

TEMAS DE ACTUALIDAD

CORTISONA Y ACTH

por los doctores

M. MANGUEL y J. SKIBINSKY

Con la extraordinaria publicación de Hench y colab.¹, en 1949, se abrió un amplio campo en el estudio y terapéutica de las enfermedades del colágeno, denotando una importancia tal, que la medicación utilizada es considerada por Spies y colab.² como un "instrumento de investigación".

Los efectos de la medicación empleada, —Cortisona (primitivamente denominada compuesto E de Kendall) y la hormona hipofisaria adrenocorticotropa (ACTH)—, en la artritis reumatoidea, fueron tan dramáticos, que la prensa común expresó la esperanza de haberse descubierto la curación de esta enfermedad tan seria.

Seis semanas más tarde, Hench³ publicó un nuevo trabajo sobre el resultado favorable de la Cortisona en tres pacientes con carditis reumática aguda, expresando la opinión que el ACTH obraría con la misma eficacia.

En la actualidad, no es exagerado decir que estamos en presencia de terapéuticas nuevas con posibilidades mucho más amplias de las supuestas en un principio⁴. El número de afecciones beneficiadas con este tratamiento crece de continuo y así Eliknton y colab.⁵ refieren y confirman las publicaciones previas con el empleo del ACTH en la artritis reumatoidea y fiebre reumática, habiendo, además, obtenido remisiones en 2 casos de lupus eritematoso disseminado y en pacientes con dermatomiositis y estados asmáticos. Pearson, Eliel y Talbot⁶ observaron reducciones del volumen esplénico y de la adenomegalia en la leucemia linfática crónica, linfosarcoma y enfermedad de Hodgkin, al igual que remisiones en 5 casos de leucemia aguda. Donohue y colab.²³, en una leucemia eosinofílica vieron la desaparición de los eosinófilos circulantes y la reducción en la médula de las formas atípicas de 95 a un 4 por ciento.

* Pabellón de Cardiología Inchauspe, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires. Jefe: Prof. Dr. Blas Moia.

Hench, en su trabajo inicial, expresaba que la artritis reumatoidea tiene dos características dispares; la de su cronicidad y la de su reversibilidad potencial. Esta última puede ser accidental, espontánea o terapéutica.

Dentro de cada paciente existen potencialmente fuerzas o mecanismos correctores que aguardan la estimulación adecuada. Todos conocen la reversibilidad al producirse una ictericia o el embarazo.

Hipotéticamente se supuso la existencia de una sustancia X, antireumática, compuesto normal en el organismo humano y que podría ser una hormona esteroide bisexual. Hench y colab., intentaron reproducir los efectos beneficiosos de la ictericia o del embarazo recurriendo a muchos agentes vinculados con estos estados, administrando sangre de ictericos o de mujeres embarazadas u hormonas femeninas, etc.

La hipótesis de que la sustancia X tuviera su origen en las adrenales se basó en el hecho conocido pero no interpretado, de las remisiones de la artritis reumatoidea durante la anestesia o de intervenciones quirúrgicas que estimulan la corteza suprarrenal. Por otra parte, Selye⁷ había expresado en 1944, al plantear su síndrome de adaptación, el papel de la corteza adrenal en las afecciones reumáticas y reumatoideas en el hombre. En un trabajo reciente, el mismo autor vuelve sobre el tema utilizando las hormonas que estudiamos.

En 1934 se separaron de la corteza suprarrenal 4 compuestos (A, B, C y D) a los que en 1935 se agregaron dos más (E y F). La fórmula química definida de todos ellos fué establecida en 1937 y 1938.

La Cortisona es uno de esos compuestos esteroide, el E de Kendall, aceptado hoy como una hormona cuya fórmula química es la siguiente: 17-hidroxi-11-corticoesterona. Se obtiene con tanta dificultad y en cantidades tan pequeñas que no se ha podido realizar un estudio completo de sus propiedades fisiológicas. La Cortisona utilizada actualmente en la práctica, es un producto de laboratorio idéntico al natural y obtenido del ácido desoxicólico derivado de la bilis de buey. Recientemente, Wilson²⁴ anuncia que la hormona podría extraerse del *Strophantus Sarmmentosus* que crece en el Este de Africa y otras regiones del Ecuador, aislando un glucósido, cuyo producto de hidrólisis es el Sarmmentogenin, capaz de ser convertido en Cortisona por algunas cadenas cortas de reacciones que son requeridas cuando se parte del ácido desoxicólico. Desgraciadamente, esa

planta necesita 5 años de cultivo, pero luego podrá convertirse en una gran fuente para el futuro.

