

cias al epiploon menor. Liberación de estómago y duodeno. Se procede a la práctica de una resección 3/4 del estómago y anastomosis tipo Billroth I con el duodeno. Una vez abierta la pieza se ven perfectamente dos úlceras a ambos lados de corvadura menor, con convergencia de pliegues en cada una, dejando entre ambas un rombo de mucosa normal (esquema de la fig. 3).

CONCLUSIÓN.

Queda aclarado el mecanismo "patogénico" de la falsa imagen neoplásica y se confirma el informe dado por el doctor GÁNDARA. La convergencia de pliegues en ambas úlceras y la retracción consecutiva había producido una bolsa de mucosa sana a expensas de corvadura me-

nor, que era la que producía, radiológicamente, el nicho de aspecto maligno. El epiploon menor con adherencias y plastrón inflamatorio era seguramente el bultoma que palpábamos.

¿Podemos sacar de este caso alguna enseñanza? Creemos que el único interés que presenta, a nuestro juicio—aparte de que nos demuestra una vez más la enorme importancia de la exploración gastroscópica—, es su curiosidad. Ante un hecho semejante de duda diagnóstica se debe hacer la laparotomía exploradora, método exploratorio que debemos prodigar más, el cual carece de peligros y es a veces el único medio seguro para hacer un diagnóstico o una terapéutica salvadora.

REVISIONES TERAPEUTICAS

ANTICOLINERGICOS Y ULCERA GASTRODUODENAL

C. GONZÁLEZ CAMPOS.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas del Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ. Policlínica A de Aparato Digestivo. Jefe: Doctor H. G. MOGANA.

En la patogenia de la úlcera péptica hay un factor que la mayoría de los autores considera imprescindible, y es el ácido clorhídrico del jugo gástrico. Esto hace que el esfuerzo haya ido encaminado a intentar su inhibición completa o, al menos, parcial, ya que con la neutralización temporal pocas veces se obtiene la curación de la úlcera.

SUN, SHAY y CIMINERA¹ y² piensan que la inhibición o neutralización de la acidez ha de ser tal, que mantenga el jugo gástrico a un pH 4,5 o más alto durante un período suficientemente largo, sobre todo después de la ingestión de alimentos, pues así la actividad péptica se reduce al mínimo.

Esto se ha intentado por varios caminos. Por procedimientos quirúrgicos mediante la sección del vago y la supresión de aquellas porciones del estómago encargadas de la secreción ácida, y por procedimientos farmacológicos mediante una serie de drogas con mayor o menor capacidad para producir la interrupción de la conducción nerviosa de que dependería la secreción ácida (vagotomía médica).

El encargado de regular las funciones vegetativas de los órganos internos es el sistema nervioso autónomo, integrado por los sistemas antagónicos simpático y parasimpático. El parasimpático que inerva los órganos gastrointestinales tiene sus células originarias en la médula, y los axones de aquéllas forman las fibras preganglionares, haciendo sinapsis en las células ganglionares que se encuentran en el órgano inervado, y desde aquí parten las fibras postganglionares para terminar en el músculo liso, células glandulares, etc.

Ambos sistemas, simpático y parasimpático, en

el individuo "sano", se hallan en un perfecto equilibrio, y cuando este equilibrio se rompe, se desarrolla una hiperactividad del parasimpático, es decir, una parasimpaticotonía o vagotonía. Hoy se admite (McDOUNGH, HAMMOND³), siguiendo la doctrina de SELYE, que este desequilibrio está determinado por la tensión nerviosa producida por la suma de situaciones vitales, a lo que se ha llamado "Stress de situación".

Por ser el parasimpático el encargado de las funciones vegetativas de los órganos gastrointestinales, se pensó que su sección, vagotomía, podría inhibir la producción de ácido clorhídrico, y que esta sección sería un método de curación de la úlcera péptica. WALTERS y CHANCE⁴ obtienen con ella el 64 por 100 de buenos resultados, y para DRAGSTED y WOODWARD⁵ los resultados satisfactorios obtenidos en úlceras gástricas, son del 62 por 100. Hace notar GARCÍA MORÁN que los efectos al cabo del tiempo indican que la secreción de ácido clorhídrico es más elevada a los cinco años que en el tiempo inmediato a la vagotomía, siendo mayor la respuesta a la insulina y más acusada la motilidad gástrica. Además, con ella no se obtienen los resultados que con la gastrectomía subtotal, y no se pueden evitar las recidivas⁶.

Asociándola con la gastroenterostomía, WALTERS y CHANCE no obtienen tampoco mejores resultados que con la vagotomía sola, siendo frecuente la aparición de náuseas, trastornos de motilidad, diarreas, etcétera, que por lo menos en el 17 por 100 necesitan después la resección, aparte los casos en que aparece después la úlcera de boca anastomótica. Esto último parece deberse a que como el píloro queda intacto, retiene más tiempo del conveniente los alimentos, provocando mayor secreción ácida. Incluso asociada con la gastroenterostomía sólo se obtiene aclorhidria en el 34 por 100 de los enfermos, mientras asociada a la resección se obtiene en el 72 por 100⁷.

Parece haber cierto optimismo en la asociación de la gastrectomía parcial con la vagotomía, como

hace notar GARCÍA MORÁN⁹; pero WALTERS y CHANCE¹ aconsejan que esto se reserve para aquellos casos en que la gran acidez y ciertas características hereditarias hagan suponer una predisposición para la presentación de recidivas, pues esta asociación hace que las complicaciones y la mortalidad sean tres veces más frecuentes.

Para WALTERS, PRIESTLEY y BELDING, el 82,5 por 100 de las úlceras gastroyeyunales que aparecen en los años sucesivos como manifestación de recidiva, exige una nueva intervención, haciendo resaltar que cuando en primer lugar se hizo resección de menos de dos tercios del estómago, conviene llevar a cabo la resección total acompañada de vagotomía, obteniéndose así hasta el 87,5 por 100 de buenos resultados¹.

