

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ÚLCERA GÁSTRICA Y DUODENAL CON BROMURO DE METANTELINA *

Dr. JUAN NASIO

Jefe de Trabajos Prácticos de la IV Cátedra de Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Fellow de la National Gastroenterological Association of New York

DESDE hace muchos años hemos insistido sobre la frecuencia de la úlcera gastroduodenal; considerándola en la actualidad (1) juntamente con otras enfermedades, y en particular la hipertensión arterial, enfermedades de la civilización. La úlcera es un problema médico-social, ya que podemos afirmar que más del 10 por 100 de las personas adultas presentan o presentarán una úlcera gastroduodenal.

La última guerra demostró claramente el aumento de la incidencia de la úlcera, gracias a la influencia de los trastornos psíquicos, en particular la angustia y la ansiedad, eje sobre el cual gira el hombre civilizado. Por esta razón hemos caracterizado a la úlcera con la denominación de "herida de esfuerzo" o "arañazos de la ansiedad". Recientemente los estudios sobre el síndrome de adaptación aclaran muchos problemas y nos permiten incluir la úlcera gastroduodenal como una consecuencia del llamado síndrome de adaptación.

De cualquier manera que se considere el problema causal de la úlcera existe el hecho indiscutible de la morbilidad de esta enfermedad que repercute sobre el hombre como capital humano, lo que ha obligado a médicos especialistas e investigadores a la obtención de un tratamiento racional de esta enfermedad ya que la intervención quirúrgica, lejos de constituir un *desideratum*, constituye, en un gran número de los casos, un factor de inhabilitación sin ofrecer una garantía aunque sea relativa, para evitar las recidivas de esta enfermedad.

El obstáculo para la obtención de un tratamiento racional, a nuestro entender, ha residido en los siguientes factores:

- 1) El desconocimiento de la verdadera fisiopatología.
- 2) El haber confundido y tratado por igual la úlcera gástrica y la úlcera duodenal.

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Medicina de Barcelona en la Sesión Científica del día 6 de diciembre de 1951. Presidencia: Dr. F. Corominas.

- 3) El carácter cíclico y crónico de esta enfermedad, cuya característica más importante la representan los períodos alternos de enfermedad y bienestar.
- 4) La consideración parcial y local de la enfermedad, con descuido de los trastornos físicos y psíquicos coexistentes.
- 5) La valorización terapéutica médica o quirúrgica apresurada, sin el control mínimo que exige una enfermedad tan frecuente de carácter cíclico y crónico.

Dentro de todos estos factores, el factor local no ha merecido más que una terapia subsidiaria destinada a la neutralización de la acidez gástrica por distintos medios. La existencia de un bloqueador químico del parasimpático con gran acción sobre el órgano efector sin fenómenos colaterales, tal como el *banthine* nos impuso la necesidad de su aplicación en el hombre.

Simultáneamente a los trabajos experimentales realizados por nosotros controlando la acción del *banthine* en la úlcera péptica experimental cincofénica, fuimos los primeros en iniciar en la Argentina el estudio clínico de esta droga. Los estudios comenzaron en el primer semestre del año próximo pasado, habiendo contado con el generoso apoyo del Profesor KEITH S. GRIMSON, de la Universidad de Duke de Carolina del Norte, y con los doctores W. J. GROSSON e I. C. WINTER, de la División Científica de G. D. Searle & Co.

Nuestras primeras comunicaciones sobre la acción terapéutica del *banthine* fueron comunicadas al Prof. GRIMSON, en idioma inglés, el 22 de febrero del corriente año. En aquel entonces, a pesar de haber tratado más de cuarenta enfermos de úlcera de distintos tipos, resolvimos esperar un mayor contralor para presentar los resultados en forma debidamente protocolados y seriamente controlados clínica, funcional y radiológicamente.

Las bases farmacológicas que exhibía el *banthine* constituyeron elementos fundamentales para considerar importante el ensayo clínico con esta droga. Los estudios clínicos realizados en los cien primeros casos de úlceras que presentaron GRIMSON y colaboradores (2) demostraron una eficacia digna de efectuar un contralor seriamente abordado. Nuestros estudios experimentales, y en particular las investigaciones de carácter clínico, demostraron elocuentemente que el *banthine* deprime la secreción gástrica, en particular la hiperácida y bloqueaba el nervio vago de una manera tan eficaz y sin ninguna clase de efectos secundarios propios de otras drogas, tales como la atropina y sus distintos derivados.

NUESTRAS EXPERIENCIAS

La consideración de nuestras experiencias clínicas en el tratamiento médico con *banthine* en la úlcera gastroduodenal comprende los siguientes trabajos:

1. — Selección de los casos ulcerosos.
2. — Dosificación y vías de administración.
3. — Régimen de vida y dietético.
4. — Tratamiento de las enfermedades coexistentes.
5. — Resultados:
 - a) Clínicos.
 - b) Funcionales.
 - c) Radiológicos.
 - d) Mediatos.
6. — Reacciones colaterales del *banthine*.
7. — Valoración crítica del tratamiento.

1.—Selección de los casos ulcerosos

Desde los primeros envíos de *banthine* desde los Estados Unidos, que recibimos en el segundo semestre del año próximo pasado, comenzamos su aplicación en cien enfermos de úlcera gastroduodenal en la siguiente proporción (fig. 1):

Úlcera duodenal	70 %
Úlcera gástrica.	13 %
Úlcera doble	7 %
Úlcera postoperatoria	4 %

Indicamos el *banthine* a todos los enfermos portadores de los distintos tipos de úlcera: duodenales, gástricas, dobles y postoperatorias. Al 67 por 100 de nuestros casos le fué indicado, en otros servicios, el tratamiento quirúrgico, particularmente en 13 casos de úlcera gástrica. En el brillante trabajo de GRIMSON y colaboradores (2,3) (1950) se abordó el tratamiento de cien casos de úlcera en donde no se trató ninguna úlcera gástrica. Nosotros tratamos 13 úlceras gástricas, previa consideración clínica, radiológica, gastroscópica y particularmente cromoscópica. Insistimos reiteradamente en que la prueba funcional que nos ofrece el rojo neutro, permite, en unión con otros elementos de juicio, clínicos y técnicos, descartar la malignidad en potencia de una úlcera gástrica. De esta manera nos

hemos puesto a cubierto de una probable degeneración maligna. Casualmente, todos estos casos de úlcera gástrica, como se verá en los resultados, respondieron claramente al tratamiento con *banthine*.