El ACTH es un producto natural extraído de la hipófisis, especialmente de los cerdos y, al revés de la Cortisona, fácil de obtener. Como su nombre lo indica, es una córticotrofina estimulante, razón por la cual Thorn⁸ la utilizó como test diagnóstico de la enfermedad de Addison. Evidentemente, el ACTH estimula la secreción de los esteroides corticales adrenales de los cuales el más importante es la Cortisona.

Resumiendo, diremos que se puede obtener un aumento de Cortisona por dos mecanismos: 1) directo, por inyección parenteral del compuesto sintético y, 2) indirecto, utilizando el ACTH.

MECANISMO DE ACCIÓN. — Es prematuro todavía intentar una respuesta real, siendo muy activos los trabajos de investigación que se realizan en la actualidad. Al parecer, la Cortisona gobierna o controla el tejido colágeno y el linfoideo, siendo prueba de ello los cambios observados en la artritis reumatoidea, en el lupus eritematoso y otras afecciones de los ganglios.

Selye⁹, en un trabajo publicado en 1949, refiere la producción experimental de una artritis aguda o crónica con periartritis, mediante la inyección periarticular de formaldehida en ratas. En un primer lote y durante 14 días antes de la producción de dicha artritis inyectó desoxicorticosterona. La formaldehida produjo una reacción inmediata análoga en ese grupo a la del lote testigo pero la reacción persistió luego tardíamente en este último grupo y no así en el que recibió D.O.C.A. Posteriormente, utilizó Cortisona y D.O.C.A. junta o separadamente observando que la reacción articular era muy escasa en las ratas que recibían la Cortisona sola o con la otra hormona, mientras que la tumefacción era acentuadísima en los otros animales. Concluyó admitiendo que la Cortisona inhibía, mientras que la otra hormona exacerbaba, el proceso inflamatorio. Estudios posteriores demostraron que la formaldehida, precedida del uso de ACTH, no producía la artritis y que en cambio, ésta era muy acentuada empleando un extracto liofilizado de lóbulo anterior de hipófisis. Selye halló, durante su conocida "reacción de alarma", efectos análogos a los ocasionados por la Cortisona mediante el empleo de cualquier agente que produjera esfuerzo orgánico. El antagonismo entre la Cortisona y el ACTH por un lado y la D.O.C.A. por el otro, es difícil de explicar. Selye supone que la

D.O.C.A., aunque químicamente muy emparentada con la Cortisona puede impedir que ésta llegue a los órganos efectores a los cuales va dirigido.

RESPUESTA FISIOLÓGICA: *Estudios en animales.* — Cortisona: Según Sprague y colab.⁴ la cortisona tiene los siguientes efectos:

- 1) Conserva la vida de los animales adrenalectomizados;
- 2) Aumenta la resistencia de esos animales a distintas formas de esfuerzo;
- 3) Compromete los metabolismos proteico e hidrocarbonado originando hiperglucemia, glucosuria y balance nitrogenado negativo;
- 4) Destruye linfocitos, eosinófilos y ganglios linfáticos;
- 5) Afecta el metabolismo electrolítico;
- 6) Atrofia y deprime la función de la corteza adrenal y atrofia el timo;
- 7) Aumenta la capacidad del esfuerzo muscular en los animales sin adrenales, no ocurriendo lo mismo si dichas glándulas existen;
- 8) Aumenta la actividad antihialuronidasa.

ACTH. — 1) A través de la corteza adrenal y sus hormonas influye sobre los metabolismos proteico e hidrocarbonado;

- 2) Disminuye los linfocitos y eosinófilos;
- 3) Altera el metabolismo de los electrolitos;
- 4) Atrofia el timo;
- 5) Aumenta la actividad hialuronidásica.

Estudios en el hombre. — Cortisona: Tiene acción sobre el metabolismo hidrocarbonado aboliendo, en la enfermedad de Addison, la tendencia hipoglucémica, disminuyendo la sensibilidad a la insulina y pudiendo aumentar ligeramente la glucemia en ayunas^{10, 11}. Estas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado se acentúan si el enfermo es un addisoniano y al mismo tiempo un diabético. Sin embargo, un aumento de la glucosuria y de las necesidades insulínicas fué también observado en diabéticos sin Addison².

Respecto al metabolismo electrolítico en pacientes con Addison, puede producirse retención de agua y sales, aunque en este aspecto su efecto está por debajo del de la D.O.C.A.

En hipertensos¹³ han sido descriptos ligeros efectos depresores tensionales en reposo.

ACTH: De acuerdo con las publicaciones mencionadas, estimula todas las funciones conocidas de la corteza adrenal, pero en grado

variable, que depende de la dosis y de la potencia del preparado utilizado. En la orina, aumenta la eliminación de los 17 cetoesteroides y de los córticoesteroides. Se han observado efectos diabetógenos y su intervención lítica sobre los eosinófilos ya la hemos mencionado en la prueba de Thorn⁸. Además, se produce lisis de los tejidos linfoides con aumento de los neutrófilos en la sangre periférica¹⁴.

