

ACIDO PANTOTENICO Y MOTILIDAD INTESTINAL

D. SALVATIERRA RÍOS, E. MUÑOZ FERNÁNDEZ
y J. HIGUERA ROJAS.

Facultad de Medicina de Granada.

Cátedra de Farmacología. Profesor: Doctor E. MUÑOZ FERNÁNDEZ.

Cátedra de Patología General. Profesor Encargado: Doctor J. DE LA HIGUERA ROJAS.

En estos últimos años, dentro del arsenal terapéutico, hace su entrada una nueva sustancia vitamínica del complejo B, el denominado Ácido Pantoténico (A. P.), la cual, entre las diferentes y variadas acciones que posee, son de principal interés las referentes a su influencia sobre la motilidad intestinal y glándulas suprarrenales.

Son muy numerosos los trabajos publicados acerca de la significación del A. P. en el ámbito metabólico y nutritivo, pero ya no tanto los que conciernen al problema que nos ocupa: la mediación de este biocatalizador en la actividad intestinal. Como siempre ha de partirse de la experimentación animal, en la que primeramente se puede definir los efectos de la privación total en el aporte dietético de una vitamina determinada. Registrados tales efectos, nacen después los caminos de la investigación y de la aplicación clínica.

Así, SCHAFER, MCKIBBIN y ELVEHJEM¹, ya en 1942, habían comprobado la aparición de trastornos digestivos (gastritis y gastroenteritis) en animales deficitarios en dicha vitamina.

Poco tiempo después, BLY, HEGENESS y NASEI², en 1943, aprecian una disminución de la motilidad, digestión y reabsorción intestinal en animales sometidos a dieta carente en A. P. Dichos trastornos desaparecían al tratar a los animales con un suplemento diario de pantoténato de calcio, haciéndolo en primer lugar el referente a la motilidad intestinal.

También JURGENS y PFALTZ³ observan que en animales carentes en A. P. se presentaban con gran frecuencia íleos paralíticos.

Posteriormente, ANGELICO⁴ demuestra, mediante experiencias farmacológicas, que existe una disminución de la motilidad intestinal en animales deficientes en dicha vitamina.

Estos hechos observados en los animales con deficiencia en A. P. hizo que se pensara en usar dicho factor en la clínica humana como terapéutica de las atonías intestinales e íleos paralíticos postoperatorios, que con tanta frecuencia se encuentran en la práctica clínica diaria.

A este respecto, los trabajos son numerosos; así, JACQUES⁵, en 1951, fue el primero que, teniendo en cuenta todas las experiencias anteriores, trata 16 casos de enfermos operados que presentaban cuadros de íleos paralíticos, con A. P., por vía intramuscular, obteniendo en todos ellos un gran efecto beneficioso.

Poco después, BANERJI⁶ y DOCHERTY⁷ en enfermos con atonía postoperatoria sometidos a la terapéutica con A. P., alcanzan resultados eficaces.

En una serie de estudios realizados en enfermos geriátricos, cuya edad oscilaba entre los sesenta y cinco y ochenta y cinco años, afectos de atonía intestinal, CASASSA⁸ comprueba que el A. P. hace que se regularice su funcionalismo intestinal.

En años pasados son múltiples los trabajos publicados, entre los que destacamos los de CARRERI y FORRO⁹, SCLAUSERO¹⁰, LURACHI¹¹, DELAINI¹², SANTA¹³, CAMPINI¹⁴ y DORN¹⁵, sobre la terapéutica de las atonías e íleos paralíticos postoperatorios sometidos a tratamiento con A. P., mostrándose de acuerdo en la conclusión de la eficacia de dicho tratamiento, que hace regresar toda la sintomatología.

Pero no solamente se ha empleado esta terapéutica en aquellos casos en que se presentaban atonías e íleos paralíticos, sino que ZUTELMAN¹⁶, HOFMAN¹⁷ y HESS¹⁸ la llevan a la clínica como profiláctica de dichos cuadros, tratando una serie de enfermos que iban a ser intervenidos con el alcohol del A. P. a dosis de 100 mg. por vía oral, observando una evolución postoperatoria feliz no entorpecida por trastornos de la motilidad intestinal.