Estudiamos en todos nuestros casos el tiempo de evolución de la enfermedad, elemento de gran significación en el tratamiento de la úlcera. La evolución de nuestros enfermos se presentó en la siguiente proporción (fig. 2):

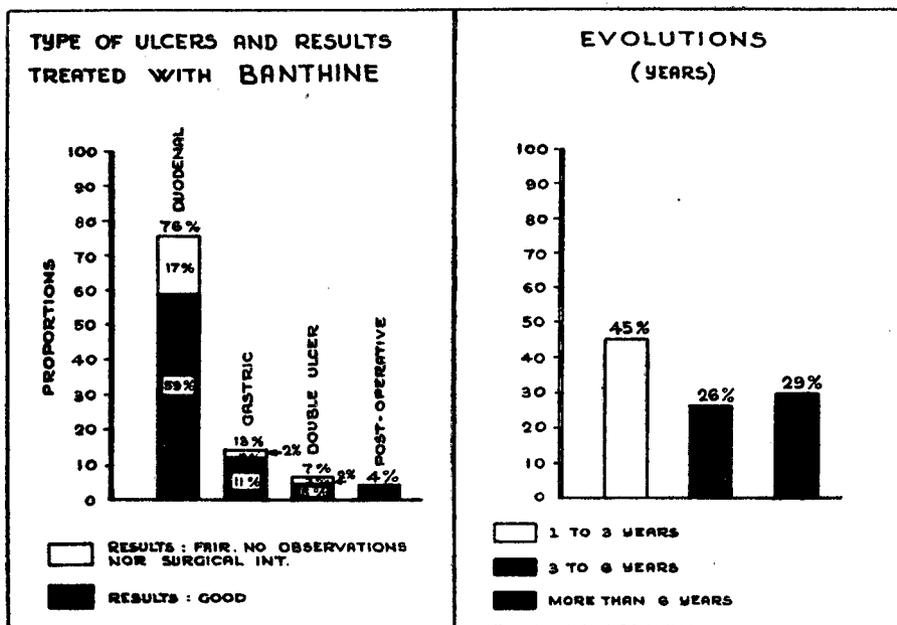


Fig. 1

Fig. 2

De 1 a 3 años	45 %
De 3 a 6 años	26 %
Más de 6 años	29 %

La edad de nuestros enfermos acusó las siguientes cifras:

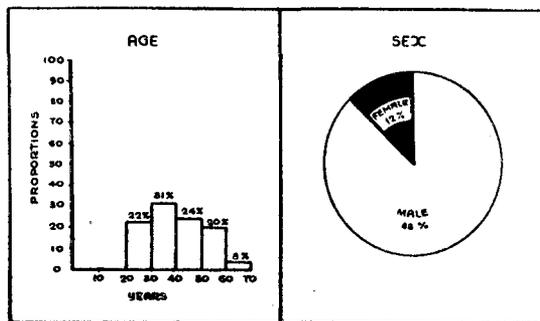
De 20 a 30 años	22 casos
De 30 a 40 años	31 casos
De 40 a 50 años	24 casos
De 50 a 60 años	20 casos
Más de 60 años	3 casos

Destácase, por tanto, que el mayor número de casos se encontró entre 30 y 40 años (fig. 3):

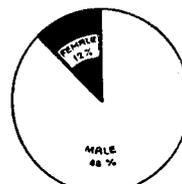
El sexo de nuestros enfermos correspondía en el 88 por 100 al masculino y solamente en el 12 por 100 al femenino (fig. 4):

Salvo un 10 por 100 de casos que fueron hospitalizados, el resto fué tratado ambulatoriamente. En este sentido, nuestra experiencia nos demuestra la influencia perjudicial que ejerce la internación hospitalaria en los enfermos ulcerosos, tal como lo hemos demostrado en otra enfermedad que acusa ciertas similitudes, como la colitis ulcerosa (4).

En la selección de los casos ulcerosos era para nosotros fundamental antes de comenzar el tratamiento, descartar la existencia de un conflicto psíquico. Resultaba una contraindicación fundamental para el tratamiento que el enfermo sufriera alguna angustia, ansiedad o problemas sentimen-



F g. 3



F g. 4

tales, familiares o económicos, que motivaran una determinada situación psíquica. En estos casos era previa la intervención del psicoanalista o del psicoterapeuta en colaboración con el gastroenterólogo antes de la indicación médica de cualquier clase. Proceder de otra manera es firmar de antemano el fracaso de cualquier intervención médica o quirúrgica. *Consideramos que en medicina no existen panaceas y, menos, medicaciones integrales, sino solamente medios o agentes que, exhibiendo determinadas propiedades provocan efectos que contribuyen a contrarrestar factores que mantienen o agravan una enfermedad.* Este ha sido nuestro criterio en la selección de los casos ulcerosos tratados con *banthine*.

2.- Dosificación y vías de administración

Aunque en el trabajo de GRIMSON y colaboradores (2), ya citado, la dosificación del *banthine* en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal consistía en una proporción que variaba de 800 a 400 mg. diarios, administrados por vía oral, antes del desayuno, almuerzo, té y cena, nosotros comenzamos a aplicar por primera vez el *banthine* por vía endovenosa y en

algunos casos por vía intramuscular, a razón de 4 a 8 mg/kg. dos veces por día, entre 9 y 10 horas de la mañana y 15 a 16 horas de la tarde. Por lo general aplicábamos de 30 a 55 mg. por vez; es decir, un total diario de 60 a 110 mg. por vía parenteral. Esta vía de administración, empleada intensamente en nuestros experimentos en perros, demostró, mediante previos y prudentes ensayos clínicos, un excelente, rápido e inocuo medio de introducción del *banthine*. Recurrimos a esta vía porque no contábamos en su principio con suficiente cantidad de droga, y lográbamos en un solo día efectos semejantes a los obtenidos por vía oral, empleando una dosis ocho veces menor.