Dosificación. — Kendall y colab.¹ utilizaron el acetato de Cortisona en microsuspensión en solución fisiológica, por vía intramuscular y en dosis de 300 mgr. el primer día y 100 mgr. los subsiguientes durante una semana. Los mismos autores consideran que las dosis de 25 a 50 mgr. son inadecuadas para las formas severas o moderadamente graves de la artritis reumatoidea. Con el objeto de valorar exactamente la acción del compuesto no debe agregarse ningún otro medicamento, salvo pequeñas dosis de algún analgésico como la codeína.

RESPUESTA CLÍNICA. — El resultado es esencialmente el mismo con la Cortisona o con el ACTH. Desde que los estudios se han efectuado hasta ahora, en pacientes con artritis reumatoidea y fiebre reumática, citaremos los cambios y resultados observados en dichas enfermedades.

1. En la artritis reumatoidea. — Desde los trabajos iniciales de Hench y colab.^{3, 4} han aparecido otros muchos (Bauer, Boland, Freyberg, Holbrook y Rosenberg¹⁵, Boland y Headley¹², Markson¹⁶, Ragan y colab.¹⁷). Lo más extraordinario es la mejoría notable y rápida de las molestias condicionadas por la artritis reumatoidea. Los primeros síntomas que desaparecen son la contractura muscular, la rigidez articular y el dolor en reposo; posteriormente disminuye el dolor con el movimiento aumentando la motilidad. La tumefacción articular retrograda más lentamente. El efecto global en este proceso articular ha sido comparado al cierre de una canilla y luego (cuando la medicación es suspendida) como si se reabriera bruscamente y por completo. Esto se debe a que la medicación sólo es eficaz mientras es suministrada, recidivando el proceso al ser suprimida. No se ha descrito ningún cuadro de artritis reumatoidea curada total o permanentemente con esta hormona. Simultáneamente, la fiebre desaparece y los pacientes experimentan una sensación de bienestar hasta alcanzar el grado de euforia, con gran estimulación mental capaz de ocasionar insomnio sin fatiga consecutiva. Tal estimulación mental

parece ser mayor que la que cabría esperar con la mejoría sola del dolor.

También aumentan el apetito, el peso y las fuerzas del paciente. La eritrosedimentación disminuye en todos los casos, sin seguir necesariamente un curso paralelo, ni directamente proporcional al grado de mejoría clínica. La anemia frecuente, mejora ostensiblemente. Dos estudios electrocardiográficos revelan pocos cambios. En algunos casos de Boland¹² y de Hench¹, se observó un enlentecimiento del pulso.

2. *En la fiebre reumática.* — Hench y colab.²⁰ trataron tres reumáticos, observando descenso de la temperatura, desaparición de la tumefacción articular, normalización de la eritrosedimentación y del índice serina/globulina. Cambios favorables en el apetito y mejoría subjetiva con desaparición de la facie tóxica. Electrocardiográficamente, el intervalo PR se acortó en una semana. Resultados similares se observaron en los casos tratados por Masell y colab.²¹ en su primer trabajo.

3. *En la artritis gotosa.* — Spics¹⁸ y Margolis⁹ utilizaron la Cortisona y el ACTH con éxito extraordinario y con dosis única de 50 mgr. para interrumpir el acceso agudo. Sin embargo, la recaída se reprodujo dentro de las 36 horas de inyectado el producto. La administración de colchicina o de salicilatos, inmediatamente después de suministrar las hormonas, podría evitar la recaída.

EFFECTOS COLATERALES. — En muchos pacientes aparecen efectos indeseables con el uso de esta medicación. En algunos casos aparece una hipotensión que puede hacerse persistente; en otros, glucosuria y hasta una verdadera diabetes. Puede observarse una diseminación tuberculosa supeditada al hecho de que, con estas hormonas, las heridas no granulan y los abscesos no tienden a curarse. Quizás esto justifique la falta de reacción perilesional bajo la acción de la Cortisona o del ACTH.

El efecto colateral más común es la aparición de un síndrome de Cushing. Uno de los primeros signos es el redondeamiento de los contornos faciales de aparición gradual y asociado, en muchos casos, con un aumento considerable del peso. Al parecer, obedece al depósito de grasa en las mejillas.

