EDITORIALES

TERAPÉUTICA HORMONAL DE LA ÚLCERA GASTRODUODENAL

El interés despertado en los ambientes médicos por los estudios de DRAGSTEDT y otros (1943, 1944 y 1945) sobre la resección vagal como tratamiento de la úlcera péptica y los brillantes resultados hasta ahora obtenidos, conceden nuevamente ventaja a la tendencia quirúrgica en la terapéutica de esta común e inhabilitante enfermedad. No obstante, en diciembre de 1946, IVY y su escuela, quizás por deliberada coincidencia, publican en el mismo número de *Gastroenterology* en que aparece una sinopsis del tema: «Vaguectomía», sus estudios efectuados sobre tratamiento de la úlcera péptica con extractos de mucosa intestinal que contienen la chalona «enterogastrona».

Las chalonas (yo inhibo) y las hormonas (yo excito) constituyen el grupo de los «autacoides», substancias o mensajeros químicos que por vía humoral inhiben o excitan una función fisiológica. La denominación de autacoides comienza a abandonarse como término genérico, dado que muchas de estas substancias son excitantes o inhibidoras, sucesivamente, según la concentración o el momento en que actúan.

Varias de estas substancias han sido halladas en la mucosa intestinal, siendo la primera la conocida secretina preparada por BAYLISS y STARLING en 1902, hormona excitante de la secreción pancreática.

En 1929, IVY y otros, extractaron la colecistoquinina, activadora de la contracción vesicular. Partiendo de que IVY y FARRELL, en 1926, habían demostrado la inhibición de la motilidad gástrica por introducción de grasa en el estómago, KOSAKA y LIM, de Peiping, encontraron en 1930 que grandes dosis de colecistoquinina tenían la misma acción. Recurriendo a esta substancia prepararon los primeros extractos con enterogastrona, a la que dieron nombre. En 1937, IVY y sus colaboradores, por extracción con ácido tánico de la mucosa intestinal del cerdo, consiguieron los preparados más potentes, actualmente en uso.

La enterogastrona es, pues, una substancia presente en extractos de la mucosa intestinal capaz de inhibir la secreción y la motilidad gástrica. Estos efectos se producen experimentalmente por vía parenteral y fisiológicamente al segregarse la substancia por contacto de la mucosa intestinal con grasas, azúcar o bicarbonato de sodio. Una dosis de 25 mg. del extracto inhibe totalmente la secreción gástrica histamínica en estómagos de perros, totalmente aislados.

IVY y su escuela refieren, en el último trabajo ya citado, el resultado de sus estudios en perros operados con el procedimiento de MANN-WILLIAMSON y en enfermos con úlcera gastroduodenal. La operación de MANN-WILLIAMSON es una gastroyeyunostomía con derivación biliopancreática a los últimos 20 ó 25 cm. del íleon. En el 98 por 100 de los perros operados (114) se produjo una úlcera yeyunal entre 2 y 5 meses que mató a los perros por perforación o hemorragia. La úlcera es análoga a la úlcera péptica yeyunal humana, se produce por la corrosión yeyunal que ejerce el jugo gástrico en ausencia de neutralización biliar y pancreática y es prevenida por la fundusectomía y la administración de gel de hidróxido de aluminio y de mucina. Al suspender esta terapéutica la úlcera aparece entre 2 y 4 meses después. Además, los perros operados presentan hipersecreción continua al estímulo del alcohol. Con la histamina se comportan como perros normales en cuanto a la secreción ácida y péptica.

Diez perros fueron inyectados con extractos de músculo de cerdo y se comportaron como animales no tratados. Veinticinco perros recibieron dos inyecciones endovenosas diarias de 100 mg. del extracto primitivo o crudo. En 8 perros se empleó (como en los pacientes tratados cuyos casos veremos después) una inyección intramuscular diaria de 100 mg. de un concentrado puro de enterogastrona. Siempre que hubo sobrevida suficiente, el tratamiento se prolongó durante un año.

De los 25 perros del primer grupo, 15 murieron antes del año, pero sólo 7 por úlcera. De los sobrevivientes, 1 vivía aún a los 5 años de terminado el tratamiento; los 9 restantes murieron entre 11 y 48 meses después de suspendidas las inyecciones. De éstos uno solo murió por úlcera.

De los 8 perros del segundo grupo, tratados más recientemente, uno solo murió a consecuencias de úlcera. Uno vive aún, tres años después de suspendido el tratamiento.

Está, pues, demostrado sin lugar a dudas, el efecto preventivo y lo que es más notable, el efecto inmunizante del concentrado de enterogastrona de IVY sobre la úlcera de MANN-WILLIAMSON en el perro.

Paralelamente a estos estudios, SANDWEISS y otros, en 1930, comenzaron a estudiar los efectos de las hormonas presentes en la orina de las embarazadas sobre la úlcera humana, basándose en la observación clínica del efecto beneficioso del embarazo sobre esta enfermedad.

Una serie de trabajos propios y de otros autores autorizaron a SANDWEISS (1943) a llamar «anthelona» a una substancia excretada en la orina de mujer embarazada o no y en menor cantidad en la del hombre, que tiene efecto profiláctico, terapéutico o inmunizante sobre la úlcera de MANN-WILLIAMSON. Comprobó, además, que es casi totalmente inexistente en la orina del ulceroso, y que, hecho sumamente curioso, su acción no es debida a una inhibición de la secreción gástrica, sino a proliferación fibroblástica, neoformación de vasos sanguíneos y epitelización de la mucosa.

