

8.^a El estado del paciente durante la fase anúrica, en nuestro caso de siete días, debe mantenerse mediante esta terapéutica y la administración de BAL. Hasta que el riñón recupere la función, sin exagerar la administración de líquidos, que al no poderse eliminar empeorarían los trastornos.

9.^a Al presentarse la reabsorción de líquidos tisulares, comienza a elevarse la urea en sangre, que unos riñones insuficientes no pueden eliminar. La eliminación vicariante intestinal provoca un grave cuadro de "cólera urémico".

10.^a Este cuadro agrava la uremia, al ser transformada la urea exudada, por la flora exaltada, en compuestos amoniacales, que lesionan la pared. Ello determina una mayor exudación, pérdidas de agua, sodio y hemorragias. Estas son favorecidas por la alteración que en

los fermentos de la coagulación provoca el tóxico. Todo ello cierra el círculo vicioso de agravación de la uremia.

11.^a Este círculo vicioso sólo es posible romperlo actuando sobre la flora intestinal mediante un antibiótico o quimioterápico eficaz, como en nuestro caso. O bien realizando una diálisis depuradora de la sangre.

12.^a Las bruscas reabsorciones de líquidos tisulares pueden poner en peligro al paciente por provocar el fallo de su A. C. intoxicado por las grandes volemiás, no reguladas por el riñón insuficiente. Más tarde, junto a ellas, puede contribuir la hipokaliemia y la hipocalcemia causadas por las grandes diuresis.

13.^a A pesar de los grandes trastornos sufridos, el enfermo fué recuperado, sin déficits importantes, demostrándose la eficacia de la terapéutica.

REVISIONES TERAPEUTICAS

EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON

R. ALCALÁ.

Clinica de la Concepción. Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas. Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Es el proceder terapéutico en la enfermedad de Addison uno de los más apasionantes temas con que puede tropezarse el clínico en la práctica diaria, pues su difícil reversibilidad, su fatal progresividad y la gravedad de los síntomas que determina, sirven de acicate para tratar por todos los medios a nuestro alcance de instaurar una terapéutica eficaz y salvadora en tan dramáticos procesos.

TOMÁS ADDISON, el genial clínico del Guy's Hospital, estudiando la anemia perniciosa pudo describir algunos casos en los que con unos síntomas similares en ciertos aspectos a los que presentaban los anémicos perniciosos, segregó una serie de enfermos y describió otro cuadro nosológico, cuya génesis atribuyó a las cápsulas suprarrenales, y que constituye la enfermedad que lleva hoy su nombre²³.

Es de señalar cómo casi simultáneamente se describieron por ADDISON la sintomatología clínica de la insuficiencia suprarrenal y el estudio monográfico de la anemia perniciosa, y por ello también la anemia perniciosa lleva el nombre de ADDISON y se la llama enfermedad de Biermer-Addison y no es raro tampoco leer en la literatura anglosajona la denominación de "anemia de Addison" simplemente. Nosotros mismos, en un trabajo anterior¹, usamos de esta terminología, pero puede prestarse a confusiones entre ambas enfermedades a un lector superficial.

En esta pequeña revisión procuraremos dar una

visión esquemática del tratamiento de esta enfermedad sin hablar de los esteroides corticales, ni de la química o fisiología de las suprarrenales, ni del diagnóstico o patogenia del Addison, puntos ellos extraordinariamente interesantes, pero cuya simple revisión nos llevaría muy lejos.

En el tratamiento de la enfermedad de Addison hay que distinguir varios puntos fundamentales. En primer término, el tratamiento del proceso crónico, y en segundo término, el tratamiento de las crisis addisonianas agudas. Veremos cada uno de estos puntos por separado.

A) TRATAMIENTO DEL PROCESO CRÓNICO.

En el tratamiento del proceso crónico hay que distinguir tres apartados fundamentales. De una parte, el tratamiento etiológico; de otra, el tratamiento sustitutivo, y de otra, los restantes tratamientos, más o menos empíricos, que se han usado en la enfermedad de Addison.

a) Tratamiento etiológico.