El plan terapéutico en todos nuestros enfermos consistió en un pe-

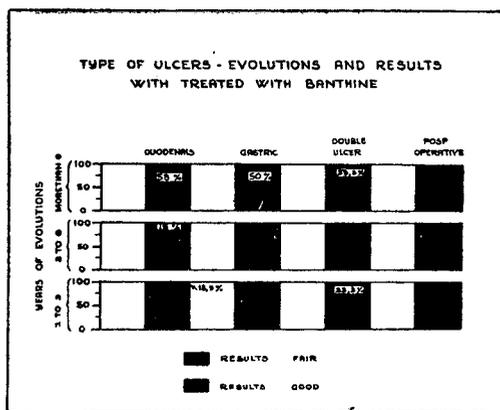


Fig. 5.—Tipos de úlceras. Evolución y resultado del tratamiento con Banthine

Negro: Resultados regulares
 Claros: Resultados buenos.

ríodo de *banthine* por vía endovenosa o intramuscular durante dos o cuatro semanas y luego el tratamiento por vía oral con una dosis de mantenimiento que oscilaba entre 200 y 400 mg.

La cantidad cotidiana de *banthine* y el momento de su administración, tanto por vía oral como por vía endovenosa, depende de tres factores: horarios de alimentación, ritmo de la secreción gástrica y resistencia al tratamiento médico.

a) *Horarios de alimentación.* — A este factor no se le da, en la práctica, la importancia que merece. Nuestra experiencia nos ha permitido comprobar que numerosos enfermos ulcerosos han alterado, por condiciones de trabajo, el ritmo ordinario de alimentación y reposo. Es frecuente que el desayuno de nuestros obreros o agricultores tenga lugar entre las

2 y 4 de la mañana, un pequeño almuerzo entre 9 y 11 horas, y una abundante merienda en las primeras horas de la tarde, 14 a 16 horas, realizando otra comida durante las horas de la noche. Casualmente, son estos enfermos que presentan este ritmo de alimentación los que han acusado una gran resistencia a los tratamientos clásicos. Por lo tanto, el *banthine* debería administrarse de acuerdo al ritmo de alimentación propio de cada enfermo.

b) *Ritmo de la secreción gástrica.* — No todos los enfermos ofrecen el mismo ritmo secretorio. Los estudios acidimétricos en nuestro país se realizan en ayunas solamente y se tiene, por tanto, una curva secretoria en determinadas horas del día, representando un valor que podríamos llamar “estático”, y no constituye la expresión del ritmo total; es decir, lo que llamaríamos el valor “dinámico” de la secreción gástrica de un enfermo ulceroso. De ahí la necesidad de que el estudio acidimétrico deba hacerse por aspiración continua. Este problema adquiere mayor significación cuando se trata de la secreción nocturna; es decir, aquella que se desarrolla continuamente a pesar de que el enfermo se encuentra durmiendo y que produce sensación de pirosis que lo obliga a despertarse en forma imperiosa y que, a pesar de las medidas terapéuticas, persiste antes y después del desayuno y que molestan seriamente a los enfermos. En estos casos, en los que clínicamente se presume la existencia de la hipersecreción nocturna, es importante realizar la inyección o la administración del *banthine* inmediatamente después de acostarse. Aconsejamos también la toma, por vía oral, de 100mg. cuando el enfermo, por cualquier motivo, se despierta durante las horas de la noche. En aquellos casos en que teníamos que realizar una terapéutica nocturna, prescindíamos de la dosis del desayuno o de la mañana.

c) *Resistencia al tratamiento médico.*—Es corriente comprobar que no todos los enfermos responden por igual a las medicaciones clásicas. Numerosos son los factores que concurren a establecer esta resistencia: psíquicos, constitucionales, tiempo de evolución, forma de úlcera, edad del enfermo, sexo, tipo de alimentación, ritmo secretorio, etc. Estos casos obligan a la indicación quirúrgica; sin embargo, en el caso de administrarse el *banthine* tuvimos muy en cuenta el grado de resistencia que el enfermo presentaba a los distintos tratamientos instituidos. En estos casos analizábamos la terapéutica con *banthine* que llamábamos “de asalto”, durante dos semanas al cabo de las cuales, si el control clínico, radiológico y funcional no ofrecía mejorías claras o evidentes, no insistíamos en el caso e indicábamos la intervención quirúrgica.

Teniendo en cuenta que el *banthine* es una medicación nueva, aún no

han sido debidamente establecidos la cantidad y los días o períodos de administración de la droga.

En nuestra experiencia hemos precisado que durante las dos o cuatro primeras semanas, de acuerdo con la evolución, utilizábamos la vía parenteral y luego la vía oral a razón de 400 a 600 mg. diarios, generalmente 100 mg. antes del desayuno, almuerzo, té o cena y antes de acostarse, según el ritmo secretorio y régimen de trabajo de cada enfermo. Esta administración por vía oral era continuada durante un tiempo no menor de sesenta días. En algunos casos llegaba a ciento veinte, ciento ochenta o más. Luego, al terminar esta serie terapéutica, se vigila al enfermo para que en el caso de una recidiva o un brote ulceroso sea efectuada la medicación "de asalto" correspondiente. Creemos conveniente que cada dos meses, el enfermo tome *banthine* durante dos semanas hasta el año de evolución post-terapéutica.

En nuestros casos, los días de administración del *banthine*, de acuerdo con el cuadro casuístico de conjunto (1), han sido los siguientes:

Días de tratamiento con Banthine	N.º de casos
Hasta 60 días	20
De 60 a 120 días	65
Más de 120 días	15

El esquema que aconsejamos, de acuerdo con nuestra experiencia, es el siguiente:

Plan terapéutico con el banthine

<i>Tratamiento "de Asalto":</i>	} 600 mg. diarios por vía oral en 5 tomas ó 100 mg. diarios por vía endovenosa en dos sesiones de 50 mg. cada una.
Primeros 15 a 30 días.	
<i>Tratamiento de mantenimiento:</i>	} 200 a 400 mg. diarios por vía oral.
Desde 15 ó 30 días a 90 ó 120 días.	
<i>Tratamiento complementario:</i>	} Cada dos meses, 200 mg. de <i>banthine</i> diarios durante 15 días.
Más allá de los 90 a 120 días, según criterio médico en cada caso.	