Estudiando el modo de acción del "stress", HUME⁸ pensaba que por la excitación del hipotálamo se libera una hormona hipotalámica anterior que actuaría sobre la hipófisis liberando ACTH, que para GRAY⁷ estimularía la corteza adrenal produciendo corticoides adrenales que actuarían sobre la mucosa gástrica estimulando la producción de ácido clorhídrico y pepsina por las células secretoras gástricas, para lo que no es necesario que el vago esté intacto. PORTER, MOVIUS y FRENCH¹⁰ observan que el hipotálamo actúa por dos vías distintas sobre la secreción: una neural, con origen en el hipotálamo anterior, cuyo estímulo hace aumentar rápidamente la secreción de ácido clorhídrico y que no se ve afectada por la adrenalectomía o la sección de la médula cervical, pero que es abolida por la vagotomía, y otra que, originándose en el hipotálamo posterior, responde más tardíamente al estímulo y no se ve afectada por la vagotomía o la sección de la médula cervical, pero que es abolida por la adrenalectomía esté o no intacto el vago. SUN y SHAY piensan que este segundo mecanismo ha de efectuarse por medio de la hipófisis posterior, de donde partirían los impulsos a la porción medular de la glándula adrenal, la que actuaría sobre la hipófisis anterior estimulando la producción de ACTH, que ocasionaría luego la liberación de corticoides adrenales, que actuarían sobre la secreción gástrica. Estiman que por ello es necesario admitir una fase adrenal de la secreción gástrica, siendo sobre ésta donde se llevaría a cabo la acción del "stress"¹¹.

Los impulsos nerviosos son transmitidos a través del ganglio hasta el lugar efector por medio de mediadores químicos. La acetilcolina es el mediador químico ganglionar en los sistemas simpático y parasimpático, así como en los lugares efectores del parasimpático, mientras que en los lugares efectores del simpático actúa un mediador químico distinto, la simpatina. De aquí surge que se denominen "nervios colinérgicos", sinónimo de parasimpático, a los que tienen como mediador químico a la acetilcolina, y "drogas colinérgicas" a las que estimulan el parasimpático; en cambio, la denominación de "nervios adrenérgicos" es sinónimo de simpático, y "drogas adrenérgicas" son las que sirven para estimularlo. De aquí que la droga que inhibe la transmisión sináptica de los nervios parasimpáticos (colinérgicos) sea un "anticolinérgico".

El ideal sería lograr una droga que inhibiese electivamente los impulsos nerviosos en los ganglios y lugares efectores del parasimpático, sin afectar la transmisión en los ganglios simpáticos. Desgraciadamente esto no se ha logrado hasta ahora, y por eso todas producen una serie de efectos secunda-

rios más o menos severos y desagradables que limitan su empleo en la clínica.

A pesar de no lograrse los efectos mencionados, estas drogas tienen acción de inhibir en mayor o menor grado la hipermotilidad, hipersecreción y el dolor, síntoma que, dependiente en cierta forma de aquéllos, es el que primero y más eficazmente se ve influido por los anticolinérgicos.

Para la producción y percepción del dolor (PALMER, KIRSNER, WANSTEENHUYSE¹²) son necesarios un estímulo adecuado, alteraciones en la motilidad gastroduodenal y una vía sensitiva permeable hasta la corteza cerebral.

Para estos autores, así como para BONNEY y PICKERING el estímulo más frecuente en la producción del dolor es el ácido clorhídrico del jugo gástrico, que actúa disminuyendo el umbral de las terminaciones nerviosas y favoreciendo la inflamación, lo que a su vez disminuye más el umbral de sensibilidad. Por lo tanto, cualquier droga que haga bajar la producción de ácido clorhídrico libre, elevando el umbral de excitación al disminuir el proceso inflamatorio, actuará disminuyendo la exposición de las terminaciones nerviosas al estímulo ácido. No obstante, nuestro profesor, el Dr. MOGENA, ha comprobado clínicamente que los niveles de ácido clorhídrico acusan poca variación entre los períodos de dolor y los de calma en enfermos ulcerosos.

Para otros autores juega papel importante la existencia de motilidad no normal, y así HIGHTOWER encuentra correlación entre el dolor intermitente ulceroso y las contracciones antrales y duodenales, y RUFFIN piensa que en los casos no complicados el dolor va ligado a motilidad anormal, aunque para PALMER y KIRSNER la motilidad anormal tenga solamente papel secundario¹³. Estas drogas disminuyen en diferente grado la motilidad gastroduodenal, haciendo menor el contacto del ácido clorhídrico con la superficie ulcerada (RAFSKY, FEIN, etc.¹⁴).

Que los anticolinérgicos no interfieren el mecanismo de producción del dolor nos lo demuestra que si a un enfermo, en período de calma por tratamiento con estas drogas, le damos ácido clorhídrico, aparece inmediatamente el dolor, como han podido comprobar PALMER, KIRSNER, etc.¹⁵.

La respuesta a un agente farmacológico depende de varios factores, unos relacionados con la droga y otros con el individuo. SUN y SHAY hacen notar que las dosis terapéuticas no han de administrarse con arreglo a un criterio rígido, sino que en cada individuo ha de buscarse la "dosis óptima efectiva", que es la que sin ocasionar efectos secundarios, produce supresión duradera de la acidez, con pH 4,5 ó más alto¹⁶. Pero esta "dosis óptima efectiva" tiene como inconveniente para su utilización en la clínica, que ha de ser determinada en cada individuo, e incluso puede variar de unos días a otros dentro de un mismo individuo. GOLD, GRACE, etc., demostraron que el estado de ánimo, humor, cólera, hambre, etc., producen una serie de alteraciones en el terreno, que condicionan la respuesta terapéutica¹⁷.