Realmente, la etiología de la enfermedad de Addison es muy diferente de unos casos a otros y no permite un tratamiento uniforme en todos ellos. Ciertamente, en todas las estadísticas, sobresale la mayor frecuencia de casos en los que la etiología es claramente tuberculosa, y así, en la clínica como en la anatomía patológica, es mucho mayor la incidencia de lesiones tuberculosas que las cifras arrojadas por otros procesos como causantes de la enfermedad de Addison.

En este sentido vemos cómo DUNLOP², de 39 casos, en los que pudo establecer un diagnóstico etiológico, en 36 eran procesos tuberculosos los causales.

En las publicaciones recientes se sugiere otro factor, como muy importante también, en la génesis de la enfermedad de Addison. Se trata de la atrofia idiopática de las suprarrenales. El proceso, para algunos, sería una suprarrenalitis por virus, que lesiona la glándula, y según otros, sería consecuencia inespecífica de las más diversas causas que a través del síndrome de adaptación de Selye originaría el proceso. Esta atrofia idiopática tiene una distribución geográfica un tanto especial, y así, mientras se considera como bastante frecuente entre los anglosajones, llegándose a decir por algún autor que constituye el 45-50 por 100 de todas las enfermedades de Addison, la estadística de GEE-NE³, en Francia, solamente recoge recientemente un caso de atrofia idiopática en 350 enfermos de Addison.

Las formaciones neoplásicas son otras causas posibles de desencadenamiento de la enfermedad de Addison, y así tenemos las aportaciones a este respecto de WALLACH y SCHARFMANN⁴ y BUTTERLY y colaboradores⁵, que son muy demostrativas a este respecto.

Es curioso señalar cómo los tumores propios de la suprarrenal pueden ser hiperfuncionantes, mientras que las formaciones que originan la enfermedad que nos ocupa, aunque no siempre, suelen en muchas ocasiones ser metástasis de otras lejanas. Concretamente, los casos citados por WALLACH y SCHARFMANN son tumores metastáticos de un carcinoma broncogénico, y los de BUTTERLY son también metastáticos.

Los procesos vasculares son también afecciones en las que se produce con mucha frecuencia degeneración de las suprarrenales que conducen a la instauración de un cuadro de Addison, y así nos encontramos con que las trombosis, hemorragias, etcétera, pueden ser el origen de este proceso, como es el caso citado por PELLIGRINI⁶, de trombosis bilateral de la vena suprarrenal, como causante del cuadro clínico.

Otros varios procesos morbosos pueden causar una degeneración suprarrenal, o una destrucción de su parénquima funcionante, que dé origen a una enfermedad de Addison, y así nos encontramos con que se han referido casos de insuficiencia suprarrenal causada por una coccidiomicosis, como el descrito por MALLONEY⁷, y también que una amiloidosis puede conducir al mismo resultado, como en el caso descrito por CONARD, FRANKSON y TAIPNOR⁸. DUNLOP² cita un caso de lúes con enfermedad de Addison, pero no se atreve a pronunciarse sobre si existe relación de causa a efecto o es una simple asociación fortuita.

Recientemente se describe una nueva posibilidad de origen, de insuficiencias suprarrenales discretas, y son los casos yatrogénicos, originados en alguna de las ocasiones en que modernamente se hace la adrenalectomía bilateral, y así, recientemente, BERGENSTAL⁹ publica un artículo bajo el título de *Tratamiento del Addison en adrenalectomizados*, en que aborda tan interesante tema.

En ocasiones se han descrito casos en que la insuficiencia suprarrenal parece ser secundaria a alguna actuación terapéutica, como es el descrito por AZERAD y GRUPPER¹⁰, secundario a la administración de moranil en un caso de péufigo.

Otros procesos han sido descritos también como causantes de enfermedad de Addison, y así tenemos la comunicación de DEPARIS y cols.¹¹ de un síndro-

me de Addison transitorio en el curso de una anemia perniciosa.

