CATEDRA DE INTRODUCCION AL ESTUDIO DE LA MEDICINA
Departamento de Gastroenterología.
Hospital Clínico Regional de Concepción.

Acción del nitrato de metilescopolamina sobre la secreción gástrica y la motilidad del esófago y colon

(con 5 gráficas y 5 tablas)

por

Dres.: F. Biel, A. Olmos, E. González, J. Chiang y Q. F. L. Chiang

En los últimos años se aprecia un aumento en la frecuencia de aparición de síntomas atribuibles a trastornos de la función.

Las complicaciones de la vida moderna, hacen que el ser humano esté sometido a exigencias emocionales anormales. Las enfermedades de orden funcional han ido desplazando en frecuencia a aquellas que tienen una base orgánica y es así como en los Estados Unidos de Norteamérica se estima que 2/3 de los pacientes que acuden al médico padecen de síntomas atribuibles a alteraciones funcionales (1). Uno de los sistemas más expuestos a la exteriorización de las emociones es el aparato digestivo. Lo confirman hechos experimentales y clínicos. La historia de la influencia de las alteraciones emocionales sobre el tracto gastrointestinal se remonta hasta las observaciones de Beaumont en 1833, realizadas en el estómago de Alexis St. Martín. **Wolf y Wolff** (2), observaron alteraciones de la secreción ácida, de mucus, lizozima y de la fragilidad de la mucosa, cuando su sujeto de experimentación **Tom,** fué expuesto a condiciones ambientales anormales. **Wolf y Almy** (3) comprobaron en individuos sometidos a la producción experimental de cefalea o al introducir una mano en hielo, la elevación de la presión intraesofágica y el retardo de vaciamiento del esófago. En clínica se aprecia con frecuencia alteraciones motoras del colon con aparición de constipación de tipo espástico o al revez con diarrea, lo que se ha denominado "colon irritable". Las alteraciones motoras pueden estar localizadas en una porción del aparato digestivo o generalizadas, y así se observa la combinación de lo anterior a dificultad con la deglución o a la sensación de atoramiento o de cuerpo extraño retroesternal (disrritmias). Estas alteraciones se hacen presentes durante la crisis de tensión emocional, normalizándose una vez que pasa el "stress".

Las alteraciones funcionales se pueden manifestar, además, con trastornos de la secreción. **Heller** (4) y col. han estudiado la influencia de los estados de ansiedad sobre la secreción

gástrica, comprobando que la secreción ácida se mantiene elevada, mientras duran los períodos de tensión.

Siendo uno de los mecanismos de transmisión de la alarma el nervio vago, es de interés estudiar la acción de fármacos anticolinérgicos sobre las alteraciones funcionales del aparato digestivo. **Nyman** (5) ha observado el aumento de la actividad anticolinérgica en el hombre, al usar derivados metilados de la atropina con 5 atómos de N (bases cuartenarias) comparados con aquellos que poseen 3 átomos. Esto ha llevado a la introducción de substancias análogas de la escopina. La metilescopolamina no posee el efecto depresor del S. N. C. La acción inhibidora sobre la salivación es tres veces más potente que la de la atropina y su efecto antiespasmódico cinco veces el de aquella droga.

Vischer y asociados (6) han demostrado en la rata con ligadura del píloro, que las metilescopolamina inyectada por vía endovenosa posee una acción antisecretora. Su potencia expresada en microgramos por kilo de peso fué cinco veces superior a la de la escopolamina, 35 veces la de la atropina y 350 veces la del Banthine. Retarda apreciablemente el tránsito intestinal de enfermos observados bajo la pantalla fluoroscópica y posee además actividad antiespasmolítica in vitro, al antagonizar el espasmo producido mediante acetilcolina en el intestino aislado de conejos. **Kirsner, Levine y Palmer** (7) han demostrado el efecto inhibidor sobre secreción basal de pacientes con úlcera péptica y la influencia que tienen sobre los trastornos de la motilidad gastrointestinal exteriorizados por el síntoma diarrea.

Esta comunicación tiene por objeto analizar la acción del nitrato de metilescopolamina sobre la secreción gástrica, la motilidad del esófago y la motilidad del colon en individuos normales o en pacientes con transtornos funcionales del aparato digestivo.

