

SUMMARY

Radiation, conveniently associated with radiomimetic agents, seems to arouse certain metabolic and neuro-vegetative mechanisms in the body that influence favourably the therapy of malignant tumours.

The finding of drugs of greater specificity and lower toxicity should contribute to an improvement in the results attained at present in the treatment of cancer and malignant tumours in general.

ZUSAMMENFASSUNG

Die zweckmässige Verbindung von Bestrahlungen und radiomimetischen Mitteln scheint im Körper gewisse metabolische und neuro-vegetative Mechanismen zu erwecken, die in der Behandlung von bösartigen Geschwülsten einen günstigen Einfluss entfalten.

In der Behandlung des Krebses und der bösartigen Tumore im allgemeinen, sind bessere Ergebnisse als die gegenwärtigen zu erwarten, sobald man Arzneien mit ausgeprägterer Spezifität und geringerer Toxizität gefunden hat.

RÉSUMÉ

Les radiations dûment associées aux agents radiomimétiques, semblent éveiller sur l'organisme certains mécanismes métaboliques et neurovégétatifs qui influent favorablement sur la thérapie des tumeurs malignes.

La découverte de drogues dotées d'une plus grande spécificité et une moindre toxicité doit contribuer à améliorer les résultats que nous obtenons actuellement sur le traitement du cancer et des tumeurs malignes en général.

RESULTADOS CLÍNICOS OBTENIDOS CON UN NUEVO ANTIHISTAMÍNICO DE SÍNTESIS: EL TARTRATO DE METIL-AMINO-FENIL-TENIL-PIPERIDINA (SANDOSTEN)

J. M. TORRES-ACERO FERNÁNDEZ.

Ex Profesor Adjunto de Farmacología de la Facultad de Medicina de Madrid.

Servicio de Medicina General y Nutrición del Hospital Central de la Cruz Roja.
Director: Prof. Dr. BLANCO-SOLER.

Los antihistamínicos de síntesis que actualmente se conocen y son empleados en clínica son numerosos; sin embargo, de entre todos ellos no podemos decir que haya uno que posea, junto a una gran eficacia, una falta absoluta de efectos secundarios.

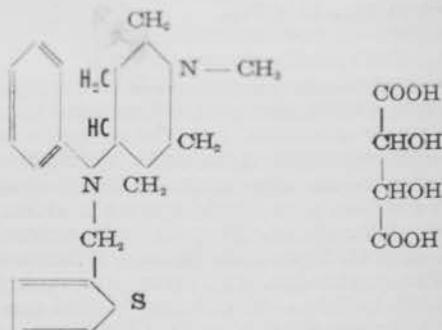
No obstante, en el tratamiento de las afecciones alérgicas, la medicación sintomática realizada con el empleo de las sustancias antihistamínicas constituye, en ausencia o como complemento de la terapéutica desensibilizante específica, un apartado de gran interés.

Presentamos en este trabajo los resultados clínicos obtenidos en diversas afecciones alérgicas con el empleo de un nuevo antihistamínico, el tartrato de metil-amino-fenil-tenil-piperidina (Sandosten *), solo o asociado con una sal de calcio (Sandosten-Calcio *).

En una primera comunicación¹ leída en el IV Congreso Nacional de Alergia (Barcelona, Octubre 1956), resumimos los resultados observados en los cuarenta y ocho primeros enfermos tratados con esta medicación; a continuación exponemos nuestra experiencia personal en un total de sesenta casos que constituyen nuestra casuística hasta el presente.

QUÍMICA.

El Sandosten es el 1-metil-4-amino-N'-fenil-N-(2'-tenil)-piperidina en forma de tartrato, que tiene la siguiente estructura:



Reúne, pues, en su constitución química, grupos funcionales que ya existían en otros antihistamínicos: el piperidínico metilado, el tenílico y el fenílico. La distancia entre ambos N aumenta en relación con otros antihistamínicos de síntesis, y a pesar de ello su efecto antihistamínico aumenta y no decrece como podía esperarse.

Ateniéndonos a su estructura química hemos clasificado el Sandosten dentro del numeroso grupo de antihistamínicos de constitución etilenodiamínica, subgrupo de derivados piperidin-etilamínicos².

FARMACOLOGÍA.