En distintos trabajos se intenta penetrar en el mecanismo de esta acción farmacológica. FELTEN¹⁹, en 1953, habiendo tratado 50 enfermos de atonías intestinales postoperatorias, piensa que la administración de esta vitamina en cantidades importantes en relación con sus necesidades diarias (calculadas en 10 mg.), tiene por consecuencia la estimulación de la síntesis de la acetilcolina. Esta hipótesis está basada en las experiencias de LIPMAN²⁰, que distingue la importancia del A. P. en una más fácil elaboración de la acetilcolina, sustancia parasimpáticomimética que desempeña un papel real en el desencadenamiento de las contracciones intestinales. Igualmente cree que dicha vitamina puede influir sobre el funcionalismo de las glándulas suprarrenales.

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo que esta acción suceda porque el A. P. estimule la síntesis de la acetilcolina, y así, MARNARDI²¹ cree que podría ejercer su efecto a través de una acción farmacodinámica directa sobre la musculatura lisa intestinal o indirecta a través del sistema neurovegetativo. En cuanto al hecho de que su efecto lo hiciera corrigiendo un estado carencial anterior, opina debe ser comprobado experimentalmente.

Más tarde, en 1955, ORECCHIA²² a 118 pacientes les administra A. P., a dosis de 500 mg. cada seis horas, inmediatamente después de la intervención; en todos los casos se presentaron movimientos intestinales en las primeras cuarenta y ocho horas, excepto en uno, que lo hicieron a las setenta y dos horas. El hecho de que no pro-

voque una contracción violenta, como sucede con otros fármacos excitomotores, hace pensar al autor que la acción de dicha vitamina no sea directa sobre la fibra lisa intestinal, sino reduciendo o suprimiendo las causas inhibidoras del peristaltismo intestinal. Llega a la conclusión de que el A. P. favorece la rápida recuperación de la motilidad intestinal en el postoperatorio, siendo necesario para ello el uso de dosis suficientes en aplicación inmediata a la intervención quirúrgica.

No dejó de establecerse pronto una relación evidente entre las repercusiones intestinales de la deficiencia en A. P. y las alteraciones observadas en glándulas suprarrenales, ya que OLSON²³, en 1948, demostró la afectación precoz de estas glándulas en animales deficitarios de dicho factor, hecho observado por DAFT²⁴ en años anteriores, al mismo tiempo que su tratamiento con A. P. hacía desaparecer las hemorragias de la zona cortical de las suprarrenales en dichos animales carentes.

ANGELICO y QUINTILLANI^{25, 26, 27, 28, 29, 30} observan "in vitro" que parte de glándulas suprarrenales de animales carentes en A. P. producen una cantidad de corticoesteroides semejantes a la de los animales de control. Ahora bien, con la incubación en presencia de ACTH, estas suprarrenales carentes no son capaces de aumentar la cifra de corticoesteroides, mientras sí lo hacen las de los animales de control. En resumen, tras diversas pruebas funcionales de la actividad suprarrenal, llegan a la conclusión de que está disminuida en el animal en estado carencial de A. P.

Simultáneamente a estas experiencias, DUMM y RALLI³¹ aprecian que en animales sometidos a dieta carente en A. P. la respuesta de los eosinófilos a la administración de ACTH se encuentra disminuida. Por el contrario, en animales que recibieron unas dosis altas de A. P. durante los siete días siguientes al período de deficiencia, la respuesta es normal.

Con posterioridad, EISENSTEIN³², en 1957, demuestra que la secreción de hormonas adrenocorticales es menor en los animales deficientes en A. P., señalando que esta alteración sea debida a la falta de acetilcoenzima A.

En la actualidad, LONGWELL, REIG y HAMSBURY³³, en 1958, tomando sangre de la vena suprarrenal de animales integros y deficientes en A. P., observan que el nivel de corticoesteroides está muy disminuido en estos últimos. El resultado indica que el A. P. se requiere específicamente para la normal producción de corticoesteroides.