MATERIAL Y METODOS

A. — Acción de la droga sobre la secreción gástrica basal de pacientes con úlcera péptica.

Después de permanecer 12 horas en ayunas fueron intubados con sondas Rehfuss, colocando el extremo distal de la oliva, en el fondo menor del estómago, controlando a Rayos X su correcta posición. El extremo proximal de la sonda fué conectado con un aparato de succión contínua tipo Gomco, iniciándose el examen a las 8 A. M. y recolectándose en total 12 muestras a intervalos de 15' c/u. durante períodos de 180'.

Las primeras muestras corresponden a la secreción basal, inyectándose a continuación 1 mgr. de nitrato de metilescopolamina **(Skopolate *)**. Se comparó el efecto de dicha droga con el obtenido con atropina 1 mg. y tomándose otro grupo el cual se le administró 1 cc. de suero fisiológico como placebo. La acción de cada una de las drogas se analizó a través de 20 ob-

servaciones de pacientes con úlcera péptica. Todos los fármacos se inyectaron por vía intramuscular y los pacientes fueron instruídos en el sentido de deglutir la saliva durante la prueba. La acidez libre fué titulada con Na OH N/50 empleándose como indicador el reactivo de Topfer. El valor de la acidez fué expresada en unidades clínicas y se calculó el m Eq/ ET. (milliequivalente de excreción total) por hora, expresando tanto para la acidez libre, volumen y m Eq los términos medios por hora y la desviación standard del término medio.

B. — Acción de la droga sobre la motilidad del 1/3 inferior del esófago.

a) **METODO QUIMOGRAFICO.**

Empleamos para nuestro estudio una sonda gástrica corriente con un pequeño balón de más o menos 3 cms. de longitud en su extremo. Se controla a continuación radioscópicamente la correcta ubicación del balón en el 1/3 inferior del esófago y se fija la sonda con tela adhesiva en la mejilla del enfermo. El otro extremo de la sonda se conecta al aparato inscriptor, el que mediante un manómetro de agua nos permite medir en forma contínua la presión dentro del sistema. En todas nuestras experiencias utilizamos una presión de aire igual a 20 cms. de agua.

Antes de administrar el fármaco, inscribimos la actividad espontánea durante un período de tiempo cuyo promedio alcanza a 21 minutos, lo que llamamos período de registro basal. El criterio adaptado para avaluar las modificaciones aparecidas en el trazado bajo la influencia del fármaco fué descrito en el trabajo de **Aste** y colaboradores (8).

B) **METODO RADIOLOGICO.**

La técnica empleada fué la siguiente: al paciente colocado en posición decúbito dorsal, con el objeto de eliminar la acción de la gravedad que algún rol juega en el transporte esofágico, se le hace ingerir una solución de sulfato de Bario al 50% (15 cc. de sulfato de bario por 15 cc. de agua) de una sola vez. Se estudia bajo la pantalla radiológica el tiempo que demora la cola de la columna de bario en llegar al estómago. Consideramos como tiempo límite 180". Cuando el tiempo es superior hablamos de retención esofágica y el porcentaje de retención de bario fué calculada tomando en cuenta el largo del esófago. A los 10' de inyectada la droga se practica otro transporte en las mismas condiciones señaladas anteriormente. La dosis de nitrato de metilescopolamina fué de 1 mg. por vía intramuscular y su efecto se comparó con el Probanthine.

El estudio quiromográfico se hizo en 9 pacientes con Skopolate y en 15 con Pro-Banthine y el estudio radiológico en 20 individuos con Pro-Banthine y en 14 con Skopolate. Ellos fueron sujetos normales desde el punto de vista esofágico o con alteraciones funcionales denominadas disrritmias.