3.—Régimen de vida y dietético

La terapéutica con *banthine* fué acompañada, en todos los casos, de dos indicaciones fundamentales: régimen de vida y régimen dietético.

a) *Régimen de vida.* — Es clásico insistir, cuando se trata de cualquier enfermo, sobre el régimen dietético y los hábitos ordinarios, tales como el tabaco, el alcohol y el reposo. Sin embargo, no se establece la importancia que tiene para un enfermo, tanto ulceroso como de cualquier otra enfermedad, las condiciones psíquicas bajo las cuales debe sobrellevar su vida en sus múltiples aspectos. Insistimos desde hace muchos años, en particular con respecto a los enfermos de úlcera de estómago y duodeno, sobre la importancia fundamental que tiene para el ser humano el régimen de vida. Desgraciadamente en la práctica parece más importante prohibir a un enfermo la ingestión de un plato condimentado con abundantes salsas y especias o contraindicar bebidas alcohólicas y tabaco, que considerar los problemas emotivos o situaciones que suscitan ansiedad y angustia en el trabajo o en la familia. Estas últimas cuestiones de carácter psíquico tienen, para nosotros, tanta importancia como cualquier régimen dietético. Este debe subordinarse a un adecuado régimen de vida tratando de solucionar convenientemente los problemas diarios que, por diversas órdenes, debe sufrir el enfermo, eliminando, evitando o disminuyendo, todos aquellos factores que concurren a alterar la tranquilidad que es necesaria para hablar de un buen régimen de vida. Si bien es cierto que un régimen de esta naturaleza es muchas veces complicado y exige soluciones harto difíciles, el médico tratante debe tenerla bien en cuenta y previa a cualquier otra indicación.

b) *Régimen dietético.* — El régimen dietético está subordinado a los factores que señalábamos al hablar de dosificación y administración. Cuanto mayor es la proporción de *banthine* administrada, más riguroso debe ser el régimen. Por otra parte, el régimen alimenticio debe respetar los siguientes elementos de juicio: forma de úlcera, estado funcional digestivo, y labor que desarrolla el enfermo.

Forma de úlcera. — Para nosotros el régimen dietético no es el mismo para la úlcera gástrica como para la úlcera duodenal. Indicamos, en el primer tipo de úlcera, alimentos más bien líquidos o semisólidos, predominando la leche, las sopas con distintos cereales, las cremas, etc. En cambio, para las úlceras duodenales establecemos más bien alimentos sólidos. Ambos tipos de alimentación se modifican de acuerdo con la existencia o no, de brotes ulcerosos o determinadas complicaciones. En las úlceras

muy crónicas que presentan larga evolución, disminuimos la rigurosidad del régimen e intensificamos el tratamiento médico, en particular complementando con abundante cantidad de ácido ascórbico en dosis de 500 a 1.000 mg. al día por vía parenteral. Asociamos igualmente el complejo B y, en especial, la tiamina.

Estado funcional digestivo. — No puede establecerse un régimen dietético sin conocer, de manera precisa, el estado secretorio digestivo del enfermo. Importa reconocer si el enfermo mastica bien los alimentos y son, por lo tanto, perfectamente ensalivados, permitiendo la acción de la ptialina. Es primordial saber el tenor ácido y digestivo del jugo gástrico, la existencia o no del reflujo duodenal de Boldyreff y un conocimiento del estado de la prueba de Meltzer-Lyon, así como también, cuando sea posible, el pancreofermentograma. Desgraciadamente, en la práctica se indican regímenes neutralizadores de una acidez gástrica que no se encuentra realmente aumentada, o por el contrario se establecen indicaciones de huevos y cremas en abundancia sin saber el estado funcional de la vesícula biliar del enfermo. Todo ello depara confusión y vacilaciones que conspiran contra la finalidad de aconsejar un régimen que ofrezca una mayor garantía. Hemos tenido que ordenar a muchos ulcerosos un régimen aparentemente contraproducente para su lesión, pero que en esos casos estaba perfectamente indicado por un conocimiento exacto del estado funcional. *Insistimos, por tanto, que es necesario establecer un régimen, no con una placa radiográfica, sino con un estudio funcional digestivo del ulceroso.*

Labor que desarrolla el enfermo. — La cualidad y cantidad de un régimen alimenticio para una enfermedad crónica, como la úlcera gastroduodenal, debe considerarse según el tipo de labor que desarrolla el enfermo. Por tanto, nosotros aumentamos las calorías de acuerdo con el tipo de trabajo, y es así que indicamos, cuando el estado funcional así lo permite, carne asada en abundancia roja o blanca, en particular la carne de lomo, asociada a los distintos alimentos que son clásicos en este tipo de régimen. Contraindicamos la ingestión de mucha cantidad de líquidos particularmente mientras se come o se trabaja, ya que determina numerosos perjuicios mecánicos y humorales. Entre los mecánicos, la dilatación gástrica con un retardo grande de la digestión de los alimentos por parte del estómago. Y los cambios físicoquímicos se alteran violentamente determinando una acidosis transitoria.

Respetando estos factores y teniendo en cuenta otros problemas de orden clínico, el médico puede señalar un régimen que goze de la confianza

del enfermo y que garantice un beneficio para el tratamiento de la enfermedad.

El cigarrillo o tabaco es, por lo general, contraindicado, pero en aquellos enfermos que han hecho del tabaco un vicio, es necesario permitirles el uso de una determinada cantidad diaria que les permita una observancia de la indicación respectiva.

Decirle al enfermo que no fume más no es suficiente. El médico es, en definitiva, el responsable del resultado de cualquier indicación que se formule, y debe agotar todos sus recursos para que la misma sea respetada por el enfermo. Es necesario, por tanto, evitar el desaliento y el cansancio, así como la comisión de graves infracciones. Por estas razones nos permitimos aconsejar una pequeña cantidad de tabaco por día, con lo cual obtenemos un lento pero seguro desacostumbramiento.

Igual criterio sostenemos con las bebidas alcohólicas y, por lo general, permitimos hasta 1/4 de litro de vino, clarete o tinto, por día, mientras se efectúan las distintas alimentaciones.