Ha sido estudiado por ROTHLIN y CERLETTI farmacológicamente, comprobando que posee una intensa acción antihistamínica, siendo, además, antiacetilcolinico y anestésico local. Posee muy débil toxicidad y la asociación con calcio (glucono-galacto-gluconato cálcico) aumenta la actividad antiexudativa e impermeabilizante del

* Agradecemos a los laboratorios SANDOZ las muestras puestas a nuestra disposición para realizar estos ensayos.

mismo. HUBER⁴, en estudios sobre permeabilidad de la barrera hemato-ocular, ha comprobado que el Sandosten y el Sandosten-Calcio tienen intensa acción sobre la permeabilidad vascular.

Nosotros⁵ en el preparado frénico-diafragma de cobaya hemos comprobado, además de la acción curárica de este fármaco, su posible efecto inhibidor de la colinesterasa, una acción ligeramente adrenolítica y un efecto antagonista sobre las acciones pseudoeserínicas de la veratrina. Refuerza también la acción del ión K sobre este mismo preparado farmacológico.

La asociación del antihistamínico con una sal de calcio es beneficiosa, pues aunque la actividad antihistamínica no se potencie, sí ocurre esta potenciación con relación a la acción antiexudativa, siendo además la toxicidad aguda y crónica inferior, por lo que se aumenta la tolerancia del medicamento antihistamínico (CERLETTI y ROTHLIN⁶).

RESULTADOS CLÍNICOS.

Método.

Hemos empleado el Sandosten en grageas con 0,025 grs. de sustancia activa, y en tabletas efervescentes en asociación con glucono-galacto-glu-

conato de calcio (0,025 grs. de Sandosten y 1,373 grs. de sal cálcica) por vía oral, y en ampollas conteniendo 0,05 grs. de antihistamínico y 1,375 grs. de glucono-galacto-gluconato cálcico para uso endovenoso.

Las dosis empleadas son prácticamente individuales, según cada caso, dependiendo de la naturaleza del mismo. También la duración del tratamiento ha sido variable, pues mientras hemos tenido casos agudos que han cedido rápidamente a la medicación con Sandosten (edemas de Quincke, urticarias agudas), en otros la terapéutica ha de prolongarse durante más tiempo.

En general, las dosis usadas han sido de 1 a 2 grageas tres veces al día, o de 1 a 3 tabletas efervescentes diarias por vía oral, y de una ampolla diaria o dos como máximo por vía endovenosa, haciendo la inyección muy lentamente. Por vía parenteral hemos llegado a administrar, como dosis máxima total, una ampolla diaria durante veinte días seguidos.

Resultados.

Hemos tratado en total sesenta enfermos con distintos procesos alérgicos. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla I.

T A B L A I

RESULTADOS CLÍNICOS OBTENIDOS CON EL TARTARATO DE METIL-AMINO - FENIL - TENIL - PIPERIDINA SOLO O EN ASOCIACIÓN CON GLUCONO-GALACTO-GLUCONATO CALCICO EN DISTINTOS PROCESOS ALÉRGICOS

Diagnóstico	Casos tratados	Curados	Mejorados	No mejorados
Urticarias agudas:				
a) Por alimentos	4	4	—	—
b) Por frío	2	2	—	—
Urticarias crónicas	3	1	2	—
Edemas angioneuróticos:				
a) Por alimentos	2	2	—	—
b) Medicamentoso (aspirina)	1	1	—	—
Dermatitis de contacto:				
a) Por cosméticos (laca de uñas, pintura de labios, pastas de afeitar)	5	5	—	—
Eczemas:				
a) Por alimentos	2	—	2	—
Exantemas medicamentosos:				
a) Por medicación arsenical	1	1	—	—
b) Por penicilina	1	1	—	—
c) Por fenobarbital	1	1	—	—
Polinosis (rinitis, asma)	20	13	7	—
Asma bronquial:				
a) Por hongos	2	2	—	—
b) Por polvo de granero	1	1	—	—
c) Bacteriano	15	—	5	10
Total	60	34	16	10

En afecciones alérgicas dermatológicas los resultados son, en general, muy buenos. Tanto en urticarias agudas, edemas de Quincke, dermati-

tis de contacto y exantemas producidos por distintos alergenos, el empleo del Sandosten y del Sandosten-Calcio va seguido de la curación de

los procesos. Al interrumpirse el tratamiento no se han observado recidivas en la mayoría de los casos, si se ha hecho simultáneamente la eliminación de los alergenos correspondientes. En los casos agudos hemos llegado a inyectar, como máximo, dos ampollas diarias de Sandosten-Calcio durante tres a cuatro días, seguidas de la administración del Sandosten grageas a dosis de 1 a 2 grageas por día durante una a dos semanas.