C. — ACCION DE LA DROGA SOBRE LA MOTILIDAD DEL COLON.

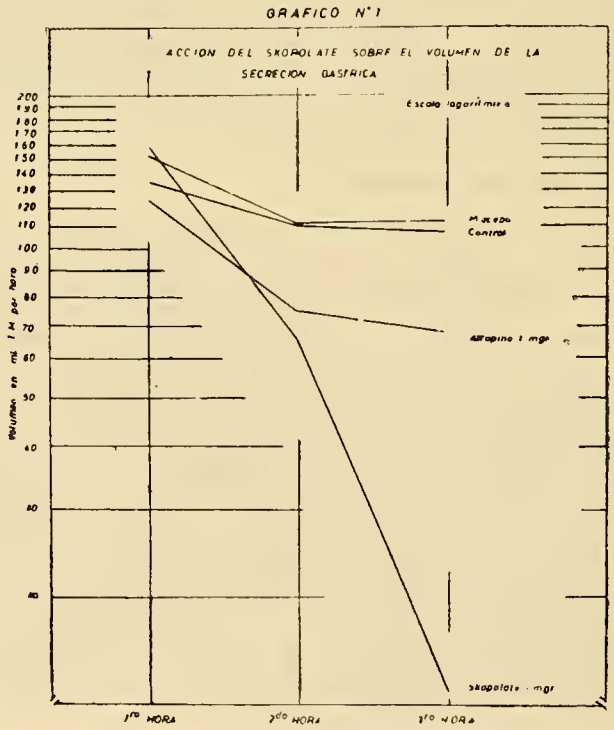
La técnica empleada es la descrita con detalles en la publicación de **Aste** y colaboradores (9). A diferencia de dicha técnica hemos trabajado con una presión de 20 cms. de agua, sin preocuparnos del volumen de aire introducido en el balón. Antes de administrar la droga a estudiar procedimos a inscribir la motilidad expontánea del sigmoide durante un tiempo variable de 20 a 60'.

El Skopolate se comparó con el Pro-Banthine y las dosis fueron para el primero 2 y 0.5 mgr. y para el segundo 30 mg. Las vías de administración fueron la oral y la intramuscular.

RESULTADOS

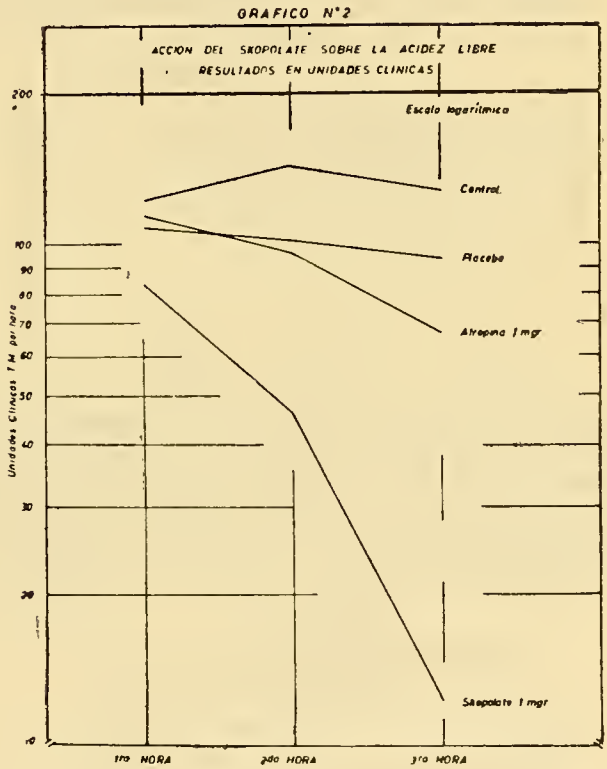
Acción del Skopolate sobre la secreción gástrica basal de pacientes con úlcera péptica.

En el gráfico N/1 se observa la acción de la droga sobre el volumen. Se aprecia una intensa acción inhibidora, más intensa a la segunda hora después de inyectada la droga. Hay una diferencia manifiesta con la atropina. El volumen horario es constante tanto en el grupo control como en el placebo.



2.—ACCION SOBRE LA ACIDEZ LIBRE.