El reposo de 15 minutos, por lo menos, después de cada comida principal, es muy conveniente. Aunque, al respecto, insistimos reiteradamente que en los lugares de trabajo no se otorga a los obreros un tiempo razonable para poder comer con un mínimo de descanso. Este problema se agrava más con las dificultades en los medios de transporte, de tal manera que es a costa de estas demoras, que representan a veces más de la mitad de la jornada de labor, que el enfermo aprende a ser "taquífago", alimentándose ansiosamente y no reposando el mínimo necesario. Si el reposo tiene importancia, mayor la tiene el reposo después de las comidas principales.

4. - Tratamiento de las enfermedades coexistentes

Hay focos sépticos o infecciones focales y perturbaciones funcionales orgánicas que influyen en el desarrollo de la evolución de la úlcera. Las caries dentales, las sinusitis, las gastritis, la disquinesia vesicular, la apendicitis crónica real, la nefritis, las afecciones dermatológicas, las alteraciones úteroováricas en la mujer y prostáticas en el hombre, las colecistitis no litíásicas y litíásicas, etc., son afecciones coexistentes frecuentes que deben ser descartadas y consideradas, teniendo, su tratamiento correcto, gran importancia en la evolución de la úlcera. En nuestra casuística, las perturbaciones vesiculares y úteroováricas son las que han influido más en la mala evolución de nuestros enfermos. La existencia concomitante de estas dos afecciones adquiere muchísima importancia para instituir el régimen dietético; nosotros hemos visto agravarse a enfermos de úlcera crónica cuan-

do se ha prescrito un tratamiento para el gastroduodeno, olvidando una vesícula litiásica o disquinética. En otros casos, hemos obtenido una amplia mejoría en enfermos de úlcera, suprimiendo su perturbación ovárica. Otra afección concomitante que existe en los enfermos ulcerosos es la de los hábitos, que en una gran proporción, han contribuido al desarrollo de la enfermedad y en los cuales la proscripción es absolutamente necesaria. Estos agentes, en su mayor frecuencia, son: el alcohol, el mate, el café, los catárticos, la ingestión de infusiones de hierbas "purgativas", el ácido acetil-salicílico, el ácido cincofénico, etc. Los tratamientos mercuriales y arsenicales, los compuestos glandulares, particularmente los tiroideos, y otras medicaciones deben ser evitadas, porque son comúnmente factores que agravan la úlcera. Los agentes alérgicos de tipo alimentario deben ser rechazados por medio de dietas eliminatorias. En nuestra casuística, los factores más frecuentes han sido: la leche, el chocolate, pescado y el pan.

5.—Resultados

De los enfermos ulcerosos tratados, hemos protocolizado los primeros cien casos, debidamente controlados desde el punto de vista clínico, funcional y radiológico. *Cada caso fué debidamente encarado y no recibió otro tratamiento médico que el banthine.* Por lo general, el tratamiento fué ambulatorio y el régimen alimenticio adaptado a las necesidades propias del trabajo de cada enfermo. Queremos significar con esto que no se ordenó un régimen estricto que impidiera valorar los resultados del tratamiento. Tampoco se acompañó la droga, como han hecho algunos autores que, para evitar el gusto salado de la misma, administraban, por vía oral, la mezcla con hidróxido de aluminio coloidal. Con respecto a este punto del sabor del *banthine*, indicábamos acompañar con chiclets, caramelos, o pastillas azucaradas. De esta manera tendríamos una valoración adecuada de la terapéutica con *banthine*.

Los resultados obtenidos han sido notablemente favorables a la acción del *banthine* sobre la úlcera gastroduodenal, corroborando los efectos hallados por GRIMSON y col (2). En la figura 5, hemos confeccionado donde se encuentran las distintas úlceras tratadas, con sus correspondientes proporciones de evolución terapéutica buena o regular. Incluimos en el término regular aquellos casos en los cuales todos los elementos y técnicos demostraban que la indicación quirúrgica es la mejor a dicho estado. También bajo este término de regular se encuentran involucrados aquéllos que abandonaron el tratamiento o que, a pesar de haberlo seguido, no pudieron ser

controlados. Precisando los resultados de acuerdo al tipo de úlcera, tenemos el siguiente esquema:

Úlceras	N.º de casos	Resultados	
		Bueno	Regular
Duodenal	76	59	17
Gástrica	13	11	2
Doble	7	5	2
Postoperatoria	4	4	—

En conjunto, como podemos observar, en el 79 por 100 de los casos el tratamiento con *banthine* resultó francamente favorable. Y dados los diversos tipos de úlcera, así como los distintos factores que han sido considerados al establecer los casos de evolución regular, la cifra de 21 por 100 es relativamente muy pequeña. Sin embargo, nosotros exigimos una estadística médica correcta y no puede, de ninguna manera, admitirse cifras sobre mejorías médicas de úlceras sin relacionarlas con determinados e importantes elementos de juicio que incidan decididamente sobre los resultados generales. Hemos, por tanto, ordenado una estadística (fig. 5), en donde estudiamos los resultados buenos y regulares, en cada caso, de acuerdo al tipo de úlcera y al tiempo de evolución. Es así como este cuadro demuestra que los mejores resultados en las úlceras duodenales, gástricas y postoperatorias fueron en aquellos casos que presentaron una evolución no mayor de tres años. Resultados igualmente favorables han sido comprobados en los ulcerosos de tres a seis años de evolución. Por el contrario, las úlceras de más de seis años de evolución, acusaron proporciones desfavorables, especialmente en los que respecta a las úlceras duodenales. En estos casos, el 5 por 100 acusó un resultado regular, correspondiéndole a los resultados buenos, solamente un 42 por 100. En esta misma serie de enfermos, la úlcera gástrica exhibió, por partes iguales, resultados buenos y regulares; en las dobles úlceras la proporción de aquéllas de más de seis años, presentó también un 33,3 por 100 de resultados regulares. Esta estadística es muy importante porque demuestra que las úlceras de más de seis años de evolución, son muy resistentes al tratamiento con *banthine*.