La terapéutica de la úlcera péptica ha de atender a estos puntos: dieta, psicoterapia, sedación física, psíquica y secretora, neutralización de la acidez y posibles trastornos endocrinos. Los anticolinérgicos no hacen sino ayudar más o menos directamente a la neutralización de la acidez, y en la mayoría de los casos es necesario emplear al mismo tiempo algún alcalino. Es difícil decir cuándo un anticolinérgico es mejor que otro, pues sucede con

frecuencia que donde uno falla, otro da el resultado apetecido. Todos suelen producir trastornos secundarios que desaparecen al disminuir la dosis, siendo necesario suprimir su administración solamente en un número muy reducido de enfermos. No obstante, por los beneficiosos resultados que en la mayoría de los casos ofrecen, están perfectamente indicados en la terapéutica del úlcus, pero solamente en calidad de "colaboradores".

Vamos a ocuparnos brevemente de los principales anticolinérgicos usados en la clínica.

Atropina.—Fue el primer alcaloide puro de la belladona, aislado por MEIN en 1831. Tiene acción anticolinérgica y posee un radical ácido trópico que le hace farmacológicamente activo. La dosis diaria oscila de 1 a 3 mg., variando la tolerancia de unos individuos a otros. Tiene efecto esasmolítico, disminuyendo la motilidad y secreción gástricas, pero con el inconveniente de producir frecuentemente, incluso en dosis moderadas, trastornos secundarios como taquicardia, enturbiamiento de visión, sequedad de boca, etc.¹⁵ y ¹⁶.

Pocas veces se obtiene inhibición completa de la secreción y los efectos de disminución son muy variables de unos individuos a otros^{1, 15} y ¹⁶.

En estudios sobre la supresión del dolor, MAC HARDY, BROWNE, etc., vieron que lo inhibía completamente en el 20 por 100 de los enfermos, lo disminuía en el 40 por 100 y no había alteraciones en el 40 por 100 restante¹⁷. FRIEDLANDER obtiene el 90 por 100 de recurrencias¹⁸.

A partir de ella se aislaron una serie de compuestos sintéticos: Eumidrin, Sintropán, Bellafolina, Trasentina, etc., que no son farmacológicamente más activos y con acción poco segura, por lo que no sustituyen con ventaja a la Atropina. Más recientemente se han aislado nuevos compuestos: Benty, Centrine, Trobenil, que son químicamente similares a los viejos atropínicos³ y ¹⁹.

Cloruro de tetraetilamonio.—Por sustitución de los cuatro átomos de hidrógeno en el cloruro o bromuro amónicos por radicales etílicos, se obtiene el cloruro o bromuro de tetraetilamonio. El estudio de su acción sobre el parasimpático se debe a LYONS, que al inyectar 1,2 g. intramusculares a un enfermo hipertenso con úlcera duodenal, observó que estuvo sin dolor durante siete horas y que había disminuido considerablemente la motilidad gástrica²⁰. Tiene efectos de bloqueante parasimpático por sustitución, en la sinapsa ganglionar, de la acetilcolina que liberan las terminaciones preganglionares²¹.

Tiene como fundamental inconveniente no ser activo más que por vía parenteral. La dosis habitual es de uno a dos gramos al día como máximo. Se recomienda empezar inyectando por vía intravenosa unos 100 mg., debiendo permanecer echado el enfermo durante una hora, aproximadamente. En las demás dosis se pueden administrar de 500 a 600 miligramos cada vez. ACHENSON y MOE observaron que la inyección intramuscular de 1 a 2 g. produce descenso de 15 a 20 mm. de presión sanguínea durante una o dos horas, inactividad gastrointestinal durante varias horas con disminución grande de acidez y volumen de secreción, hipotensión postural y aumento de la temperatura²². Sus efectos se empiezan a manifestar a los veinticinco o treinta minutos de la inyección y duran de cuatro a cinco horas, y, aunque menos rápidos, son más duraderos por vía intramuscular.

La palidez de la mucosa gástrica con aplanamiento de pliegues que se observa por gastroscopia des-

pues de la inyección de 20 mg. de TEAC parece ser debida a vasoconstricción de las arterias de la mucosa gástrica²³.

Determinaciones hechas para la supresión del dolor nocturno por MCHARDY, BROWNE, etc., demuestran que desaparece en el 60 por 100 de los enfermos, disminuye en el 20 por 100 y permanece inalterable en el 10 por 100¹⁷.

Su gran actividad en la supresión del dolor ha hecho que sea útil en aquellos enfermos con dolor nocturno en los que éste no sea debido a complicaciones como penetración en páncreas, estenosis de píloro, etc. Pero esto no está convenientemente claro, pues como hacen notar CAYER, LITTLE y YAGLEY, si la acción del TEAC es debida al bloqueo del vago, y si éste está únicamente interesado en la fase cefálica de la secreción gástrica, no debe esperarse disminuir la secreción ácida nocturna por el TEAC, pues durante este tiempo la fase cefálica es mínima. Se duda si la desaparición del dolor se debe a disminución de la secreción o de la motilidad, pues en algunos enfermos disminuye el dolor sin disminuir la acidez nocturna²⁰ y ²².

Hexametonio.—De los compuestos de metonio, con fórmula general polimetileno-bis-trimetilamonio, son el yoduro y el bromuro de hexametonio los que teniendo acción de bloqueante del simpático y del parasimpático, producen inhibición intensa y duradera de la secreción gástrica²⁴. Aunque tiene acción bloqueante similar al TEAC, no inhibe la producción de acetilcolina.

Se administra por vía oral y parenteral a dosis diarias de 500 a 600 mg. Por vía intramuscular la dosis de 100 mg. inhibe la secreción y la motilidad en ayunas, afectando poco a éstas cuando se administra después de una toma de alimentos. Si se inyecta cada cuatro horas durante la noche reduce la secreción al 50 por 100, calmando también las molestias.

Por vía oral se han observado variaciones seguramente dependientes de reacciones individuales²⁵. De todas formas, SCOTT, KAY, O'HARE, etc., obtuvieron inhibición completa de la acidez en un tercio de los enfermos, descenso en otro tercio y ningún efecto favorable en los demás²⁴. Estos mismos autores encuentran que en las determinaciones de acidez hechas a lo largo del tratamiento, se encuentran cifras más bajas que al principio, lo que parece debido a que el hexametonio tiene efectos acumulativos.