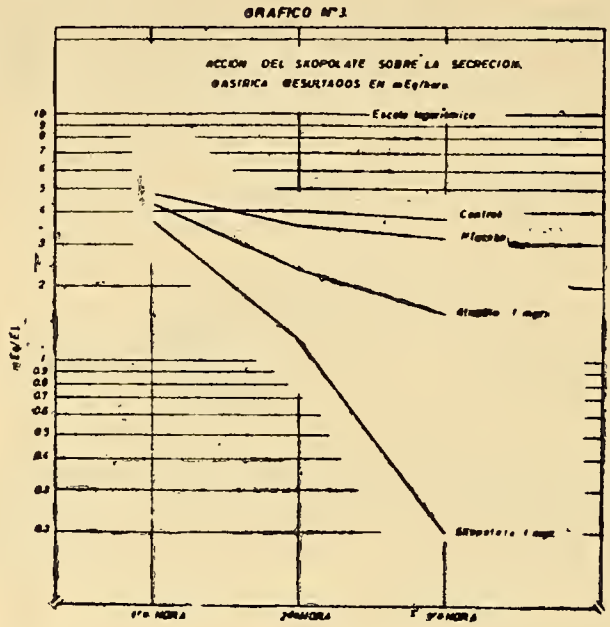
La acidez libre permanece más o menos estable al comparar los valores horarios tanto es el grupo control como en el placebo. La acidez libre desciende discretamente con la atropina y sufre una inhibición acentuada al usar Skopolate.



3.—EXCRECION TOTAL DE ACIDO CLORHIDRICO LIBRE POR HORA.

La excreción total de ácido clorhídrico libre expresado en mEq por hora y su influencia por el Skopolate se observa en el

Gráf. N/3. Se hace más notorio el efecto de la metilescopolamina, ya que los valores descienden desde 3.610 mEq. por hora llegando a la tercera hora prácticamente a O m Eq.



En el 50% de los casos estudiados con Skopolate se obtuvo anaclorhidria, en cambio con la atropina se produjo anaclorhidria en sólo el 29%. El cálculo del sigma de la diferencia dá un valor estadísticamente significativa para el Skopolate, en el sentido de producir una inhibición de la secreción gástrica en lo que respecta al volumen, acidez libre y excreción total de ácido clorhídrico libre expresado en m Eq por hora.

TABLA Nº1

VALORIZACION ESTADISTICA DEL SKOPOLATE

DROGAS	Volumen.	Ac. libre.	mEq/E.T.
PLACEBO	0.6	2.7	1.3
ATROPINA 1 mgr.	2.5	3.5	3.3
SKOPOLATE 1 mgr.	4.7	5.8	5.0

B. — ACCION DEL SKOPOLATE Y PROBANTHINE SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA DE ESOFAGOS NORMALES Y PATOLOGICOS.

Se estudiaron las modificaciones de la actividad motora, observándose las variaciones de la frecuencia de ondas, altura y tono. Se comparó la droga con otro anticolinérgico, el Probanthine.

1.—ESTUDIO QUIMOGRAFICO.

El Pro-Banthine disminuye la frecuencia y la altura en el 100% de las observaciones. Influencia apreciablemente el tono como se puede observar en la tabla Nº 2.

El Skopolate disminuye la frecuencia altura, y desciende el tono en el 78% de los casos (Tabla Nº 2).

TABLA N.º 2

ACCION DEL SKOPOLATE Y PROBANTHINE SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA DEL ESOFAGO.

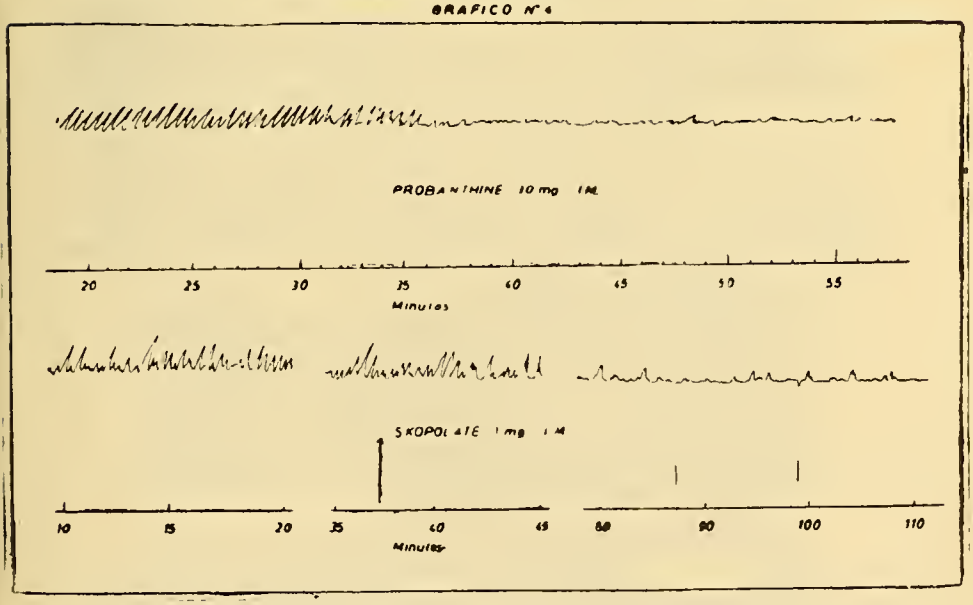
DROGA	Casos	Frecuencia		Altura		Tono	
		D.	S.M	D.	S.M.	D.	S.M.
ProBanthine	8	8	-	8	-	6	2
Skopolate	9	9	-	9	-	7	2