En urticarias crónicas y eczemas se consiguen mejorías que tienden a desaparecer al interrumpir la medicación. Dada la poca toxicidad del preparado hemos administrado dosis de hasta 10 gramos en total durante doscientos días por vía oral (400 grageas a razón de dos diarias).

En polinósicos con rinitis o asma, sensibles a pólenes de gramíneas (*Phleum*, *Poa*, *Lolium*, *Secale*, *Hordeum*, *Bromus*, etc.), o a los pólenes de otras plantas (*Olea*, *Quercus*, *Fraxinus*, *Robinia*, etc.) en casos menos frecuentes, hemos apreciado, haciendo a la vez tratamiento desensibilizante específico, una mejoría rápida y evidente de la sintomatología.

Los resultados que se presentan en el asma bronquial no son tan favorables. Si bien la disnea cede en parte, disminuyendo las sibilancias, la mejoría es fugaz y pronto reaparece la sintomatología. En asmas bronquiales bacterianos los resultados son inferiores a los obtenidos en dos casos de asma a hongos (por *Alternaria*, *Hormodendrum* y *Sterigmatocystis*), y en otro de asma por polvo de granero, en los que con esta terapéutica y la desensibilización simultánea se logró la curación. La dosis administrada en polinósicos y asmáticos, variable según la intensidad del cuadro, fué de una ampolla diaria de Sandosten-Calcio durante una semana, siguiendo a continuación con el empleo de tres tabletas efervescentes o del mismo número de grageas durante tres a ocho semanas.

También hemos utilizado este nuevo antihistamínico para prevenir la aparición de accidentes anafilácticos, cuando se inyectan dosis altas de extractos desensibilizantes (de polenes, hongos, polvo, etc.). En estos casos la ingestión de una o dos grageas de Sandosten antes o después de la inyección del alergeno elimina el peligro de estos cuadros, en los cuales siempre hay que pensar al hacer el tratamiento hiposensibilizante.

Efectos secundarios.

Solamente hemos encontrado la aparición de efectos secundarios cuando se emplean dosis excesivamente elevadas.

Únicamente al hacer la inyección endovenosa de este preparado han notado los enfermos sensación de vértigo y somnolencia. La somnolencia puede durar una media hora después de la inyección, pero luego desaparece. A diferencia de otros inyectables con sales cálcicas, no se produce una sensación de calor intensa. En los enfermos tratados por nosotros no se han presen-

tado vómitos ni temblores. En algún caso se ha producido diarrea después de la administración del medicamento por vía oral.

Con el empleo de las grageas y las tabletas efervescentes, el efecto sedante central no es tan marcado.

En un solo caso se presentó, por la inyección intravenosa, un cuadro de colapso, del que el enfermo se recuperó pronto.

Una enferma embarazada (mens. VII) soporrió la medicación antihistamínica sin intolerancia ninguna.

DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos son en todo comparables a los ya indicados por otros autores. B. GLIARDI⁷ ha señalado su beneficioso resultado en pruritos, urticarias y exantemas medicamentosos; ESSELIER, FORSTER y MORANDI⁸ lo han utilizado con buen éxito, además de en los mismos cuadros alérgicos citados, en reacciones post-transfusionales y en un caso de enfermedad de Schoenlein-Henoch; NASEMANN⁹, THÜER¹⁰, PARKER¹¹, LINDEMAYER¹², en diversas afecciones cutáneas de naturaleza alérgica; COMBES y REISCH¹³, en neurodermatitis y otros cuadros alérgicos; SCHUPPLI¹⁴ y CLEIN¹⁵, en polinósicos en especial; SAFFRON¹⁶, en casos de pruritos intensos de distinto origen; BAKER¹⁷, DOBES¹⁸ y BANERJEE y PANJA¹⁹, en procesos dermatológicos diferentes; KAN'AN²⁰, en urticarias; RÜTTE-VÖLKI²¹, insiste en su uso como preventivo de las reacciones post-transfusionales y GESSER²² ha estudiado su acción antimicótica.