Teniendo en cuenta estos hechos que relacionan el A. P. con las glándulas suprarrenales, HIGUERA, SALVATIERRA y DURÁN³⁴, después de someter a una serie de enfermos de atonías postoperatorias a una terapéutica con A. P. con resultados satisfactorios, creen que el mecanismo de acción de esta sustancia fuese a través de las glándulas suprarrenales.

En consecuencia, pareciendo bien fundada la hipótesis de que el A. P. podría ejercer su acción sobre la motilidad intestinal a través de las glándulas suprarrenales, planteamos un trabajo experimental con objeto de aclarar la verdadera significación de tal actividad endocrina. Para ello se ha efectuado un estudio experimental en el laboratorio sobre intestino "in situ" e "in vitro", estableciendo una comparación de los resultados entre los animales provistos o no de suprarrenales, y otro en la clínica humana.

ESTUDIO CLÍNICO.

Se ha realizado una serie de experiencias en la clínica, tratando 30 casos de ileos paralíticos, obteniendo en todos ellos un resultado muy satisfactorio; en lo referente a la dosis se ha usado la vía endovenosa, administrando 500 mg. del alcohol del A. P. Como profiláctico esta dosis se ha administrado doce, una hora o inmediatamente antes de la intervención, no observándose en estos enfermos en el estado postoperatorio trastorno de la motilidad intestinal alguno.

Tanto en los casos de atonías postoperatorias como de profilaxis se estudiaron toda aquella serie de síntomas en relación con estos cuadros como movimientos y ruidos intestinales, náuseas y vómitos, dolor abdominal, expulsión de gases y heces. De estos estudios se puede deducir, por los datos encontrados, que tanto los ruidos, movimientos intestinales, ausencia de dolor, náuseas y vómitos y expulsión de gases, en todos los casos se presentaron en las primeras doce horas y durante todo el período postoperatorio; excepto lo referente a la expulsión de heces, que se realizaba del cuarto al quinto día tras la intervención, manteniéndose posteriormente dentro de la normalidad.

En cuanto a la atonía e ileos paralíticos, tanto médicos como los subsiguientes a una intervención quirúrgica, se apreció la respuesta eficaz a dicha terapéutica, siendo de destacar el hecho de que en aquellos cuadros de ileos paralíticos mecánicos de diagnóstico difícil, y en los que por el estado del paciente no se podían someter a una intervención inmediata, la administración de A. P. por vía endovenosa no produjo empeoramiento alguno del cuadro, lo que se considera de especial interés como posible test diagnóstico de dichos cuadros clínicos.

En resumen, son de destacar en este estudio clínico dos hechos fundamentales: la acción eficaz de la terapéutica con dicha vitamina y su falta de contraindicaciones.

ESTUDIO EXPERIMENTAL SOBRE INTESTINO AISLADO.

Se ha usado el método clásico de baño de perfusión, verificadas las experiencias siempre con cantidad fija de líquido de perfusión (125 c. c. de Tyrode), temperatura constante para cada experiencia, intestino de conejo, tanto de delgado

como de grueso, y en trozos de una longitud aproximada de 4 cm., adicionándole al baño de perfusión cantidades variables y progresivas de A. P.

Todas las experiencias han sido repetidamente efectuadas hasta obtener datos objetivos, tanto afirmativos sobre su acción como—por el contrario—negativos.

Todas las experiencias llevadas a cabo sobre intestino aislado se pueden clasificar del modo siguiente:

A) Un primer grupo a las cuales se les agregaba al baño de perfusión sólo y exclusivamente el alcohol del A. P. a dosis variadas y progresivas. En toda esta serie de experiencias, en número de 25, se ha observado de modo concordante que dicho fármaco no tiene efecto alguno sobre el tono del intestino aislado, ni sobre la frecuencia ni amplitud de dicha fibra intestinal, tanto sobre intestino delgado como grueso y en diferentes tramos (ver fig. 1).