En general los resultados obtenidos de unos autores a otros son bastante dispares. Su mayor inconveniente es la facilidad para producir el bloqueo de los ganglios simpáticos²⁶. Produce frecuentemente hipotensión postural, parálisis de la acomodación con enturbiamiento de visión, sequedad de boca, taquicardia y sufusión conjuntiva²¹.

Bantina.—Fue el primero de los compuestos de amonio cuaternario con propiedades que le hacían útil para la experimentación clínica por vía oral. Estos compuestos son en realidad amonios hipotéticos en los que los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un número igual de radicales orgánicos.

Bantina es el nombre que da "Searle" al bromuro de metantelina, cuya fórmula es metabromuro de beta-dietilaminoetil-xanteno-9-carboxilato. Su antecesor inmediato es el cloruro de metantelina, que tenía como inconvenientes ser muy higroscópico, menos soluble y más tóxico.

En el Concilio Farmacológico y Químico de la American Medical Association de 1952 se le prestó

especial interés, y ya se presentaron más de 250 trabajos sobre esta droga.

La administración habitual es por vía oral y en relación con las comidas. La dosis media diaria por esta vía es de 300 a 400 mg. Las formas de administración son: 100 mg. cada seis horas, ó 100 miligramos con el desayuno, 50 con la comida, 50 con la merienda y 100 con la cena, con objeto de mantener la secreción nocturna lo más baja posible. Estas cantidades se mantienen durante el período de curación, pasado el cual se disminuye la dosis, dando 50 mg. con cada toma de alimento, o cada seis horas, como medida preventiva durante tiempo indefinido, si no se presentan recidivas. No obstante las dosis mencionadas, se ha llegado a administrar hasta 1.800 mg. diarios, que fueron perfectamente tolerados y con efectos secundarios que no merecen consideración, pero es condición indispensable que a estas dosis se llegue paulatinamente, y en un enfermo en que la dosis fué aumentada rápidamente, LIEBOWITZ, RAISIN y BERRY obtuvieron retención urinaria grave²⁵.

También se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa, siendo la dosis habitual de 200 a 300 mg.

Por vía oral sus efectos empiezan a manifestarse a los veinte minutos, y de uno a dos minutos por vía parenteral. El tiempo medio de duración de acción es de cinco horas por vía oral y de tres horas por vía parenteral¹⁷.

Es un anticolinérgico con acción bloqueante de los ganglios autónomos simpáticos y parasimpáticos y de las fibras postganglionares parasimpáticas (McHARDY, etc.¹⁷).

Inhibe poderosamente la motilidad gástrica, llegando incluso a provocar la cesación completa de las ondas peristálticas. El tiempo de vaciamiento gástrico está considerablemente aumentado. En estudios comparando con un placebo y atropina, RAFFERTY, FEIN, etc., vieron que mientras el tiempo de vaciamiento con el placebo era de sesenta y ocho minutos, con la atropina era de sesenta y tres y con bantina de doscientos tres¹². DOSAL y PIÑAL citan que el tiempo de vaciamiento en un enfermo fué de tres horas, y después de dar 100 mg. de bantina, a las seis horas permanecía en el estómago la mitad de lo ingerido²⁶.

En gastroscopia se observa hipotonía de la pared, flacidez de pliegues y abertura del píloro, sin observarse isquemia (MAC HARDY, etc.¹⁷). Cuando se compara su acción según se administre en ayunas o después de la toma de alimento, CHAPMAN y WYMAN observaron que el tiempo de evacuación gástrica está igualmente retardado en ambos casos, pero los efectos secundarios son menores después de la toma de alimentos²⁷ y ²⁸.

Tanto el volumen de secreción como el ácido clorhídrico libre disminuyen por la bantina²⁹. Se llega a obtener en distintas series de enfermos el 15 por 100 de anacidia y el 65 por 100 de evidente disminución de la secreción ácida. Inhibe completamente la secreción provocada por el alcohol, y disminuye la provocada por la histamina¹⁷. Comparando con la atropina, su acción es menos intensa, pues la atropina es ocho veces más activa, pero la bantina tiene acción más duradera³⁰.

El dolor desaparece por término medio a los dos o tres días de administración, e incluso a veces desde el primer día el enfermo queda completamente libre de molestias. Es muy variable la interpretación del dolor por ser un factor puramente subje-

tivo. No obstante, en una serie de 200 enfermos, MAC HARDY, BROWNE, etc., observaron que desaparece en el 80 por 100, disminuye en el 10 por 100 y no varía en el 10 por 100 restante¹⁷. El tiempo de desaparición radiológica del nicho ulceroso oscila entre dos y seis semanas³¹ y ³². Hay otro grupo de enfermos en los que el nicho disminuye evidentemente con franca mejoría clínica.

Experimentalmente inhibe la formación de úlceras por atofán en perros, pero produce gastritis corrosiva en la curvatura menor³¹.

Se muestra mucho más efectiva en las úlceras duodenales que en las gástricas, lo que parece deberse a que en aquéllas es mayor la secreción nocturna y los niveles de ácido clorhídrico son más altos.

Con cierta frecuencia, que para algunos autores es hasta del 75 por 100, una vez desaparecida la sintomatología se presentan recidivas, que suelen remitir aumentando la dosis o cambiando el anticolinérgico. Los efectos secundarios observados han sido por regla general de pequeña intensidad, y suelen ceder al disminuir la dosis, siendo pocas veces necesario suspender la administración de bantina. Los más frecuentes son: sequedad de boca, que no suele manifestarse más que en las primeras tomas; estreñimiento ligero; sequedad del globo ocular con trastornos de acomodación y fotofobia; taquicardia; disminución de la sudoración; parestesias vesicales y, a veces, retención urinaria; descenso de la libido. Aunque son raros, RANCH y BIETER citan casos de idiosincrasia manifestada por diarrea, rash máculo-papular con prurito, anorexia, decaimiento, coriza, hemorragias altas del tubo digestivo y perforaciones gástricas asintomáticas³³.