También se ha señalado en la literatura su empleo en el tratamiento de quemaduras localmente, ya en las producidas por el calor (THÜER¹⁰), o en aquellas producidas por los rayos ultravioletas (NICOLLE²³).

El Sandosten tiene pues, en comparación con los resultados obtenidos con otros antihistamínicos, en enfermos alérgicos, un efecto marcado, presentando muy escasa toxicidad.

La asociación con el glucono-galacto-gluconato cálcico refuerza sus efectos antialérgicos al aumentar su acción antiexudativa e impermeabilizante.

En las afecciones alérgicas dermatológicas los resultados son excelentes. En urticarias agudas (por alimentos, a frigore), en edemas angioneuróticos (por alimentos, medicamentosos), en dermatitis de contacto (por cosméticos), y en exantemas medicamentosos se ha obtenido en todos los casos la curación, haciendo al mismo tiempo el tratamiento específico consiguiente, y se han observado también mejorías en urticarias crónicas de diverso origen y eczemas de causa endógena.

En polinósicos con rinitis y asma los resultados son buenos mejorando la sintomatología.

No son tan claros los efectos obtenidos en asma bronquial, pues las mejorías que se obtienen son muy fugaces, sobre todo en asma bacteriano-

dando mejor resultado su empleo en dos enfermedades con asma a hongos y otro con asma producido por polvo de granero.

Según hemos podido comprobar da muy buen resultado para prevenir las intolerancias que algunas veces se presentan al utilizar dosis altas de extractos desensibilizantes (de polenes, polvos, hongos, etc.).

Comparado con otros medicamentos antihistamínicos de síntesis, el Sandosten, dada su escasa toxicidad, produce pocas reacciones secundarias. Las manifestaciones de intolerancia sólo se presentan cuando se utilizan dosis elevadas y al hacer la inyección endovenosa rápidamente. Haciendo la inyección lentamente y con el enfermo en cama no aparecen en general los síntomas de vértigo y de somnolencia intensa. En tratamientos ambulatorios debe advertirse a los pacientes sobre la posible aparición de somnolencia, sobre todo a aquellos que hayan de realizar trabajos que requieren constante atención (conductores de vehículos, etc.).

RESUMEN.

Se han tratado sesenta enfermos con distintos cuadros alérgicos con el nuevo antihistamínico Sandosten (tartrato de metil-amino-fenil-teñil-piperidina) con buenos resultados.

En las afecciones alérgicas dermatológicas (urticarias, dermatitis de contacto, edemas angioneuróticos, exantemas medicamentosos, eczemas) los resultados son excelentes.

En polinosis se produce una rápida desaparición de la sintomatología, así como en asmas por hongos y por polvo de granero, no siendo, en cambio, eficaz en asmas bacterianos, en los que solo se consiguen mejorías muy fugaces en un pequeño porcentaje de enfermos.

Las manifestaciones secundarias son menos frecuentes que con otros antihistamínicos. Sólo se producen al utilizar dosis elevadas. La inyección endovenosa de la asociación Sandosten con glucono-galacto-gluconato cálcico debe hacerse lentamente estando el enfermo en cama, pues de esta forma se evita con más seguridad la producción de vértigo y somnolencia intensa.

BIBLIOGRAFIA

- TORRES-ACERO FERNÁNDEZ, J. M.—Comunicación IV Congreso Nacional de Alergia. Barcelona, 8 octubre 1953. Int. Arch. Allergy (en prensa).
- TORRES-ACERO FERNÁNDEZ, J. M.—Anales Real Academia Farmacia, 19, 335, 1953 y Comunicación III Congreso Nacional Alergia. Canarias, enero 1954.
- ROTHLIN, E. y CERLETTI, A.—Int. Arch. Allergy, 4, 191, 1953.
- HUBER, A.—Int. Arch. Allergy, 4, 200, 1953.
- TORRES-ACERO FERNÁNDEZ, J. M.—Tesis doctoral, Facultad de Farmacia. Madrid, 1955.
- CERLETTI, A. y ROTHLIN, E.—Int. Arch. Allergy, 6, 230, 1955.
- BIGLIARDI, P.—Int. Arch. Allergy, 4, 211, 1953.
- ESSELIER, A. F., FORSTER, G. y MORANDI, L.—Praxis, 42, 751, 1953.
- NASEMANN, TH.—Münch. Med. Wschr., 97, 236, 1955.
- THÜER, W.—Praxis, 43, 596, 1954.
- PARKER, W.—Int. Arch. Allergy, 7, 65, 1955.
- LINDEMAYER, W.—Int. Arch. Allergy, 7, 42, 1955.
- COMBES, F. C. y REISCH, M.—J. Investigat. Dermat., 24, 191, 1955.