D = disminucion. SM = sin modificación.

El estudio quimográfico se realizó en pacientes sin alteraciones radiológicas del esófago.

En el gráfico Nº 4 observamos las modificaciones de los trazados con el uso de ambos fármacos.

GRAFICO N.º 4



2.—ESTUDIO RADIOLOGICO DE TRANSPORTE

Fué realizada en 34 pacientes. En 20 de ellos se utilizó el Probanthine y en los 14 restantes el Skopolate, 17 de las observaciones se practicaron en individuos con esófago normal. Los 17 restantes padecían de una alteración funcional denominada disrritmia. Ambos fármacos prolongan el tiempo de transporte en el 100% de los sujetos normales. Esta se hace mayor de 180", determinando una retención casi total del bario, que antes de la droga era nula. Los casos con disrritmias tenían antes de la inyección de la droga un tiempo de transporte superior a los 180". Los fármacos no modifican el tiempo, teniendo la retención iguales características (Tabla Nº 3).

TABLA N.º 3

ACCION COMPARATIVA DE SKOPOLATE Y PROBANTHINE SOBRE EL TRANSPORTE ESOFAGICO

Diag	Droga	Casos	transp.> 180" droga		% Bario retenido	
			N	%	antes drog.	desp. drog.
Normales	Pro Banthine	12	12	100	-	93.5
	Skopolate	5	5	100	-	76.5
Disrritmia	Pro Banthine	8	8	100	55	92.5
	Skopolate	9	9	100	29	76 -

Si analizáramos en conjunto los resultados quimográficos y radiológicos podemos concluir que la droga inhibe en forma acentuada la actividad propulsora del esófago.

C. — ACCION DEL SKOPOLATE SOBRE LA MOTILIDAD DEL SIGMOIDE EN PACIENTES CON COLON IRRITABLE.

En la tabla Nº 4 se observa en forma resumida el efecto del Skopolate y el Probanthine sobre la motilidad del sigmoide.

En el 50% de las observaciones se aprecia una evidente acción de ambas drogas sobre la actividad propulsiva, desapareciendo parcialmente o en su totalidad dicha actividad.