Está *contraindicado* el uso de bantina en el glaucoma, por aumentar la tensión del globo ocular; en la obstrucción parcial de la uretra, porque puede paralizar el detrusor de la vejiga y provocar retención aguda; en la estenosis pilórica cicatricial, porque disminuye la motilidad gástrica y aumenta la retención; en el pre y postoperatorios inmediatos, por favorecer la presentación del íleo postoperatorio, y en la insuficiencia cardíaca por su acción de inhibición vagal¹⁹, ²², ²⁶ y ³³.

Probantina.—(Compuesto 3171). Es el nombre de "Searle" para el metabromuro de betadiisopropilaminoetilxanteno-9-carboxilato. Es un amonio cuaternario íntimamente relacionado con la bantina.

La forma de administración es similar a la de la bantina, siendo su dosis máxima diaria de 105 miligramos. Se prepara en comprimidos de 15 mg. para administrar uno cada seis horas, o bien en relación con las comidas, y también en ampollas de 30 miligramos para inyección intramuscular o intravenosa, pero estas vías son muy poco empleadas.

Sus efectos sobre la secreción y motilidad son en todo similares a los de la bantina, si bien su acción es ligeramente más efectiva sobre ambas³⁴ y ³⁵. Con dosis de 30 a 60 mg. al día, MCGOWAN y STANLEY han obtenido en una serie de 8 enfermos, anacidia en 2, considerable descenso de la acidez en 3 y en 3 no hubo variación³⁶. KIRSNER y PALMER obtienen supresión de la acidez en 30 de 40 enfermos con dosis de 40 a 60 mg., sin efectos secundarios apreciables³⁶.

El dolor desaparece por regla general al segundo día de administración. La desaparición radiológica del nicho ulceroso se suele producir en un período de dos a ocho semanas.

En un pequeño número de enfermos se producen

recidivas, que desaparecen al aumentar la dosis o cambiar de preparado; RAFSKY y FEIN vieron que en series de 60 enfermos tratados con bantina y probantina, mientras con la primera se produjeron recidivas en 12, que cedieron al aumentar la dosis o cambiar el anticolinérgico, con probantina sólo se produjeron en 8, que cedieron al aumentar la dosis¹³.

Los efectos secundarios son muy pequeños, estando prácticamente ausentes con dosis terapéuticas y siendo más leves cuando se presentan que los de la bantina. Esto hace que puedan ser mucho más elevadas, proporcionalmente, las dosis de probantina que las de bantina. En estudio comparativo hecho con bantina, RAFSKY, FEIN, etc., observaron que en un número igual de enfermos tratados con una y otra, mientras hubo que suspender la administración de bantina en 7 enfermos, sólo hubo que hacerlo en 1 de los tratados con probantina¹³.

Por lo tanto, como tiene acción similar a la bantina con mayor potencia y especificidad en menor dosis, como los efectos secundarios son más leves y como las indicaciones terapéuticas son las mismas, la probantina reemplaza clínicamente con grandes ventajas a la bantina³ y¹⁶.

Pero del mismo modo que ocurre con la bantina, cuando hay pirosis es necesario dar alcalinos.

Antrenyl.—Es el nombre comercial de "Ciba" para un compuesto de amonio cuaternario cuya fórmula es bromuro de dietil (2 hidroxietil) metilamonio-alfa-fenil-ciclohexanoglicolato.

La dosis diaria máxima es de 25 mg., pero se aconseja que en tratamientos continuados no se pase de 20 mg. por día. Se prepara en comprimidos de 5 mg. y en jarabe con 5 mg. por cucharada de postre.

Disminuye la secreción gástrica, principalmente a expensas del volumen, pero fundamentalmente su acción es sobre la motilidad. MAC GOWAN, STANLEY, etcétera, obtienen en una serie de 8 enfermos supresión de la acidez en 1, disminución en 4 y no hay alteración en los demás¹⁵.

En general los resultados terapéuticos obtenidos son bastante buenos. Para HOLTZEN la curación fué del 56 por 100 en cuatro semanas, y mejoría clínica en el 29 por 100¹⁴, que concuerdan con los obtenidos por SCHAMB (60 por 100 libre de molestias y mejoría clínica en el 25 por 100¹⁵).

Los efectos secundarios son mínimos cuando la dosis diaria no pasa de 20 mg. Estos han sido sequedad de boca, ligera retención urinaria, trastornos de la acomodación y estreñimiento¹⁶,¹⁷ y¹⁸.

RO 2-3773.—Es un preparado de "Hoffmann-La Roche", cuya fórmula es bromuro de (1-metil-3-leuciloil-oxiquinoclidinio), cuantitativamente similar en acción y propiedades al antrenyl, con la única diferencia de ser más activo por vía parenteral¹⁵ y¹⁹.

Prantal.—Es el nombre comercial de "Schering" para el metilsulfato N-N dimetil-4-piperidilideno-1, 1-difenil metano. Es un compuesto de amonio cuaternario en el que se han sustituido los cuatro átomos de hidrógeno por radicales orgánicos.

Inhibe la motilidad gástrica y disminuye el volumen de secreción, con acción poco segura. De 3 enfermos, KIRSNER y PALMER obtuvieron por vía oral anacidez basal en 2¹⁶. En otra serie de 5 enfermos, con 400 mg. se obtuvo en 4 disminución de la acidez con mejoría clínica. Por vía intramuscular se ha obtenido anacidez gástrica en 14 de 27 enfermos¹⁶.

Su modo de acción consiste en inhibir la transmisión en los ganglios parasimpáticos, y en principio

se creyó que era más electivo para los gástricos (MCGOWAN, STANLEY¹³). Parece ser más efectivo en la úlcera gástrica que en la duodenal¹⁴.