La posibilidad de la influencia de un trauma en el desencadenamiento del síndrome que nos ocupa es discutida por DE GRAYLLY y cols.¹²

Naturalmente, que siendo tan múltiples las posibilidades etiológicas, los tratamientos que con esta orientación se hagan tendrán forzosamente que ser diferentes en cada caso. En aquellos casos con destrucción del parénquima funcionante por una metástasis tumoral o hemorrágica, coccidiomicosis, etcétera, no será posible instaurar una terapéutica etiológica, mientras que en aquellos otros, por lo demás los más frecuentes, en los cuales es la infección tuberculosa la causante del cuadro, tenemos hoy en día medios suficientes para combatir dicha infección.

Del uso de los antibióticos que actúan sobre la mycobacteria causante del proceso fímico, se pueden encontrar en la literatura datos algo contradictorios, y así tenemos cómo CAÑADELL¹³ cita un caso de curación total en un enfermo addisoniano con estos tratamientos, opinión que también es sustentada por GEENES y BRICAIRE¹⁴.

Que la terapéutica etiológica es de buenos resultados, es también la opinión de VEGA BACA y GARCÍA DE LA FUENTE¹⁵.

No solamente se ha utilizado toda suerte de antibióticos en el tratamiento etiológico de la enfermedad de Addison de etiología tuberculosa, sino que también se ha tratado de obtener un efecto beneficioso con la aplicación tópica de dichos antibióticos, y así BASSI¹⁶, en 1948, intentó, utilizando una técnica similar a la del neumoperitoneo, llevar la estreptomina a la cápsula suprarrenal o sus inmediaciones. Realmente la dificultad técnica de este proceder, y su escasa eficacia, y el haberse descrito algún caso fatal en la literatura¹⁷, hacen que esta técnica haya sido completamente abandonada.

Realmente, el tratamiento de la enfermedad de Addison mediante los antibióticos, es materia que se presta a bastantes discusiones, sobre todo desde que PATRÓN de una parte y VESTA y cols. de otra, han podido demostrar cómo la administración de estreptomina y de isoniazida produce una sobrecarga funcional de la corteza suprarrenal, ya de suyo lesionada por el proceso destructivo.

Es, por consiguiente, necesario considerar si existe alguna otra lesión tuberculosa evolutiva extra-suprarrenal sobre la cual pueda ser activa la terapéutica específica e impida la progresión de la lesión que puede originar caseosis suprarrenales que agraven la insuficiencia y empeoren la enfermedad de Addison.

Fuera de estos casos, en aquellos que solamente presentan la lesión suprarrenal sin tener ninguna otra localización activa tuberculosa, la tendencia actual es a considerar que la terapéutica específica no solamente no tiene eficacia, sino que, aun cuando no son de esta opinión todos los autores, en algunas ocasiones puede ser perjudicial.

Con todo, las aportaciones de SALCEDO¹⁸ de ocho casos tratados, obteniendo respuestas buenas; de LAROCHE²⁰ y algunas otras que se pueden recoger en la literatura, parecen abonar el punto de vista contrario.

b) *Terapéutica sustitutiva.*

Puesto que la terapéutica etiológica hemos visto que es poco eficaz en la curación de la enfermedad

de Addison, o por lo menos no en todos los casos es útil, se hace preciso la instauración de una medicación sustitutiva que permita suministrar al enfermo algunos o, de ser posible, la totalidad de los factores en que por la destrucción suprarrenal que ha experimentado se encuentra deficitario, según indican MARAÑÓN y cols.¹⁵.

La historia de la terapéutica de la enfermedad de Addison se puede dividir, siguiendo a DUNLOP², en cuatro etapas. En una primera, que abarca desde 1849, en que ADDISON describiera la enfermedad, hasta 1930, en que el tratamiento era puramente empírico, y se limitaba en la mayoría de los casos a administrar sal a los enfermos. En este año 1930, se inicia un segundo período al obtener SWINGLE y PFIFFNER un extracto de corteza suprarrenal activo sobre la enfermedad, que fué la única medicación hasta 1939, en que se introduce en el tratamiento de la enfermedad la administración de DOCA, que había sido obtenida sintéticamente poco tiempo antes por STEICHER y REICHSTEIN, con lo que se inicia el tercer período, y un cuarto período que comprende desde 1951, en que se introduce en el tratamiento de estos procesos la administración de cortisona.