Basados en estos hechos y en sus propias observaciones, IVY y sus colaboradores sospechan en la actualidad que existe en el concentrado de enterogastrona otra substancia capaz de producir un efecto similar al de la anthelona. Es decir, que no sería la acción antisecretora y antimotriz de la enterogastrona la causante de la cicatrización de la úlcera gastroduodenal. En efecto, en la forma en que se realiza el tratamiento, dicha acción sólo dura unas dos horas y no es completa, en especial en el perro o en los pacientes hipersecretores. Tampoco las propiedades conocidas de la enterogastrona explicarían el efecto protector posterapéutico. Además, el extracto crudo de mucosa intestinal parece tener efecto protector por vía oral en el perro. En cambio, el efecto inhibidor de la enterogastrona no se produce por vía oral y los concentrados de esta substancia sujetos a digestión péptica pierden su potencia.

Por sugestión de SANDWEISS, IVY investigó nuevamente el efecto de orina de embarazada sobre la secreción gástrica, encontrando que si en vez de 1 a 5 c. c. de extracto utilizaba 10 a 20 c. c. por vía endovenosa, disminuía netamente la secreción gástrica en dos estómagos aislados. Algo parecido sucedió con extracto de orina de mujeres no embarazadas.

En 1939, los dos grupos, de SANDWEISS e IVY, habían demostrado en la orina humana y en la del perro, la existencia de un factor depresor de la secreción gástrica, además del antiulceroso. Ninguno de los dos ha sido separado, y sólo se distinguen por sus efectos.

El factor hiposecretor tiene acción específica sobre la secreción gástrica histamínica, insulínica y alimentaria. Se encuentra también en la orina de ulcerosos y el extracto de orina de varón es 16 veces más potente que los extractos comunes de enterogastrona. Aunque ahora se acepta que no se trata de enterogastrona, por su parecido a ésta fué llamada por GRAY «urogastrona» (1940).

Los asombrosos resultados obtenidos experimentalmente con el concentrado de mucosa intestinal y, en series más reducidas, con anthelona, no pueden apreciarse tan fácilmente en la úlcera humana. En ésta intervienen múltiples factores ambientales y emocionales; se caracteriza por recurrencias y remisiones periódicas y puede presentar cicatrización espontánea. Los resultados obtenidos hasta la fecha son, sin embargo, promisores.

Se eligieron enfermos con historias de úlcera de cinco o más años de duración y que pudieran dar datos precisos sobre la naturaleza, intensidad y frecuencia de los ataques anteriores, a fin de servir como sus propios testigos durante y después del tratamiento. A este primer criterio clínico de mejoría, que tiene en cuenta además el alivio de síntomas agudos, se suman el aumento de peso y mejoría en el estado general y el informe radiológico. Se comprobó que la mejoría sintomática era más común que la radiológica, aunque ésta fué confirmada en numerosos casos. En general, la enterogastrona no fué útil como tratamiento del episodio agudo, em-

pleándose en los primeros períodos el tratamiento *standard*. Con la mejoría de los síntomas se suspendía toda otra forma de tratamiento, indicándose solamente un régimen general no irritante y atóxico, distribuído en tres comidas diarias.

Veintiséis pacientes, cuyos antecedentes se remontaban de 5 a 47 años, fueron tratados con 6 inyecciones semanales de 200 mg. intramusculares, por períodos de 3 a 9 meses. La mayoría había tenido previamente 2 ó más ataques anuales. Cuatro tuvieron recurrencias durante el tratamiento, aunque en 2 de ellos esto sucedió al mes de comenzarlo. Doce enfermos pudieron ser seguidos después de terminar el tratamiento por períodos desde menos de un mes hasta 28 meses (un solo caso, los demás no pasan de 7 meses), sin ninguna recurrencia.

Treinta y dos enfermos con antecedentes de 6 a 15 años antes del tratamiento, fueron inyectados 3 veces semanales, durante 6 a 12 meses. La mayoría había tenido de 2 a muchas recurrencias anuales, anteriormente. Ocho tuvieron recurrencias durante el tratamiento; de ellos, 3 fueron entonces tratados con inyecciones diarias, no habiendo tenido más síntomas desde entonces (después de 2, 12 y 18 meses, respectivamente). Los 24 enfermos restantes fueron seguidos por períodos de 1 a 27 meses, predominando en esta serie los largos períodos de observación. En uno solo pudo observarse una gastrorragia, muriendo el enfermo un año después por hemorragia cerebral. En los demás no se habían producido recurrencias hasta el momento de la publicación.

Estos hechos demuestran que ha surgido una nueva esperanza en el terreno del tratamiento médico de esta seria enfermedad cuya frecuencia ha crecido en forma alarmante en las dos últimas décadas, paralelamente a la evolución de múltiples factores económicos y sociales de nuestra civilización, que condicionan los estados emocionales en apariencia íntimamente ligados a su patogenia. El juicio definitivo sobre el valor terapéutico real del método, sus indicaciones y contraindicaciones, su eficacia comparativa con respecto a los tratamientos clásicos y al más moderno tratamiento quirúrgico, la vaguectomía, esperan la prueba del tiempo.