Es activo por vía oral, aunque tiene efecto muy variable. La forma de administración habitual es de 100 mg. cada seis horas, o en relación con las comidas. Esta dosis puede ser elevada hasta 600 miligramos diarios, pero entonces los efectos secundarios son más frecuentes. Se prepara en comprimidos conteniendo 100 mg., y en otros en que 50 miligramos se liberan en el momento de la ingestión y los otros 50 a las cuatro o seis horas. La dosis intramuscular mínima es de 0,1 mg. por kilogramo de peso. Las dosis elevadas de 50 a 75 mg. no aumentan los efectos, pero sí el tiempo de acción. Los efectos secundarios, aunque ligeros, se manifiestan solamente con dosis altas, y consisten en sequedad de boca, midriasis y estreñimiento¹⁷ y¹⁸.

Pamine.—El compuesto U-0382 de "Upjohn", pamine, es el metilbromuro de epoxitropina tropato, y difiere de la atropina por tener en su fórmula un epóxido y un grupo metilbromuro. Pertenecce al grupo de los amonios cuaternarios y tiene propiedades anticolinérgicas en dosis extremadamente pequeñas.

Es activo por vía intramuscular en dosis de 0,02 a 0,05 mg. Mayores dosis no hacen más que aumentar el tiempo de acción. Por vía oral se ha llegado a administrar hasta 30 mg. diarios, pero la dosis habitual oscila entre 10 y 15 mg. por día. Los comprimidos son de 2,5 mg. y la forma más indicada de administración parece ser dar un comprimido antes de cada comida y dos al acostarse.

CHAPMAN y WYMAN vieron que el tiempo de evacuación gástrica se modifica menos que con bantina, pero el tránsito intestinal está igualmente retardado con las dos²⁰ y²¹. Inhibe la secreción basal tanto en volumen como en nivel de ácido clorhídrico libre, pues bloquea los impulsos vagales a nivel de las fibras terminales en la pared gástrica (RIDER, GIBBS, etc.²²). La cantidad necesaria para lograr este bloqueo está en relación con las cifras de ácido clorhídrico libre. Por vía intramuscular, KIRSNER y PALMER obtuvieron anacidez en 10 de 15 enfermos, con efectos secundarios mínimos¹⁶.

Por vía oral, RIDER, GIBBS, etc., observaron en 55 enfermos tratados durante dieciocho meses, que el 64 por 100 quedó asintomático, si bien la mayoría tuvo que tomar antiácidos; el 60 por 100 presentó efectos secundarios, pero fueron tan leves, que sólo hubo que suspender la medicación en 1. Claro que las dosis individuales fueron tanteadas hasta provocar la aparición de efectos secundarios, que son sequedad de boca, enturbiamiento de visión y dificultad en la micción²⁰. Suele ser necesario para la desaparición de los síntomas el empleo de antiácidos, pero guardando este requisito el bromuro de metescorolamina se ha mostrado más eficaz que las metantelinas, o al menos como ellas¹,² y²³.

Elorina (Compuesto 14045).—Es un amonio cuaternario de "Eli Lilly", con propiedades anticolinérgicas, cuya fórmula es metil-sulfato de 1-ciclohexil-1-fenil 3-pirrolidina-1-propanol. Asociado con amobarbital recibe el nombre de Coelorina.

La dosis oral media es de 50 mg. cada seis horas, que pueden aumentarse hasta 100 mg. Tanto intragástrica como intraduodenal disminuye el volumen de secreción, pero afecta poco la acidez libre. SUN y SHAY con la "dosis óptima efectiva" obtienen valores de pH 4,5 ó más altos en todos los casos, y observaron que produce inhibición parcial de

la secreción vagal, e inhibición marcada de la fase adrenal en algunas personas. Esta dosis óptima efectiva es de 1,5 a 9 mg. por kilogramo de peso².

Produce efectos secundarios moderados, y la respuesta terapéutica es muy variable de unos individuos a otros¹ y³.

Darstine.—El Compuesto 1575 de "Sharp and Dohme", con fórmula metabromuro de 5-metil-4 fenil-1(1-piperidil)-3-hexanol.

La dosis media es de 50 mg. cada seis horas, que puede elevarse hasta 100 ó 200 mg. sin que se produzcan efectos tóxicos. Para SUN y SHAY la dosis óptima efectiva oscila de 1,04 a 5,45 mg. por kilogramo de peso.

Con dosis altas se disminuye bastante el volumen de secreción y la acidez libre.

KIRSNER, PALMER, SUN, SHAY, CIMINERA, etc., hacen resaltar la ausencia de efectos secundarios, pues sólo en algún caso se ha obtenido ligera sequedad de boca¹,³ y¹⁰.

Compuesto U-0407 (Upjohn).—Es el etabromuro de beta (1-pirrolidin) etil-delta 2-ciclopentil fenil acetato. Recuerda bastante en su acción a la bantina y al prantal. La dosis mínima intramuscular es de 2 a 3 mg. y se han llegado a inyectar hasta 20 mg. KIRSNER y PALMER obtienen anacidez en 22 de 40 enfermos tratados por esta vía. Por vía oral son bien toleradas las dosis de 200 mg. o más altas, y de 35 enfermos tratados, los mismos autores han obtenido anacidez en 6. Los efectos secundarios son mínimos por ambas vías¹⁰.

Compuesto U-0385 (Upjohn).—Es un amonio cuaternario con fórmula metabromuro de alfa-alfa difenil-gamma (1-piperidil)-butirano. Inhibe poderosamente la secreción, pero tiene el inconveniente de producir efectos secundarios severos.

Con dosis intramusculares de 0,25 a 7,5 mg., KIRSNER y PALMER han obtenido anacidez en 19 de 26 enfermos, pero en todos se produjeron efectos secundarios.

Con 50 a 75 mg. por vía oral han obtenido estos autores anacidez en 22 de 35 enfermos, pero también hubo en casi todos efectos secundarios desagradables¹⁰.

Compuesto U-0229 (Upjohn).—Es otro amonio cuaternario que, como el anterior, la pronta aparición de efectos secundarios severos le hacen inutilizable en la clínica. Es el hidrocloreto de alfa, alfadifenil-gamma-1 piperidil butiramida.