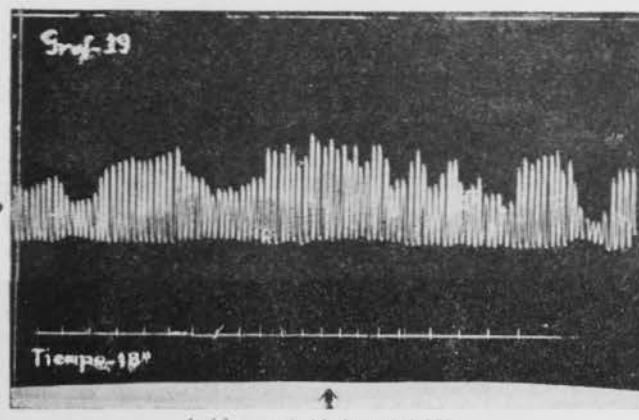


Fig. 1.

Todas estas experiencias están de acuerdo—en la parte que otros autores verificaron anteriormente a nosotros—con los datos que en sus experiencias obtuvieron.

B) Un segundo grupo de experiencias fue estudiado con sueros extraídos de individuo normal en condiciones basales o a las dos horas de la inyección del alcohol del A. P. por vía endovenosa. Se observaron en todas las experiencias un aumento del tono intestinal no muy marcado, semejante en ambos grupos.

EXPERIENCIAS SOBRE INTESTINO "IN SITU".

Se ha verificado el estudio en cavia con la técnica de Straub-Muñoz. En cuanto a las experiencias realizadas se pueden describir ateniéndose a la sistemática que a continuación se expone, para con ello conseguir una visión clara del problema a que nos han conducido todas ellas.

En un primer grupo de experiencias, verificadas en animal íntegro, se han de considerar dos lotes de animales:

1. De cuatro experiencias, verificadas sin renovar el sistema manómetro-intestino—tras la administración del alcohol del A. P. a la dosis de 1 gr. por kilo y por vía endovenosa—, se observaron en todas ellas aumento del tono intestinal, no apreciándose, sin embargo, modificaciones—con arreglo a la basal—en la amplitud y frecuencia del peristaltismo intestinal. Es de destacar que tras la administración de dicho fármaco se produce sistemáticamente una parálisis intestinal, de unos diez minutos aproximados de duración, tras la que reaparece el peristaltismo intestinal y la elevación del tono ya reseñada anteriormente (ver fig. 2).

2. En un segundo grupo de experiencias se realizaron renovando el circuito manómetro-intestino, pero administrando el alcohol del A. P. en la propia luz intestinal. Encontrándose en todas ellas que la presión peristáltigena estaba disminuida discretamente en relación con la basal; sin embargo, el volumen de repleción estaba, por el contrario, aumentado, datos ambos que demuestran que tras la administración de este fármaco se ha producido una disminución no muy intensa del tono intestinal. Observaciones éstas que están de acuerdo con los datos que se exponen en la primera parte de este trabajo en las experiencias con dicha vitamina, que no ejercía acción alguna sobre el intestino aislado en baño de perfusión.

En otra serie de experiencias verificadas sobre animales adrenalectomizados, estudiados simplemente y con sistema manómetro-intestino renovado, nos encontramos en todas ellas que tras la administración del alcohol del A. P. por vía endovenosa, a dosis de 1 gr. por kilo, se producía inmediatamente una parálisis que no era reversible—como sucedía en el caso del animal

