí-

pico, demostrando la exploración radioscópica que corresponde a un *ulcus pilórico*, pues se observa en ella un nicho de gran tamaño en pleno canal pilórico, vertiente superior, ya en contacto con la porción inmediata de bulbo duodenal, como si la úlcera cabalgase entre ambos órganos. Se le hace un tratamiento con Banthine, al que responde muy brillantemente, quedando el enfermo libre de molestias durante dos años y desaparecido el nicho ulceroso en las exploraciones radioscópicas practicadas en varias ocasiones. En septiembre del año 1954 se aplica dos cajas de irgapirina para combatir un lumbago, presentándose a los tres días de concluir la segunda caja fuertes dolores epigástricos que la radioscopia demuestra son debidos a una recidiva de su *ulcus pilórico*. Un nuevo tratamiento con Banthine consigue yugular rápidamente el nuevo brote ulceroso, y hasta el momento actual el enfermo no vuelve a presentar nuevas molestias digestivas. Como una prueba más del papel ulcerígeno de la fenilbutazona hemos de señalar que este enfermo se cuida muy poco de su estómago, siendo un fumador fuerte y no privándose de tomar a diario bebidas alcohólicas, incluso concentradas, pese a lo cual únicamente experimentó la recidiva ulcerosa cuando se aplicó dicha medicación.

CASO 4.—A. R. G., cuarenta y cuatro años, varón, empleado. Presenta un síndrome ulceroso típico que comenzó hace unos veinte años. En tres ocasiones (21 julio 1952, 1 octubre 1952 y 6 junio 1953) pudimos poner en evidencia una úlcera de curvadura menor localizada a un traveses de dedo por encima de ángulo, acompañada de una típica "reacción antral" en el sentido de GUTTMAN. Desde el año 53 hasta el actual el enfermo se hallaba bastante bien, sin sentir más que ligeras molestias dispépticas muy de tarde en tarde. Las revisiones radioscópicas practicadas estos tres últimos años no pudieron demostrar el nicho, persistiendo, sin embargo, en todas ellas la "reacción antral", probablemente ya en fase de "fibrosis" inmodificable por el tratamiento.

El 13-III-56 acude nuevamente a nuestra consulta, pues ha comenzado a sentir de nuevo desde hace cerca de un mes dolores de estómago muy intensos, como nunca los había tenido. Desde dos meses antes a la consulta que referimos venía siendo tratado con múltiples y abundantes preparados de fenilbutazona por las tres vías, a consecuencia de una ciática muy rebelde y dolorosa. La radioseopía muestra nuevamente el nicho ulceroso de localización ya conocida, si bien de un tamaño mucho mayor que en las exploraciones anteriores. Suprimida la fenilbutazona, y puesto a tratamiento antiulceroso energético, el enfermo comienza a mejorar lentamente. La revisión radioscópica efectuada mes y medio después señala una sensible disminución del tamaño de la úlcera.

CASO 5.—J. V. G., varón, cuarenta años, ferroviario. Hace diez años, cuadro dispéptico de breve duración que cedió con alcalinos. Hace dos años, durante cuatro meses, síndrome ulceroso típico que la radioscopia mostró corresponder a un *ulcus duodenal*, encontrándose en ella un duodeno deformado de un modo típico ulceroso. Puesto a tratamiento quedó bien hasta el momento actual (11-IV-56), manifestando ahora que desde hace quince días vuelve a notar molestias dolorosas en epigastrio de ritmo característico. Una semana antes se había puesto una caja de supositorios de butazolidina para combatir un lumbago. La nueva exploración radioscópica sigue mostrando la deformidad ulcerosa citada. El enfermo está actualmente en pleno tratamiento y va mejorando.

Como hemos podido ver siguiendo la lectura de los casos presentados, los dos primeros pueden considerarse como desencadenados de un modo inicial y primario por la fenilbutazona. Los tres restantes, son, por el contrario, reactivaciones de antiguas úlceras que por llevar mu-

cho tiempo de silencio clínico es lógico hacer responsable a la droga de su despertar. Por otra parte, las relaciones cronológicas entre su administración y la presentación de las úlceras se hallan lo suficientemente cercanas como para atribuir a aquélla su iniciación o recidiva, por lo que creemos que pueda ser desecharada la objeción de que pudiese tratarse de una casual coincidencia entre una recidiva temporal o estacional ulcerosa y la administración de la fenilbutazona.