En la actualidad, existen una serie de sustancias que pueden proporcionar un gran alivio a los enfermos adisonianos. Las principales entre ellas las enumeraremos sucintamente a continuación:

1) *Extracto de corteza.*

Fuó la primera de las medicaciones que se trataron de introducir en la terapéutica de estos enfermos. Realmente, en teoría, el extracto cortical, si permitiera obtener todas las sustancias activas de la suprarrenal, sería una magnífica terapéutica sustitutiva; pero, en primer término, los extractos que se han obtenido no son en modo alguno todo lo activos que se esperaba, hasta el extremo de ser mucho más activas las sustancias obtenidas sintéticamente, y en segundo término, esta medicación, sobre ser poco útil, es excesivamente costosa, por lo cual en la actualidad ha sido relegada por las medicaciones que, con menor coste, tienen mayor eficacia.

2) *La sal.*

Realmente es la administración de cloruro sódico una de las medidas más antiguas, pero no por ello debe ser relegada al olvido, pues en muchas ocasiones su efectividad es grande.

Desde que LOEP, según indica KNOWLTON, introdujo en la terapia de estos enfermos la administración del cloruro sódico como medida curativa, han sido muchos los autores que han visto resultados alentadores y la práctica diaria enseña cómo es un arma de gran valor juntamente con las modernas medidas para contener el progreso de la enfermedad.

En este sentido, KNOWLTON²¹ resalta recientemente cómo de 33 enfermos hospitalizados en el Columbian Presbyterian Medical Center, dos de ellos se mantuvieron con solamente la administración de sal durante períodos prolongados de tiempo, y así, uno de ellos se encontraba bastante bien compensado durante quince años y el otro durante dieciocho, siendo tan sólo necesario administrarles otras medicaciones en las crisis que tuvieron en tan dilatado espacio de tiempo.

No todos los autores se muestran favorables a este proceder terapéutico mediante la administración de cloruro sódico por toda medicación, y así nos encontramos con que en ocasiones se admite que dicha administración, de solamente cloruro sódico, puede favorecer la instauración de una degeneración suprarrenal en casos en que la glándula era poco insuficiente, pues la sola administración de sal no favorece la recuperación de la porción glandular afecta, pero potencialmente recuperable.

En los casos en los que la administración de sal está indicada, ésta se puede dar a la dosis de 10-15 gramos, que se pueden administrar en sellos. Como principal inconveniente de esta medicación, se debe hacer notar la intolerancia gastrointestinal, que en ocasiones se manifiesta mediante la aparición de diarreas que obligan a suspender la toma de sal.

De todos modos, y en la actualidad, a pesar del criterio de KNOWLTON, parece existir el criterio de que la sal como medicación única no es aconsejable y debe administrarse solamente cuando se da alguna proceder terapéutico mediante la administración actuando entonces como coadyuvante.

3) *La desoxicorticosterona.*

a) *El acetato.*

En la mayoría de los casos, la administración del cloruro sódico, aun cuando se tolere bien, no es suficiente para regular el metabolismo alterado de los adisonianos y entonces se recurre a la administración de DOCA.

No es éste el momento de estudiar las propiedades y la acción de la DOCA. Su revisión nos haría salirnos del tema, pero es necesario recordar que los mineralcorticoides, de los cuales la DOCA es el representante más genuino, actúan sobre el metabolismo de determinados electrolitos y contribuyen de una manera muy eficaz y directa a producir una retención de sodio en el organismo.

La administración de este esteroide puede verificarse por varios procedimientos, y entre ellos como más principales tenemos la administración por vía subcutánea, por vía sublingual o implantando las tabletas de DOCA en el tejido subcutáneo para que se vayan reabsorbiendo lentamente.

Cada una de estas vías tiene sus ventajas y sus inconvenientes. La vía intramuscular tiene la ventaja de su mejor dosificación y el inconveniente de su incomodidad, mientras que la implantación de tabletas, por el contrario, tiene la ventaja de su mayor comodidad para el enfermo y en cambio el inconveniente de que la absorción y, por consiguiente, la dosificación, es en ellas más insegura y difícil de controlar.