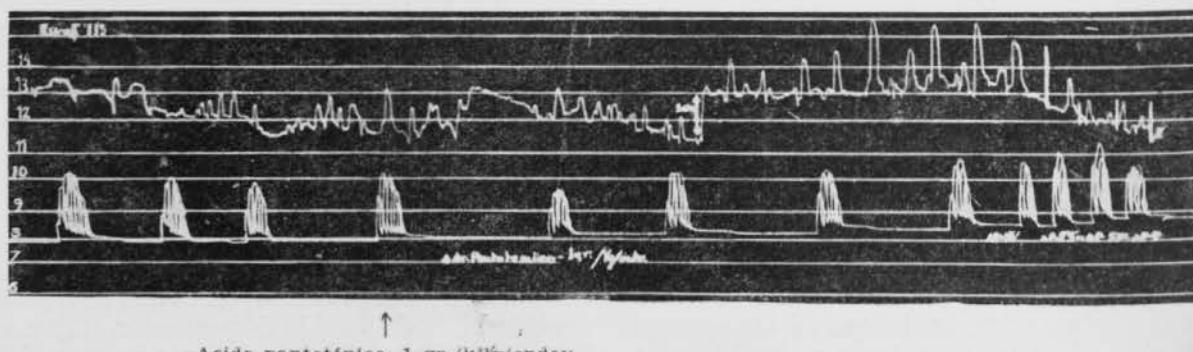


Fig. 2.

integro—; sin embargo, si a estos animales se les inyectaba cortisona o hidrocortisona por vía endovenosa o intramuscular, a dosis de 25 mg./kilo, esta parálisis desaparecía rápidamente y se recuperaba el funcionalismo motor intestinal (ver fig. 3).

ducida por el ACTH; pero, sin embargo, por las modificaciones que produce—junto a las observadas en el test de Thorn—no se puede dudar de su influencia sobre los corticoesteroides ya circulantes ya en su fabricación en las glándulas adrenales.

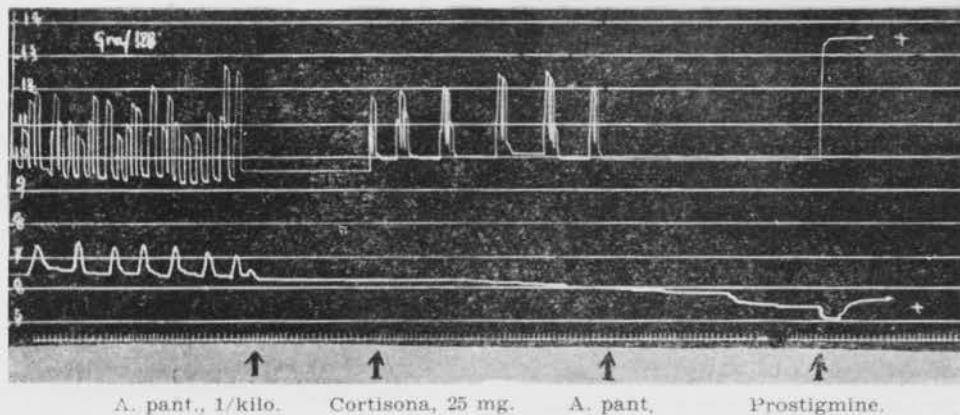


Fig. 3.

En resumen, de los datos recogidos anteriormente se puede deducir lógicamente:

1. En el animal íntegro, el A. P. produce una elevación marcada del tono intestinal.

2. En animal adrenalectomizado, tras la administración de A. P. se produce una marcada disminución del tono intestinal. Dicho efecto es vencido por la administración de glicocorticoides.

Teniendo en cuenta las relaciones íntimas entre glándulas suprarrenales y el alcohol del A. P., demostradas por varios autores y por nosotros mismos en las experiencias expuestas anteriormente, se pensó en estudiar clínicamente algunas pruebas que estuvieran a nuestro alcance, principalmente el test de Thorn y el balance Na/K.

Las alteraciones en el número de eosinófilos han sido estudiadas en 30 casos de enfermos afectos de distintos procesos patológicos, a los cuales, en ayunas, previa extracción de sangre, se les administra por vía endovenosa una dosis de 500 mg. del alcohol del A. P., recogiendo sangre de nuevo pasadas dos horas. Se observó que en 28 casos se produjo una caída en el número de eosinófilos en relación a las cifras medias que osciló de un 20-85 por 100 y no hubo respuesta en dos casos: enfermos afectos de un cuadro de artritis reumatoidea y otro de enfermedad de Addison. Los resultados en conjunto los exponemos en la figura 4.

Igualmente se estudiaron el número de neutrófilos y linfocitos, no encontrándose en estos elementos sanguíneos variaciones apreciables con las cifras basales.