Para concluir, y después que hemos creído mostrar una vez más las indudables relaciones entre la aplicación de la fenilbutazona y la producción de úlceras pépticas, es natural que pretendamos sacar ciertas conclusiones prácticas de tal hecho. Dichas conclusiones por fuerza tienen que ser las preconizadas con anterioridad por diversos autores y que ya hemos insinuado a lo largo de la comunicación. Se basan sobre todo en el estudio atento de los antecedentes patológicos del enfermo tributario de los beneficios de esta medicación. Desde el punto de vista de la prevención de úlceras por la fenilbutazona, es lógico que desistamos de aplicarla a individuos con úlcera activa o que la han padecido anteriormente, a enfermos con síndromes gastríticos, dispépticos, de acidismo, hepáticos, entéricos y también, naturalmente, a enfermos caquéticos por neoplasias digestivas. Dada la predisposición familiar al ulcus, quizás fuese también prudente desistir de aplicarla, o por lo menos, hacerlo con suma cautela, en individuos con una historia ulcerosa familiar cargada. De otras contraindicaciones extradigestivas (cardíacas, renales, sanguíneas, etc.) no nos ocuparemos por no hacer el tema demasiado largo y por salirse realmente de él.

Valorando bien todos los datos señalados, evitaremos al enfermo no apto para recibirla todos los perjuicios de una medicación intempestiva, a la vez que aprovecharemos todos los grandes beneficios que la fenilbutazona puede reportar a todo paciente que no presente contraindicaciones para su empleo.

RESUMEN.

Se presentan cinco casos de úlceras pépticas iniciadas dos de ellas y reactivadas las tres restantes por preparados de fenilbutazona. Se estudian los efectos tóxicos de la droga y se previene contra su empleo indiscriminado, al objeto de evitar complicaciones tóxicas en los enfermos en los que se halla contraindicada y no deslucir los brillantes resultados de los casos en los cuales su uso no ofrece peligros.

BIBLIOGRAFIA

- BARCELÓ y SERRA-PERALBA.—Med. Clin., 20, 152, 1953, y Rev. Esp. de Reumatismo, 5, 53, 1953.
 CALVO MELENDO.—Rev. Esp. Ap. Dig. y Nutr., 13, 151, 1954.
 HARWERTH y HEILMEYER.—Cit. PUIG LEAL, Rev. Clín. Esp., 53, 105, 1954.

- KRAININ.—Jour. Am. Med. Ass., 152, 28, 1953.
 KUZEL y col.—A. M. A. Arch. Int. Med., 92, 5, 1953.
 MORIN y col.—Presse Med., 61, 411, 1953.
 NANCY y DILLING.—Lancet, 264, 1230, 1953.
 SEZE y LEVERNIEUX.—Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 60, 389-392, 1953.
 SHIELD y col.—Jour. Am. Med. Ass., 152, 28, 1953.
 RAFFENSPERGER.—Jour. Am. Med. Ass., 152, 1-2-5, 1953.

DISTROFIA EPIPHYSIALIS MULTIPLEX

C. JIMÉNEZ DÍAZ y E. LÓPEZ GARCÍA.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas. Madrid.

Esta designación ha sido aplicada por FAIRBANK¹ a un trastorno curioso de la osificación de las epífisis que se manifiesta en la infancia y pubertad, afectando de modo simétrico a diferentes huesos, de base constitucional. Anteriormente se citan observaciones múltiples de BARINGTON-WARD (1912), CLARK (1929), EICKENBERG (1915), habiendo sido JANSEN (1934) el que hizo la primera descripción sistemática del proceso, como una entidad clínica que debe distinguirse de la discondroplasia, condrodistrofia, enfermedad de Morquio-Brailsford y osteocondritis. FAIRBANK hizo ulteriormente un estudio más amplio basado en 20 observaciones personales. Entre otros trabajos ulteriores, mencionamos el de CHRISTENSEN y cols.², que hace referencia a 34 casos publicados en la literatura, presentando 4 casos personales, y el de JACKSON y cols.³, con 6 casos.

Se trata en esencia de una afectación de los cartílagos epifisarios, múltiple, en las extremidades y vértebras, con retardada diferenciación celular y osificación irregular, solamente en algunas zonas, lo cual origina deformidades articulares, a veces cifosis, piernas en X, alteraciones de la marcha y crecimiento disminuido; no se produce un verdadero enanismo como en la acondroplasia y los dedos aparecen gordos y rechonchos. En cerca del 50 por 100 de los casos el trastorno es familiar, y en la evolución ulterior se produce una reparación imperfecta que permite una vida corriente con más o menos deformidad. No existe defecto mental.

Nosotros hemos tenido ocasión de observar el caso que describimos a continuación:

A. L. T., varón de once años. Nació de parto normal, pareciéndole a la madre que tenía la cabeza algo grande. La dentición fué normal y empezó a andar a los once meses. A los cinco años le notaron que se cansaba y no andaba bien; poco más tarde se advirtió que la rodilla derecha tenía una configuración diferente de la izquierda. Más adelante se le torció el pie izquierdo y esa pierna se fué curvando con convexidad externa. Ultimamente tiene dolores en las corvas y, a veces, en las rodillas. Con frecuencia ha tenido diarreas, y alguna vez anginas. Sus padres y diez hermanos están todos sanos. No ha habido caso semejante en la familia.

El aspecto del niño y su estado de nutrición, color