Con dosis de 1,2 a 3,7 mg. intramusculares, KIRSNER y PALMER obtuvieron anacidez en 13 de 15 enfermos, y en otra serie de 28 se ha obtenido en 17.

La dosis por vía oral es de 0,5 a 4 mg., y administrando 2 mg. se han obtenido anacidez en 6 de 7 enfermos. Pero los efectos secundarios aparecen casi siempre cualquiera que sea la vía empleada¹⁰.

Compuesto BL-139 (Bristol).—Es otro anticolinérgico de la serie estudiada por KIRSNER y PALMER, cuya fórmula es sulfato monohidrato de alfa-alfa-difenil-dietilamonio valeramida. Posee escaso poder de reducción de la acidez por vía intragástrica o intraduodenal, no habiéndose logrado la anacidez. Los efectos secundarios se manifiestan en la mayoría de los enfermos con dosis pequeñas, hasta de 4 mg., lo que hace que no sea útil en la clínica¹⁰.

Compuesto WIN-4369 (Wintrop).—Es el metabromuro de 2-dietilamino-etil-2-ciclopentil-2-(2-tienil)-hidroxiacetato. También ha sido estudiado por KIRSNER y PALMER, que obtuvieron anacidez duradera en 4 de 6 enfermos con dosis oral de 10 mg. La dosis

habitual es de 2,5 a 10 mg. Los efectos secundarios, aunque moderados, se manifiestan en el 50 por 100 de los enfermos¹⁰.

S. K. F. 1637.—Es un derivado de amonio cuaternario con fórmula N-butilbromuro de escopolamina, con una respuesta pupilar 50 veces menor que la atropina y sin acción sobre las glándulas salivares.

La dosis oral media es de 50 mg. cada seis horas, y en 36 enfermos tratados durante tres meses con esta dosis por TEXTER, BAYLIN, etc., 34 mejoraron o quedaron libres de síntomas, aunque tuvieron recidivas¹⁰.

Por vía parenteral la dosis media es de 20 miligramos cada ocho horas. De 20 enfermos con dolor ulceroso intenso, a los diez minutos de inyectar 20 miligramos cedió completamente en 18. En otra serie de 13 enfermos tratados durante varios días con la misma pauta, los resultados fueron excelentes, salvo en aquellos que había signos de penetración¹⁰.

Los efectos secundarios por vía oral fueron nulos, y por vía parenteral algunos notaron dificultad para mover los brazos a causa de dolores en el punto de la inyección, por lo que se aconseja inyectar en los glúteos¹⁰.

Por tanto, es un buen anticolinérgico, mostrándose verdaderamente eficaz cuando se administra por vía parenteral¹.

* * *

Si en todos estos preparados no se ha obtenido el resultado que en un principio parecieron ofrecer, es muy alentador que las nuevas investigaciones se orienten hacia la neutralización de la acidez por la acción que inhibidores de la carbónico-anhidrasa, como la acetazoleamida, tienen sobre la secreción gástrica, impidiendo la formación de ácido clorhídrico libre (TEXTER, BARBORKA¹⁰). Es muy verosímil que estos inhibidores de la carbónicoanhidrasa por sí solos, o asociados con los anticolinérgicos, puedan ofrecernos ese efecto sobre la secreción que hasta ahora no se ha podido lograr.

BIBLIOGRAFIA

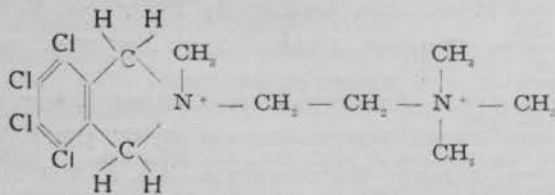
1. SUN, SHAY, CIMINERA.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 158, 713, 1955.
2. SUN, SHAY.—*Arch. Int. Med.*, 97, 442, 1956.
3. McDONOUGH, HAMMOND.—*M. Clin. North Am.* 459, marzo 1954.
4. WALTERS, CHANCE.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 153, 993, 1953.
5. DRAGSTED, WOODWARD.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 145, 795, 1951.
6. GARCÍA MORÁN.—*Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. y Nut.*, 13, 534, 1954.
7. WALTERS, PRIESTLEY, BELDING.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 148, 803, 1952.
8. HUME.—*J. Clin. Invest.*, 28, 709, 1949.
9. GRAY, RAMSEY, REIFENSTEIN, etc.—*Gastroenterology*, 25, 156, 1953.
10. PORTER, MOVIUS, FRENCH.—*Surgery*, 33, 875, 1953.
11. SUN, SHAY.—*Am. J. Med. Sci.*, 228, 630, 1954.
12. PALMER, KIRSNER, WANSTEENHUYSE.—*Am. J. Med. Sci.*, 603, 1952.
13. RAFSKY, FEIN, BRESLAUS.—*Gastroenterology*, 27, 21, 1954.
14. GOLD, GRACE, FERGUSON, etc.—*Am. J. Med.*, 17, 722, 1954.
15. MAC GOWAN, STANLEY.—*J. Lab. Clin. Med.*, 43, 359, 1954.
16. KIRSNER, PALMER.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 151, 798, 1953.
17. McHARDY, BROWNE, MAREK, WARD.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 147, 1620, 1951.
18. EDITORIAL.—*Brit. Med. J.*, 4915, 711, 1955.
19. RENNING, HENING.—*Gastroenterology*, 78, 269, 1952.
20. CAYER, LITTLE, JEAGLEY.—*Gastroenterology*, 12, 219, 1949.
21. BINTER, RANKIN.—*Ann. Int. Med.*, 33, 649, 1950.
22. ORTEGA.—*Rev. Clin. Esp.*, 43, 261, 1951.
23. PATON, ZAIMIS.—*Brit. Jour. Pharm.*, 4, 381, 1949.
24. SCOTT, KAY, O'HARE, SIMPSON.—*Brit. Med. J.*, 4695, 1470, 1950.
25. LIEBOWITZ, RAISIN, BERRY.—*Jour. Am. Med. Ass.*, 150, 672, 1952.
26. DODAL, PISAL.—*Rev. Clin. Esp.*, 46, 150, 1952.
27. CHAPMAN, WYMAN y cols.—*Gastroenterology*, 28, 510, 1955.