Analizando las conclusiones, de acuerdo con los diversos puntos de vista que es necesario tener en cuenta en esta clase de tratamientos, debemos abordar los siguientes resultados: clínicos, funcionales, radiológicos y mediatos.

a) *Resultados clínicos*. — Los resultados clínicos obtenidos con el *banthine* fueron observados durante el curso del tratamiento. Esta obser-

vación, dado el tiempo de nuestra experiencia, fué, en todos los casos, superior a los noventa días, ya que no podemos hablar de ninguna clase de resultados en un período de observación menor de tres meses. El tiempo de control de nuestros casos ha sido el siguiente:

Tiempo	N.º de casos
Hasta 3 meses	31
De 3 a 6 meses	36
Más de 6 meses	23
Inobservados	10

El síntoma que inmediatamente desaparece es el dolor, y en muchos casos la acidez que precede al dolor. Gastralgias rebeldes cedieron dentro de las 24 a 48 horas de haber iniciado el tratamiento. Los vómitos fueron síntomas que también se eliminaron rápidamente. En los casos de melenas o hematemesis, aunque más lentamente, desaparecieron, salvo en dos casos, en la primera semana del tratamiento. En un grupo de casos, que no llegó al 15 por 100, la pirosis, ardor o acidez, no desapareció tan rápidamente con el *banthine*. Estos casos demostraron poseer una acidez de dos orígenes; y de ninguna manera producida por una hiperacidez gástrica que no fué encontrada en estos casos con "acideces" rebeldes. Los ulcerosos presentan, frecuentemente, una dolicoestría con hipersecreción gástrica sin hiperacidez, sino, por el contrario, con hipoclorhidria y rojo neutro retardado. A pesar de este estado funcional, el enfermo acusa pirosis muy grande que llega a la faringe con sensación de "vinagrera" y acompañada de alguno o todos estos síntomas: eructos, pesadez de estómago, aerofagia, náuseas, vómito y dolor gástrico. Este cuadro se confunde fácilmente con los estados de hiperacidez y de ahí la razón que toda clase de medicación depresora de la secreción gástrica no favorece para nada a estos síntomas que son, más bien, de retención que de hiperacidez. El otro origen de estas "acideces" rebeldes es el de carácter subjetivo. Existen enfermos vagotónicos, hipersensibles, aprensivos, los cuales con facilidad presentan estos tipos de ardores inmotivados y que también confunden con los estados de hiperacidez. Estos casos deben ser claramente identificados, previo estudio de su función gástrica.

El estado general del enfermo mejora indistintamente acusando buen apetito y excelente disposición general, en particular dedicación al trabajo.

Es importante anticipar al enfermo las reacciones que produce el *banthine*, y que será motivo de un estudio a parte, con el objeto de que pueda sobrellevar, sin recelos, el tratamiento hasta su éxito final. Como consecuencia de los beneficios locales y generales del tratamiento, el enfermo presenta un evidente aumento de peso que adquiere mayor significación en los casos de úlceras gástricas, las cuales determinan frecuentemente una baja de peso.

b) *Resultados funcionales.* — Hemos controlado los resultados funcionales del *banthine* sobre la úlcera gastroduodenal por medio del estudio de la secreción gástrica y de la motricidad gastrointestinal de los ulcerosos. En nuestros estudios sobre la acción del *banthine* sobre la prueba de Katsch-Kalk y de la cromoscopia gástrica en los enfermos ulcerosos, hemos demostrado documentadamente la gran acción depresora y retardante que determina el *banthine* sobre la acidimetría y prueba del rojo neutro respectivamente. Con respecto a la motilidad gastrointestinal, el retardo es indirecto y la acción del *banthine* se demuestra desde los 30 a los 120 minutos o más. Especialmente en los casos de hiperquinesia gástrica o marcada aceleración del pasaje duodenal. En nuestros estudios sobre la motilidad del intestino delgado estudiado por el método rápido (5), hemos demostrado claramente esta importante actividad del *banthine*. Son estos resultados los que adquieren mayor significación en la terapia banthiniana. Por esta razón, en aquellos casos de úlceras yuxtapilóricas, en la vertiente duodenal o gástrica, particularmente en ésta última, en donde se encuentre una verdadera obstrucción pilórica, nosotros no indicamos el *banthine* hasta tanto descongestionar el proceso y disminuir el *banthine*. En uno de los enfermos gástricos tratados por nosotros, el *banthine*, durante la primera semana, empeoró el caso en forma notable. Se trataba de una gran úlcera prepilórica benigna que determinaba una gran obstrucción y que estaba indicada la intervención quirúrgica. Habiéndose el enfermo negado a esta observación, administramos *banthine* en grandes dosis y todos los síntomas del enfermo se agravaron rápidamente debiendo suspender la medicación. El enfermo, que se encontraba internado, fué objeto, inmediatamente, de varios lavajes gástricos y se le impuso un tratamiento desobstructivo mediante gota a gota intragástrico con solución de aminoácidos, régimen blando y ácido ascórbico en altas dosis por vía endovenosa. El enfermo, a los quince días, mejora rápidamente y la obstrucción desaparece, a pesar de permanecer la úlcera prepilórica.

En estas condiciones, la administración del *banthine* logra efectos sorprendentes y determina la desaparición del nicho ulceroso a los treinta días del tratamiento. Este caso demuestra que debe tratarse previamente

a la terapéutica del *banthine*, todo estado que interfiera sobre la acción depresora que sobre las funciones del gastroduodeno, desarrolla esta droga.

c) *Resultados radiológicos.* — Las modificaciones radiológicas que, de acuerdo con nuestra experiencia, determina el *banthine*, se evidencian dentro de las dos a cuatro semanas. En algunos casos hemos hallado disminución notable de los nichos ulcerosos dentro de los ocho a diez días de haber iniciado el tratamiento. En la úlcera gástrica la reducción de la lesión y desaparición de la misma se nota en forma más clara que en la úlcera duodenal. Cuando en la úlcera duodenal el nicho es evidente, se observa la ausencia completa de toda procedencia de la pequeña y gran curva del bulbo duodenal. También se constatan los elementos cicatriciales postulcerosos. La aceleración acentuada de los bulbos ulcerosos bajo la acción de *banthine*, sufre una gran transformación. La retención del bario en ciertas zonas del duodeno también se normaliza. Los edemas de mucosa, así como otros signos indirectos de lesión ulcerosa, desaparecen rápidamente. En la mayor parte de nuestros enfermos hemos realizado varios exámenes seriados gastroduodenales. Los mismos no bajaron, en ningún caso, de cuatro: el primero a los 15 días de tratamiento; el segundo a los 30 días; el tercero a los 60 días, y el cuarto dentro de los 90 a los 180 días de iniciada la terapéutica. De esta manera hemos tenido un control radiológico del proceso bajo la acción de esta droga.