TABLA N.º 4

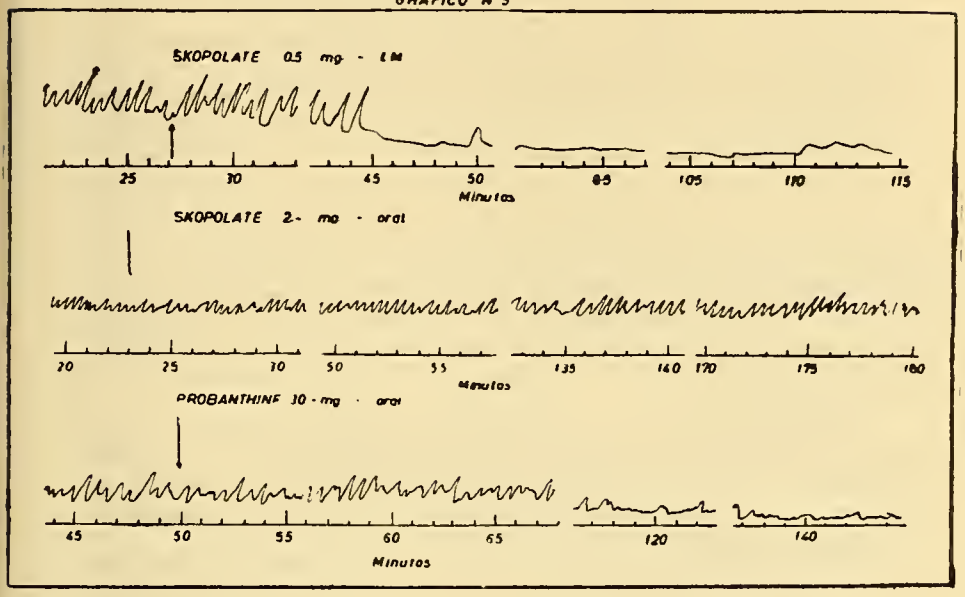
ACCION COMPARATIVA DE SKOPOLATE Y PROBANTHINE SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA Y TONO DEL SIGMOIDE.

DROGA	Dosis	Vía	Casos	act motora		mod. del tono.	
				D.	S.M.	D.	S.M.
Pro Banthine	30 mg	intram	10	5	5	8	2
SKOPOLATE	2 mg	-	8	4	4	-	6
	05 mg	intram.	4	4	-	4	-

La misma tabla nos muestra en forma esquemática las modificaciones del tono en los 24 casos analizados.

Igualmente podemos apreciar que el Skopolate usado por vía oral no modifica el tono.

GRAFICO Nº 5



El gráfico Nº 5 muestra los trazados con Skopolate y Probanthine.

TIEMPO DE LATENCIA

Se estudia el tiempo de latencia, midiendo el tiempo que transcurre desde la administración de la droga hasta la aparición de modificaciones en el trazado quimográfico.

Los resultados se ven en la tabla Nº 5.

TABLA Nº 5

TIEMPO DE LATENCIA (minutos)

DROGA	Dosis	Vía	Actividad Esofago	Actividad del Colon
ProBanthine	30 mg.	intram.	3	-
	30 mg.	oral.	-	32.8
Skopolate	05 mg	intram.	–	10.6
	1 mg	intram.	3.6	-
	2 mg	oral.		42.7

SINTOMAS SECUNDARIOS

Ambos fármacos produjeron sequedad en la boca y molestias visuales en el 80% de las observaciones y cefaleas en el 20%.

DISCUSION DE RESULTADOS

Se estudia un nuevo anticolinérgico el Nitrato de metilescopolamina o Skopolate. Igual a otros anticolinérgicos se observa un efecto variable sobre los distintos segmentos del aparato digestivo. Para valorizar la potencia antisecretora hemos seguido dos criterios: a) Comparación de excreción total de ácido en períodos de 60' y b) Incidencia de anaclorhídria producida por la inyección de la droga. Creemos que la secreción basal de 1 hora expresada en mEq, es un buen índice de la función gástrica expontánea y que el descenso en períodos horarios sucesivos, es escaso y sin valor estadístico significativo, por lo cual siguiendo la técnica preconizada en trabajos anteriores (10) hemos inyectado la droga a continuación de los primeros 60' y observado el efecto durante 2 horas. Con el Skopolate se aprecia un descenso evidente de la anaclorhidria que llega a valores cercanos a O mEq excreción total por hora. Esta acción en nuestra experiencia es más potente que con el uso de otros anticolinérgicos (11).

La producción de anaclorhídria se aprecia en el 50% de las observaciones, ya sea por el mecanismo de descenso de la acidez libre a valores de cero, con persistencia del volumen secretor o a la eliminación del volumen secretor con persistencia previa de valores de acidez alta.

El Skopolate modifica igualmente la actividad motora del tracto digestivo, lo hace en una forma menos evidente que su acción antisecretora. Al revez de lo que suecede con la secreción gástrica, existen en nuestras experiencias otros fármacos de mayor acción antimotora como ser el Antrenyl (12). Se deduce igualmente de nuestras observaciones que la vía parenteral es más efectiva que la oral para demostrar la acción de estas drogas, y que la mayor o menor efectividad guarda estrecha relación con la aparición de síntomas secundarios.