28. CHAPMAN, WYMAN y cols. — *Gastroenterology*, 28, 500, 1955.
 29. NASIO. — *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. y Nut.*, 11, 120, 1952.
 30. EDITORIAL. — *Brit. Med. J.*, 4741, 1205, 1951.
 31. NASIO. — *Gastroenterology*, 28, 103, 1955.
 32. RANCH, BIETER. — *Surgery*, 38, 21, 1953.
 33. ATKINSON. — *Gastroenterology*, 26, 288, 1954.
 34. HOLTZEM. — *Praxis*, 43, 390, 1954.
 35. SHANB. — *Praxis*, 49, 1073, 1952.
 36. RIDER, GIBBS, RANSON, SWADER. — *Jour. Am. Med. Ass.*, 159, 1085, 1955.
 37. TEXTER, BAYLIN, LEGERTON, RUFFIN. — *Am. J. Med. Sci.*, 224, 612, 1952.
 38. TEXTER, BARBORKA. — *Gastroenterology*, 28, 519, 1955.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Balarsen en la amebiasis. — Las diferentes terapéuticas propuestas contra la amebiasis apenas logran la curación del 50 por 100 de los enfermos. Únicamente la fumagilina, en dosis de 10 a 20 miligramos, tres veces al día, durante diez días, parece ofrecer mejores perspectivas para la clínica. BROWN, GEBHART y REICH (*J. Am. Med. Ass.*, 160, 360, 1956) han empleado el Balarsen o arsthinol, que es un compuesto arsenical cíclico, preparado por acción de la forma arsenóxido de la acetarsona sobre el dimercaptopropanol (BAL). La droga fué primeramente utilizada en el tratamiento de la frambesia. BROW y cols. han tratado 34 enfermos que tenían *E. histolytica* en sus heces con una dosis diaria de cinco comprimidos de Balarsen, durante cinco a siete días, y en todos ellos la investigación de amebas en las heces, un mes después de la terapéutica, ha sido negativa. La droga fué generalmente bien tolerada y sólo en tres enfermos se presentó diarrea y algún espasmo intestinal.

Ecolid en la hipertensión arterial. — Las sales de metonio son sustancias hipotensoras poderosas. La actividad del pentolinium es mayor que la del hexametonio y, asociada a la reserpina, permite regular el tratamiento de un hipertenso con facilidad. Algunos enfermos, sin embargo, sufren depresión por la acción de la reserpina y se quejan de los efectos parasimpáticos colaterales del pentapirrolidinium. SMIRK y HAMILTON (*Br. Med. J.*, 1, 319, 1956) han ensayado otro compuesto, el ecolid, cuya fórmula es la siguiente:



Los autores citados han tratado con ecolid a 42 hipertensos, algunos de los cuales lo habían sido anteriormente con pentolinium. La nueva droga se administra por vía oral o en solución inyectable (al 2 por 100 en una solución al 20 por 100 de polivinilpirrolidona y con 0,5 por 100 de efedrina). La administración parenteral tiene una eficacia algo más de dos veces mayor que la misma dosis de pentolinium. La forma de actuar es similar a la de éste y es mayor el efecto hipotensivo en la estación en pie y después de las comidas. La vía oral es quince veces menos eficaz que la parenteral. Un hecho notable

es que los enfermos toleran cada vez dosis mayores de ecolid, por lo que es preciso incrementarlas periódicamente para obtener el mismo efecto. Cuando un enfermo ha sido tratado anteriormente con pentolinium, requiere una dosis inicial más elevada de ecolid y lo mismo sucede con la dosis necesaria de pentolinium para los enfermos que han recibido antes ecolid. Los efectos colaterales desagradables son muy similares con ecolid y con pentolinium; quizá algo menos marcados el estreñimiento y la turbidez de visión con ecolid.

Mecamilamina, hipotensor eficaz por vía oral. — La mayor parte de los agentes bloqueantes ganglionares se absorben mal y lo más habitual es que su actividad por vía oral sea quince veces menor que su eficacia cuando se emplean por vía parenteral. STONE y sus colaboradores demostraron en 1955 que la amina secundaria denominada mecamilamina (clorhidrato de 3-metilamino-isocanfano) es capaz de producir un descenso intenso y prolongado de la presión arterial y dicha droga tiene la propiedad de absorberse perfectamente por vía oral. FREIS y WILSON (*A. M. A. Arch. Int. Med.*, 97, 551, 1956) han estudiado los efectos de la mecamilamina en 36 hipertensos graves, en los que han empleado una dosis media diaria de 29 mg. (con variaciones entre 3 y 90 mg. diarios). El efecto hipotensor de una dosis se inicia a la hora de la ingestión, es máximo a las dos horas y desaparece a las 6-12 horas. El descenso de la presión sistólica fué de 21 por 100 en la posición echada y de 27 por 100 en la posición erguida; la disminución media de la presión diastólica fué de 16 por 100 en la cama y de 20 por 100 en la posición en pie. Con una dosificación cuidadosa, las fluctuaciones tensionales son menos intensas que con otros hipotensores y se puede obtener con tratamientos prolongados una mejoría del fondo ocular y una disminución de las cifras de urea en sangre. Los síntomas tóxicos son similares a los que se observan con otros bloqueantes ganglionares.

Cortisona en la hipofosfatasa. — En los últimos tiempos se han publicado numerosas comunicaciones sobre la hipofosfatasa, proceso en el que existe un defecto en la calcificación, asociado a cifras altas de calcio, bajas de fosfatasa alcalina y normales de fósforo en el suero. FRASER y LAIDLAW (*Lancet*, 1, 553, 1956) han observado un caso y han sugerido que podría existir un trastorno suprarrenal en la base del trastorno y administraron al paciente (de cinco meses de edad) una dosis diaria de 100