Es importante tener en cuenta que la comparación de los signos radiológicos, directos o indirectos, de una úlcera, tratada con *banthine*, debe realizarse en condiciones lo más inobjetables posible. En primer lugar, los signos radiológicos deben relacionarse con el ritmo clínico que la úlcera presenta en esos momentos. Es importante señalar esta condición porque muchas veces tenemos acalmias ulcerosas con radiología exuberante; por el contrario, en otras ocasiones nos encontramos con verdaderas exacerbaciones ulcerosas con una radiología con escasos signos positivos o hasta aparentemente normal. Estos hechos, que son corrientes, exigen, por tanto, la responsabilidad o idoneidad del especialista y del radiólogo para precisar con claridad cuáles son las reales mejorías. Así como una sola placa radiográfica no puede precisar una lesión, así también un examen efectuado en cualquier ocasión no puede servir de base comparativa para evidenciar la acción de una determinada droga, en este caso el *banthine*. En nuestros casos de úlcera gástrica, la acción beneficiosa de este tratamiento ha sido muy evidente. En los enfermos portadores de úlcera duodenal, los signos indirectos, deformaciones, seudodivertículos, retracciones o incisuras, etcétera, etcétera, no exhibieron modificaciones tan claras como los nichos y edemas ulcerosos bajo la influencia de la droga. El control radiológico

debe efectuarse, por tanto, periódicamente, relacionando los signos que ofrece la radiología con los que informa la clínica.

d) *Resultados mediatos.* — Llámense resultados mediatos aquellos elementos clínicos que ofrece una enfermedad tratada hace un determinado tiempo. En el caso de la úlcera, el período mediato sería desde los seis meses en adelante. *Por lo general, el control mediato debe llegar a los tres años.* En nuestra casuística, de los cien enfermos estudiados, solamente en veintitrés tenemos observaciones sobre la mejoría mediata. En el 100 por 100 de los casos los resultados han sido francamente favorables, acusando la mayoría de los enfermos un estado aparentemente normal. Sin embargo, el 20 por 100 de los veintitrés enfermos controlados observan que con motivo de alguna ingestión abundante de ciertos alimentos o de alguna contrariedad, la aparición de distensiones gástricas, eructos y pirosis. Debemos destacar que a dichos enfermos se les indicó un régimen bastante liberal y se ha descubierto, por propia confesión de los enfermos, que en determinadas oportunidades, a pesar de ese régimen, abusan de cualquier clase de alimentos o bebidas.

El estado general de estos enfermos es muy bueno y se aprecia, particularmente, el aumento de peso y la disposición para trabajar. Los resultados mediatos, comparados con los postoperatorios, son superiores al brindar una sensación de bienestar indiscutida.

6.—Reacciones colaterales del *banthine*

Las reacciones del *banthine* se circunscriben a los efectos bloqueadores que desarrolla. En todos nuestros enfermos hemos comprobado lo descrito por otros autores (2) (6) que señalan que la droga, al poco tiempo de ser administrada, determina sequedad en la boca y garganta, visión borrosa, dificultad para tragar y distensión gástrica. Estos fenómenos aparecen a los pocos minutos empleando la vía parenteral, y a los quince minutos empleando la vía oral, y duran desde cuarenta a ciento veinte minutos.

La distensión gástrica, así como la dificultad para orinar, la hemos observado menos frecuentemente que otros investigadores. La distensión abdominal o pesadez gástrica fué observada en algunos enfermos, pero en otros, por el contrario, nunca se presentó.

Todos los enfermos se quejan del gusto salado de la droga al ser introducida por vía oral. Este inconveniente es obviado acompañando a los comprimidos con caramelos, pastillas o chiclets.

Muchos enfermos han declarado un aumento de su constipación habitual y otros, que nunca habían tenido dificultad para evacuar, presentaron

un discreto estreñimiento. En pocos casos observamos un aumento de la diuresis y la preocupación del enfermo al notar en el sedimento urinario un precipitado blanco. Estas observaciones fueron constatadas cuando se utilizaba la vía endovenosa.

Desde el punto de vista circulatorio, resolvimos estudiar la acción del *banthine* sobre la presión arterial y el pulso, y comprobamos que la inyección endovenosa de 0,20 a 0,30 mg. en el enfermo, determina un aumento inmediato de la presión y del pulso de un 10 al 15 por 100 dentro de los primeros siete minutos aproximadamente, para volver a lo normal, tanto la presión como el pulso, dentro de los 15 a 20 minutos.

Nuestra investigación clínica ha demostrado que dosis de 400 a 600 mg. diarios de *banthine* por vía oral, o de 90 a 120 mg. diarios por vía endovenosa, no determinan efectos inmediatos o mediatos de una importancia que podría señalar alguna contraindicación. La tolerancia a la droga es perfecta, y puede utilizarse sin ninguna clase de temor.

Con respecto a los pequeños signos de sequedad de boca y garganta y visión borrosa, los enfermos, prevenidos, no le asignan ninguna importancia.

De todas las drogas bloqueadoras del parasimpático conocidas hasta la fecha, el *banthine* es la que ofrece una acción selectiva sobre el aparato digestivo y con un margen terapéutico tan grande que no admite ninguna clase de contraindicaciones.