En lo referente a la determinación del cociente Na/K en una serie de enfermos, por los resultados obtenidos se puede deducir que no se produce una caída brusca de dicho cociente tras la administración del A. P., o sea, que dicha vitamina no tiene una acción semejante a la pro-

Igualmente se han determinado las cifras de Na, K, colesterina y glucosa circulante, no habiéndose observado modificaciones ostensibles

Enfermo	Diagnóstico	Thorn	
		AUMENTO %	DESCENSO %
C. H. M.	Ileo paralítico	75	
E. G. H.	"	75	
A. F. M.	"	50	
A. M. S.	"	75	
M. D. S.	"	55	
A. I. M.	"	80	
M. M. E.	Acromegalia	15	
M. M. M.	Adenoma Hipofisario	20	
A. S. L.	Mixedema	55	
M. T. L.	Hipogonadismo	30	
S. L. S.	S. de Cushing	60	
J. M. L.	"	75	
A. N. M.	E. Addison	35	
J. S. G.	Hipertensión	45	
O. S. L.	"	75	
A. B. M.	"	50	
A. R. L.	"	25	
P. L. S.	"	48	
I. L. S.	"	52	
J. H. T.	Meningitis Tuberculosa	75	
J. S. L.	Luxación Vertebral	60	
T. C. H.	Ulcus Gástrico	65	
E. S. L.	"	55	
M. S. S.	Ulcera Varicosa	75	
F. H. S.	"	48	
C. M. H.	Bronquiesfagias	45	
A. S. H.	Febrosis Pulmonar	77	
A. R. A.	Cirrosis Hepática	77	
V. E. S.	Artritis Reumatoide	55	
P. S. S.	Purpura	75	

Fig. 4.

tras la administración del A. P., tanto en sujetos normales como afectos de atonías intestinales.

RESUMEN.

De toda la serie de experiencias realizadas, tanto clínicas como experimentales, parece evidente establecer una relación ácido pantoténico-glándulas suprarrenales. Igualmente no es aventurado decir que dicho factor ejerce sobre las atonías intestinales una acción terapéutica beneficiosa, corrigiendo posibles discorticalismos que alterarían la motilidad intestinal.

BIBLIOGRAFIA

- SCHAEFER, MCKIBBIN y ELVEHJEM.—J. Biol. Chem., 143, 321, 1942.
- BLY, HEGENESS, F. W. y NASSET, J.—Nutrition, 26, 151, 1943.
- JURGENS, R. y PFALTZ, H.—Zeit. Vitaminf., 3, 243, 1943.
- ANGELICO, R.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 29, 566, 1953.
- JACQUES, J. E.—Lancet, 261, 861, 1951.
- BANERJI, T. P.—Antiseptic, 50, 336, 1953.
- DOCHERTY, D. F.—J. Irish Med. Assoc., 35, 258, 1954.
- CASASSA, P. M.—Acta Gerontol., 3, 5-6, 1953.
- CARRETI, D. y PORRO, A.—Rass. Med., 32, 281, 1955.
- SCLAUSERO, G.—Gazz. Med. Ital., 12, 1955.
- LURACHI, C.—Acta Vitamin., 3, 313, 1956.
- DELAINI, G.—Il Frascatoro, 5, 1955.
- SANTA, L.—Rassegna Ital. di Chirur. Med., 9, 587, 1955.
- CAMBINI, C.—Rass. Med., 33, 165, 1956.
- DORN, W.—Dtsch. Med. J., 572, 65, 1957.
- ZUTELMAN, E.—Ser. Med., 193, 688, 1953.
- HOFFMANN, G.—Rev. Med. Rio Grande do Sul, 55, 1953.
- HESS, H. y KRABBE, E.—Anesthesia, 4, 205, 1954.
- FELTEN, H.—Zbl. Chir., 78, 981, 1953.
- KAPLAN, N. O. y LIPMAN, F.—J. Biol. Chem., 174, 37, 1948.
- MAINARDI, L.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 25, 707, 1949.
- ORECCHIA, C.—Min. Med., 46, 1.610, 1955.
- OLSON, R. y KAPLAN, N. O.—J. Biol. Chem., 175, 515, 1948.
- DAFT, S. F. y SEBRELL, W. H.—Pub. Health Rep., 54, 2.247, 1939.
- ANGELICO y QUINTILLANI, M.—Questi Rendic., 18, 1.252, 1955.
- ANGELICO y QUINTILLANI, M.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 31, 1.308, 1955.
- ANGELICO y QUINTILLANI, M.—Questi Rendic., 17, 99, 1954.
- ANGELICO y QUINTILLANI, M.—Questi Rendic., 18, 1.274, 1955.
- ANGELICO y QUINTILLANI, M.—Questi Rendic., 18, 1.278, 1955.
- ANGELICO y QUINTILLANI, M.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 28, 1.713, 1952.
- DUMM, M. y RALLI, E. P.—Endocrinology, 54, 71, 1954.
- EISENSTEIN, A. B.—Endocrinology, 60, 298, 1957.
- LONGWELL, BERNARD, ARNOLD, E., REID y ELIZABETH HAMSBURY.—Endocrinology, 62, 5, 1958.
- HIGUERA, SALVATIERRA, D. y DURÁN, I.—Act. Med., 398, 135, 1958.