Parece que el mejor índice para determinar las dosis útil de un anticolinérgico es alcanzar la aparición de trastornos visuales (13).

En cuanto a la acción de estos fármacos sobre la motilidad se aprecia inhibición de la motilidad esofágica con desaparición de las ondas y retardo del transporte esofágico. Se deduce por lo tanto que no están indicados en el tratamiento de las alteraciones funcionales que se caracterizan por el retardo del tiempo de vaciamiento del esófago.

Tanto el Skopolate como el Probanthine actúan sobre el colon disminuyendo la actividad propulsiva y el tono. Su uso en las alteraciones funcionales del colon, debe por lo tanto circunscribirse a los trastornos que se acompañan de diarrea.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1.—Se analiza el efecto del nitrato de metilescopolamina sobre la secreción gástrica y sobre la motilidad del esófago y del colon, comparándolo con la atropina y el probanthine.

2.—El nitrato de metilescopolamina posee una mayor acción inhibidora de la secreción gástrica que de la motilidad del esófago y del colon.

3.—El fármaco está indicado en el tratamiento sintomático de la hipersecreción gástrica y de las alteraciones funcionales del colon con diarrea.

Está contraindicado en las disrritmias esofágicas y en las alteraciones funcionales del colon con constipación.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1.—We have analised the effect of metil- escopolamine nitrate of gastric secretion and on the motility of the esophagus and colon, and comparing it to atropine and probanthine.

2.—Metil escopolamine nitrate posesses a more pronounced inhibitory action on gastric secretion than on the motility of the esophagus and colon.

3.—This drug is indicated in the symptomatic treatment of gastric hipersecretion and in functional anormalities of the colon associated with diahrrea.

It is contraindicated in esophagic disrythmias and functional anormalities of the colon with constipation.

BIBLIOGRAFIA

1.—WILBUR D. L.—Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract. Med. Clin. of N. A., pág. 329. March 1956.

2.—WOLF S. and WOLFF, H. G.—Human Gastric Function London Oxford University Press. 1947.

3.—WOLFS and ALMY T. P.—Experimental Observation on Cardiospasm in Man. Gastroenterology 15: 581, 1950.

4.—HELLER H. M., LEVINE and SOHLER T. P.—Gastric Acidity and Normal Produced Axiety, Psychos. Med 15: 509, 1953.

5.—NYMAN, E.—Indication and dosage of methyl scopolamine. Acta Medic. Scand. vol. 130 supplementum 206: 506, 1946.

6.—VISSCHER, F. E.—Pharmacology of Pamine Bromide. J. Pharm and Exper. Therap 110: 188, 1954.

7.—KIRSNER, J. B., LEVIN, E., PALMER, W. L.—Pamine Bromide Gastric Antisecretory Effects and Therapeutic Use fulness in Peptic Ulcer and ocher Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 26: 852, 1954.

8.—ASTE, P. G., LECANNELIER, R. S., BIEL, C. F.—Problemas fisiopatológicos del esófago en relación a sus reacciones farmacológicas. A publicarse Revista Médica de Chile.

9.—ASTE, P. G., LECANNELIER, R. S., BIEL, C. F. y CERDA, M.—Estudio de drogas anticolinérgicas en la motilidad del colon humano. Rev. Méd. de Chile 83: 477, 1955.

10.—CABRERA, M., BIEL, F., HERMANSEN, I.—Acción de drogas anticolinérgicas sobre la secreción gástrica de Pacientes con Ulcera Péptica. Revista Médica de Chile 82: 452, 1954.

11.—CABRERA, M., BIEL, F., CHIANG, J.—Comparación de antisecretores sobre la secreción gástrica de pacientes con úlcera péptica. Rev. Méd. de Chile por publicarse.

12.—LECANNELIER, S., ASTE, G. y BIEL, F.—Acción de nuevos fármacos anticolinérgicos sobre la motilidad del colon irritable, por publicarse.

13.—SUN, C H D., SHAY H., CIMINERA, J. L.—Relative Effectivenes of Anticholinergic Drugs on basal Gastric Secretion. J. A. M. A. 158: 713, 1955.