- SUPPLI, R.—Deut. Med. Jour., 6, 649, 1955.
- CLEIN, N. W.—Ann. Allergy, 13, 163, 1955.
- SAFFRON, M. H.—J. Med. Soc. N. Jersey, 52, 357, 1955.
- BAKER, K. C.—Southwestern Medicine, 36, julio 1956.
- DOBES, W. L.—J. Med. Ass. Georgia, 44, 81, 1955.
- BANERJEE, B. N. y PANJA, R.—Indian Jour. of Dermatology, 1, núm. 2, enero 1956.
- KAN'AN, W.—Jordan Med. Jour., 6, 7, 1956.
- RÜTTE-VÖLK, B. y CH.—Schw. Med. Wschr., 85, 657, 1955.
- GEISER, J. D.—Dermatologica, 110, 343, 1955.
- NICOLLE, R.—Bruxelles Medical, 36, 1.475, 1956.

SUMMARY

Sixty patients with diverse allergic conditions were treated with the new antihistamine Sandosten (methylaminophenyl-thenyl piperidine tartrate) with good results.

In allergic skin conditions (urticaria, contact dermatitis, angio-neurotic oedema, drug rash, eczema) the results were excellent.

In pollinosis, a rapid disappearance of symptoms occurs. The same is true for asthma due to molds and barn dust. The drug is not, however, effective in bacterial asthma in which only extremely short-lived improvement is attained in a small percentage of cases.

Side-effects are less frequent than with other antihistaminics. They occur only when high doses are used. The intravenous injection of the combination of Sandosten and calcium gluconogalacto-gluconate should be made slowly with the patient in bed, since the induction of vertigo and marked somnolence are prevented in this way.

ZUSAMMENFASSUNG

Sechzig Patienten mit verschiedenen allergischen Krankheitsbildern wurden mit dem neuen antihistaminischen Sandosten (weinsaures Methylaminphenylthenylpiperidin) mit guten Ergebnissen behandelt.

Ausgezeichnet waren die Ergebnisse bei allergischen Hautstörungen (Urtikaria, Kontaktdermatitis, angioneurotisches Ödem, Arzneiausschlag, Exzema).

In der Polynose, sowie auch bei den durch Pilze und Getreidespeicherstaub verursachten asthmatischen Zuständen kommt es zum raschen Verschwinden der Symptomatologie; beim bakteriellen Asthma ist das Mittel hingegen fast wirkungslos, und nur ein kleiner Prozentsatz der Kranken erfährt eine ganz flüchtige Beserung.

Die sekundären Nebenerscheinungen werden weniger häufig als bei den übrigen Antihistaminen beobachtet und treten nur bei Verabreichung hoher Dosen auf. Die Kombination von Sandosten mit Glukonogalaktokalzium Glukonat muss mittels langsamer intravenöser Injektion verabreicht werden. Der Patient soll dabei im Bett liegen, so dass auf diese Weise dem Auftreten von Schwindel und heftiger Schlummersucht mit gröserer Sicherheit vorbeugegt werden kann.

RÉSUMÉ

Traitements de 60 malades de différents tableaux allergiques par le nouveau antihistaminique Sandosten (tartrate de méthyl-amino-phényl-thényl-pipéridine) avec de bons résultats.

Dans les affections allergiques dermatologiques (urticaires, dermatites de contact, œdèmes angionévrotiques, exanthèmes médicamenteux, eczèmes) les résultats sont excellents.

Dans la polynose il se produit une rapide disparition de la symptômatologie, ainsi que dans l'asthme par champignons et par poussière de grenier; il n'est cependant pas efficace dans l'asthme bactérien, où on n'obtient que des améliorations fugaces dans un petit nombre de malades.

Les effets secondaires sont moins fréquents qu'avec d'autres antihistaminiques et ne se produisent que par l'emploi de doses élevées.