SUMMARY

From all the clinical and experimental trials carried out, it would appear that there is a Pantothenic Acid/Adrenal Gland relationship. Likewise, there is good reason to believe that that acid exerts a beneficial therapeutic action on intestinal atony by correcting possible disturbances in the cortex which would induce changes in intestinal movements.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus allen, sowohl klinischen wie auch experimentellen Prüfungen scheint offenbar eine Beziehung zwischen Pantothensäure und Ne-

bennierendrüssen hervorzugehen. Auch kann behauptet werden, dass dieser Faktor therapeutisch günstig auf die Darmtonien wirkt, indem etwaige Dyskortikalismen korrigiert werden, die eine Störung der Darmmotilität herbeiführen.

RÉSUMÉ

De toute la série d'expériences réalisées, aussi bien cliniques qu'expérimentales, il semble évident l'existence d'un rapport acide pantoténique-glandes surrénales. De même, il n'est pas hasardé dire que ce facteur joue une action thérapeutique favorable sur les atonies intestinales, corrigeant de possibles discorticalismes qui altéreraient la motilité intestinale.

INTERES DE LA UROPEPSINA Y DE LA HEMOPEPSINA EN PATOLOGIA DIGESTIVA (*)

AUGUSTO VILLANUEVA.

Profesor Adjunto de Patología Médica (Santiago).

Trabajo realizado en la Clínica Médica A de Estrasburgo.

Director: Profesor JULIEN WARTER.

La semiología, con frecuencia atípica, de las úlceras gastroduodenales; la interpretación radiológica, a menudo delicada, de las imágenes bulbares, así como la frecuencia de cuadros clínicos complejos en los que la úlcera duodenal se asocia a una cirrosis, una pancreatitis, un síndrome cardiovascular agudo, dan idea del interés de toda prueba que pueda tener un valor diagnóstico. Se conoce así el valor diagnóstico que puede ser aportado por el quimismo gástrico y se conoce menos el interés de la uropepsina.

En 1881, LANGLEY demostró la existencia del pepsinógeno gástrico y su transformación en medio ácido en pepsina. En 1861, BRUCKE había ya encontrado enzima proteolítico en la orina acidificada; LANGLEY pudo precisar que este enzima, la uropepsina, era idéntica al pepsinógeno.

Existe también pepsinógeno en el esperma y en los leucocitos, pero en cantidades tan reducidas que no influyen sobre la eliminación de la uropepsina.

El origen gástrico de la uropepsina se conoce, pues, desde principios de nuestro siglo. La uropepsina desaparece en caso de gastrectomía total, lo mismo que en las atrofias de la mucosa gástrica, tal y como sucede en la anemia perniciosa.

(*) Este trabajo ha sido realizado bajo la dirección de mi maestro, el profesor J. WARTER, y la colaboración de los doctores SCHWARTZ y SIMLER, a quienes estoy muy agradecido.