También se presenta acné y queratosis pilar con hirsutismo franco. Son visibles las estrías rojizas o purpúricas cutáneas. Este efecto colateral no es sorprendente desde que se conoce la vinculación de

la hiperactividad cortical suprarrenal con el síndrome de Cushing. Concomitantemente, hay alteraciones del metabolismo hidrocarbonado; negatividad del balance nitrogenado; hipocloremia; hipopotasemia y alcalosis, con aumento de la excreción de la creatina y del ácido úrico. La influencia sobre la excreción del cloro y del sodio es variable, siendo lo habitual la retención de ambos mientras se suministran las sustancias endócrinas. La excreción aumenta posteriormente. En ciertos casos, aumenta la excreción del calcio si bien en pequeñas cantidades.

El estudio de los esteroides urinarios demuestra que la corteza adrenal, al ser estimulada por el ACTH, segrega más bien el componente F que el E de Kendall. Además, en las ratas hay evidencias de que la Cortisona parece deprimir la corteza adrenal. El exceso de estimulación de estas glándulas por una administración prolongada y con grandes dosis, puede llevar al agotamiento y a la insuficiencia suprarrenal.

Es posible también, que algunos de los efectos colaterales se deban, como supone McNee²², a otras hormonas pituitarias existentes en algunos de los preparados de ACTH empleados.

Hench y colab.^{1, 20} creen que estos efectos indeseables no deben ser considerados como reacciones tóxicas y que merecen ser rotulados reacciones fisiológicas, pues representan efectos de las actividades biológicas comprendidas. No obstante, parece evidente que hasta que mejoren los conocimientos actuales de estas acciones colaterales, debe evitarse el uso prolongado o las dosis elevadas de estos preparados endócrinos.

BIBLIOGRAFIA

1. Hench P. S., Kendall E. C., Slocumb C. H. y Polley H. F. — "Proc. Staff Meet. Mayo Clin.", 1949, 24, 181.
2. Spies T. D. — "Lancet", 1950, 1, 11.
3. Hench P. S. — "Proc. Staff Meet. Mayo Clin.", 1949, 24, 277.
4. F. S., Kendall E. C., Slocumb C. H. y Polley H. F. — "Arch. of Int. Med.", 1950, 85, 199.
5. Elkinton J. R., Hunt A. D. Jr., Godfrey I., McCrory W. W., Rogerson A. G. y J. Stokes Jr. — "J.A.M.A.", 1949, 141, 1273.
6. Pearson O. H., Eliel L. P. y Talbot T. R. — "Bull. of the New York Academy of Med.", 1950, 26, 235.
7. Selye H. — "J.A.M.A.", 1944, 124, 201.

CORTISONA Y ACTH

8. *Thorn G. W., Forsham P. H., Prunty F. T. G. y Hills A. G.* — "J.A.M.A.", 1948, 137, 1005.
9. *Selye H.* — "Brit. Med. J.", 1949, 2, 1129.
10. *Thorn G. W., Koepf G. F., Lewis R. A. y Olsen E. F.* — "J. Clin. Invest.", 1949, 28, 812.
11. *Sprague R. G., Power M. H., Mason H. L. y Cluxton H. E.* — "J. Clin. Invest.", 1949, 28, 812.
12. *Boland E. W. y Headley N. E.* — "J.A.M.A.", 1949, 141, 301.
13. *Perera G. A., Pines K. L., Hamilton H. B. y Vislocky K.* — "Am. J. Med.", 1949, 7, 56.
14. *Hills A. G., Forsham P. H. y Finch C. A.* — "Blood", 1948, 3, 755.
15. *Bauer W., Boland E. W., Freyberg R. H., Holbrook W. P. y Rosenberg E. F.* — "Procc. of the Seventh International Congress on Rheum. Dis. New York", 1949.
16. *Markson D. E.* — "J.A.M.A.", 1949, 141, 158.
17. *Ragan C., Grokoest A. W., Boots N. G.* — "Am. J. Med.", 1949, 7, 741.
18. *Spies T. D. y Stone R. E.* — "South M. J.", 1949, 24, 720.
19. *Margolis H. M. y Caplan P. S.* — "J.A.M.A.", 1950, 142, 256.
20. *Hench P. S., Slocumb C. H., Barnes A. R., Smith H. L., Polley H. F. y Kendall E. C.* — "Procc. Staff Meet. Mayo Clin.", 1949, 24, 277.
21. *Masell B. F., Warren J. E., Sturgis G. P., Hall B. y Craige E.* — "The New Engl. J. of Med.", 1950, 22, 602.
22. *McNee J. W.* — "Dia Médico", 1950, 22, 602.
23. *Donohue W. L., Snelling C. E., Jackson S. H., Keith J. D., Chute A. L. y Laski B.* — "J.A.M.A.", 1950, 143, 154.
24. *Wilson C.* — "The Practitioner", 1949, 976, 257.