L'injection endoveineuse de l'association Sandosten-glucono-galacto-gluconate de calcium doit se faire lentement et étant le malade couché; on évite ainsi plus certainement la production de vertige et somnolence intense.

también hay que saber que una cromocistoscopia normal no excluye la existencia de una uropatía; un cálculo, un quiste o incluso un tumor de riñón, sin repercusión sobre su función, no modifica la cromocistoscopia.

La cistoscopia en el prostático.—MARION aconsejaba la cistoscopia sistemática en el prostático.

Con ella se confirma la afección (columnas y celdas, deformación en V invertida del cuello, signo de Marion) y además descubre patologías vesicales asociados (tumores, cálculos, divertículos).

Pero la cistoscopia tiene sus inconvenientes, debidos a las modificaciones mecánicas de la porción prostática de la uretra (desviaciones, compresión, alargamiento) y a los fenómenos inflamatorios (congestión cérvico-uretral) asociados. El cistoscopio, sonda rígida, topa con dificultades en su introducción y produce traumatismos de esta mucosa cérvico-uretral congestiva, de la que resulta la producción de hemorragias que al difundirse por el medio vesical lo enturbia, e impide la visión intravesical. Al faltar la transparencia del medio vesical, condición necesaria para la visión, la cistoscopia resulta inútil.

Por si fuera poco, por efectos del traumatismo pueden aumentar las molestias que el enfermo aquejaba antes de la exploración, fenómenos inflamatorios más intensos y hemorragia; la cistoscopia entonces resulta perjudicial.

Por urografía intravenosa obtenemos en el prostático los informes necesarios para su diagnóstico y para orientar la conducta terapéutica, con comodidad y sin ninguno de los inconvenientes de la cistoscopia. La urografía intravenosa indica poder funcional renal (test de CIBERT) y detalles morfológicos tanto del riñón como de su vía excretora, y asimismo, vésico-prostáticos (imagen en boina, deformación en anzuelo del uréter terminal).

Cuando un prostático lleve unos días con sonda permanente, la indicación de la cistoscopia puede hacerse con mayor garantía. El catéter ha modelado la uretra posterior, rectificando, aunque parcialmente, la compresión y la desviación y mejorando extraordinariamente los fenómenos congestivos uretro-cervicales. La cistoscopia en estas condiciones no es tan perjudicial y de mayor utilidad.

Desde el punto de vista operatorio, la vía transvesical es la única que puede evitar la exploración cistoscópica; la exploración de la superficie interna vesical puede hacerse con todo detalle a vejiga abierta. La vía retropubica y la perineal, a pesar de la colocación de valvas largas y estrechas o de artíluguos que pretenden la separación de las paredes vesicales, no permiten la visualización suficiente. Ello es importante, porque puede existir un tumor vesical asociado y pasar desapercibido a las vías extravesicales, mientras que la vía transvesical lo descubre con seguridad.

La cistoscopia en la tuberculosis renal.—Cuando la cistoscopia dominaba la exploración en uro-

INDICACIONES DE LA CISTOSCOPIA

L. BATALLA SABATÉ.

Servicio de Urología del Hospital de Nuestra Señora del Sagrado Corazón de Jesús de Barcelona.
Director: Dr. L. BATALLA SABATÉ.

Por cistoscopia se explora la superficie interna de la cavidad vesical.

La cistoscopia, considerada como la exploración fundamental en urología, ha debido asistir desde hace pocos años y desde su privilegiada situación al encumbramiento de la urografía intravenosa; urografía intravenosa que ha adquirido asimismo el rango de fundamental, y desplazado a la cistoscopia al carecer de sus inconvenientes.

La cistoscopia era practicada de una manera sistemática en los presuntos urópatas, cuando éstos eran atendidos en servicios medianamente organizados. Asociada a la eliminación ureteral del índigo carmín injectado por vía intravenosa, cromocistoscopia, se consideraba como la exploración de orientación ante un enfermo de aparato urinario.

La cistoscopia descubre todas las afecciones vesicales, y la cromocistoscopia puede descubrir indirectamente las afecciones renoureterales cuando han producido ya perturbaciones en la función del riñón, o alteraciones en la fisiología de la vía excretora.

Por cromocistoscopia se puede presumir la existencia de una afección renoureteral. Pero