7. - Valoración crítica del tratamiento

Reiteradamente hemos insistido (1) (4) que la valoración de una terapéutica que se ensaya sobre enfermedades crónicas de carácter cíclico o periódico con remisiones espontáneas, tales como la úlcera gastroduodenal y la colitis ulcerosa, requieren un período de observación postterapéutico equivalente a la mitad del tiempo en que evolucionó la enfermedad. Exigimos un período de dos o más años, término medio nos parece razonable tres años. Si en este período no reaparecen recidivas o brotes de la enfermedad, y estadísticamente corresponde la mejoría a una gran cantidad de casos debidamente estudiados por su edad, sexo, tipo de úlcera, ritmo secretorio, años de evolución, afecciones coexistentes, actividad del enfermo, etc., etc., podemos entonces aconsejar una determinada terapéutica en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

En terapéutica médica, los entusiasmos del primer momento que provoca un método que responde a un nuevo concepto fisiopatológico, suscitan inmediatamente una sobreestimación de un determinado agente medicamen-

toso, para después seguirle la desilusión y el olvido de dicha terapéutica. Esto, que sucede con relativa frecuencia, es una resultante de la precipitación en recomendar algunas drogas sin antes agotar los mínimos estudios experimentales y clínicos que permitirán corroborar, mejorar o desechar dichos medicamentos. No basta la preocupación de un solo investigador que ensaya una determinada propiedad en un cierto número de enfermos y con un control de tiempo frecuentemente precario, sino que es importante que la responsabilidad de varios experimentadores estudien determinados agentes y puedan ofrecer a la clase médica una conclusión responsable.

Con respecto a la úlcera gastroduodenal, este criterio se hace más riguroso. Hemos afirmado: *insistimos una vez más que la úlcera puede curarse sola, espontáneamente, a beneficiarse con un régimen, reposo o cambio de la situación de vida o ambiental del enfermo, de ahí que para que un fármaco pueda acreditar sus bondades en el tratamiento de una enfermedad tan compleja y con las características que le son tan singulares, debe respetar ciertas condiciones mínimas y elementales para opinar sobre el mismo. De lo contrario confundiremos la opinión médica aumentando el fárrago de medicaciones que llenan la propaganda de las revistas médicas del mundo entero.*

De acuerdo con los estudios clínicos y experimentales realizados por nosotros, así como aquellos efectuados en los Estados Unidos por un grupo de investigadores, en especial los trabajos de GRIMSON y colaboradores (2, 3) se demuestra, indiscutiblemente, que el *banthine* es una droga eficaz en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. Su utilidad estriba en que interfiere determinados factores ulcerógenos que por vía colinérgica intervienen en el desarrollo de esa enfermedad.

Si bien es cierto, dado el poco tiempo de empleo de este medicamento, que los ensayos clínicos no han permitido todavía un control post-terapéutico de dos o tres años sino que el máximo ha llegado solamente a un año y medio en un grupo de enfermos, no puede, de ninguna manera, invalidar el concepto de que es un agente de importancia en toda la terapéutica médica de la úlcera gastroduodenal.

Nuestras investigaciones, tanto en el hombre como en los animales, enfocando diversos problemas, han concurrido todas ellas a demostrar que podemos contar en el tratamiento de un ulceroso con una droga que disminuye la secreción hiperclorhídrica y la hipermotilidad gastroduodenal, permitiendo la curación de la lesión y, fundamentalmente, sin provocar, a pesar de la cantidad utilizada, ningún fenómeno inmediato o mediato o reacción colateral de importancia.

La conclusión nuestra es que el banthine es un excelente agente tera-

péutico antiulceroso, de gran eficacia que no presenta ninguna contraindicación, debiendo utilizárselo conjuntamente con todas las medidas terapéuticas que la observación clínica minuciosa establecerá en cada caso.

Conclusiones

- 1) El *banthine* administrado por vía oral o parenteral en dosis de 600 y 100 mg., respectivamente, diariamente durante un período de 60 a 120 días, logró la curación clínica, funcional y radiológica de úlceras gástricas, duodenales y postoperatorias en el 79 por 100 de los casos sobre un total de cien enfermos debidamente protocolados.
- 2) El plan terapéutico que recibió cada enfermo ha sido dividido en tres etapas: "de asalto" o "de ataque", de mantenimiento y complementario.
- 3) La cantidad de droga, el modo y momento de administración dependió de tres factores: horarios de alimentación, ritmo de la secreción gástrica y resistencia al tratamiento médico.
- 4) El tratamiento con *banthine* puede efectuarse ambulatoriamente y debe ser acompañado de un régimen dietético y, en particular, de un régimen de vida libre de problemas de carácter psíquico. Es imprescindible el tratamiento de las enfermedades coexistentes.
- 5) Las úlceras que ofrecieron resistencia al tratamiento con *banthine* presentaron, en su mayoría, una antigüedad de más de seis años.
- 6) Los resultados mediatos, controlados en 23 enfermos, después de seis meses a un año de haber iniciado el tratamiento, han sido, en el 100 por 100 de los casos francamente favorables.
- 7) En ningún caso el *banthine* trajo aparejada ninguna reacción de importancia, siendo su tolerancia perfecta.
- 8) El aumento del pulso y de la tensión arterial que se observa a los pocos minutos de la introducción de *banthine* por vía endovenosa, se detiene y regresa a las cifras normales sin significar ninguna clase de reacción.
- 9) El *banthine* no puede reemplazar ninguna medida quirúrgica o medi-

camentosa que exige toda complicación orgánica determinada por la úlcera gastroduodenal.

- 10) El *banthine* constituye un agente terapéutico eficaz e inocuo, de importancia, en el tratamiento médico racional, de la úlcera gástrica o duodenal, particularmente en esta última.

Bibliografía

- (1) NASIO, J.: Prevención y tratamiento de la úlcera de estómago y duodeno; *Jornada Médica*, 1950, 4, 580.
- (2) GRIMSON, K. S., LYONS, C. K. y REEVES, R. J.: Clinical trial of banthine in 100 patients with peptic ulcer; *J. A. M. A.*, 1950, 143, 873.
- (3) GRIMSON, K. S.: A clinical trial of banthine in cases of peptic ulcer comments; *Gastroenterology*, 1950, 14, 538.
- (4) NASIO, J.: Traitement medical de la colite ulcereuse grave; *Acta Gastroenterologie, Bélgica*, 1950, 13, 1059.
- (5) NASIO, J.: Acción del banthine sobre la motilidad del intestino delgado controlado por el método rápido; In press, National Gastroenterological Association of New-York.
- (6) KERN, F., ALMY, T. P. y STALE, N. J.: An experimental and clinical study of the comparative effectiveness of antispasmodic agents upon the human colon with special reference to a new quaternary amine; *Gastroenterology*, in press.
- (7) NASIO, J.: Experimental study action of banthine upon peptic ulcer. In press, National Gastroenterological Association of New-York.