La dosis debe graduarse con arreglo a las necesidades y susceptibilidad de cada enfermo, y así debe inicialmente tantearse ambos valores mediante inyecciones intramusculares de cantidades de DOCA que oscilan entre 0,5-5 mg. diarios, cifrándose por término medio los valores a administrar alrededor de los 2 ó 3 mg. diarios.

Una vez calculada la dosis necesaria, se puede proceder a la implantación subcutánea de las tabletas de DOCA, que hacen más cómoda la administración de dicha sustancia, y al mismo tiempo eliminan el peligro de la infección de las inyecciones, que tan perniciosas consecuencias pueden tener para los adisonianos.

La cantidad de DOCA que hay que implantar ha sido objeto de muchas discusiones, y así, mientras los autores americanos implantan una cantidad de 125 mg. de DOCA por cada medio miligramo diario que necesita el enfermo por inyección, autores de la categoría de SIMPSON² afirman que semejante dosis es excesiva y que debe ser rebajada considerablemente.

La absorción de la sustancia no se hace en función de la cantidad depositada, sino del área de la cápsula implantada, según han podido demostrar BISHOP y FOLLEY²² con la testosterona. Con todo, es de hacer notar que la absorción no es uniforme, variando de un enfermo a otro e incluso en cada enfermo en las distintas épocas de su enfermedad.

Las dosis que indica KNOWLTON que administra por esta vía son las de 150-960 mg., ascendiendo por término medio a 300 ó 500 mg. Administra 4-6 tabletas de 75 mg., o bien 3-5 de 100 mg. Mediante esta técnica, dice obtener resultados beneficiosos durante un tiempo muy prolongado, refiriendo un enfermo en el que persistía a los veinticuatro meses de la implantación la mejoría inicial, aun cuando estos casos son excepcionales, y solamente duran los efectos beneficiosos alrededor de ocho meses a un año por lo general.

La persistencia de la acción de la DOCA implantada, o la necesidad de una nueva implantación, tiene como norma general el buen estado general del enfermo, y sobre todo el peso del mismo, siendo éste un buen índice, mejor incluso que el de la cifra de electrolitos del plasma, pues éstos persisten normales algún tiempo después de que se inicia el adelgazamiento de dichos enfermos.

SCHAPOSNIK²⁴ indica por su parte cómo el cálculo debe hacerse sobre la base de que cada tableta de 125 mg. libera 0,5 mg. al día; pero indica asimismo cómo sobre la dosis de implantación así calculada debe hacerse una reducción del 60-75 por 100, puesto que la efectividad es mayor que la que se obtiene por administración intramuscular.

La DOCA puede en muchas ocasiones ser completada mediante la administración de cloruro sódico, y son bastantes los enfermos en los cuales con una simple terapéutica de sal y DOCA persisten en la normalidad largos períodos de tiempo. De todas maneras, esta medicación tiene algunos inconvenientes, derivados unos de no bastar a reponer todas las alteraciones deficitarias que aparecen en la insuficiencia córticosuprarrenal, y otros de las acciones perniciosas que en el organismo puede tener esta sustancia.

En el primer sentido, hemos de considerar cómo la DOCA tiene principalmente acción sobre los electrolitos del plasma, aumentando la retención de sodio y del cloro, y favoreciendo en cambio la eliminación del potasio; pero éstas no son las únicas alteraciones que caracterizan a la enfermedad de Addison, e incluso puede decirse que no son las principales, y como la DOCA no tiene acción eficiente sobre el metabolismo de los glúcidos, que tan importante papel juegan en la génesis de las molestias que experimentan los addisonianos, son bastantes los casos en los cuales la terapéutica hasta aquí señalada es insuficiente.

Como se ve en un caso de ROLAND²⁵, en que el test de tolerancia a la glucosa no vuelve a la normalidad hasta que se añaden pequeñas dosis de cortisona.

Recientemente ha sido señalado por ANDERSON²⁶

cómo la vía de elección para la administración de la DOCA, la sublingual, que une a su más cómoda administración la posibilidad de aumentar o disminuir las dosis según la evolución de la enfermedad.

β) *El trimetilacetato y el fenilacetato.*

No es sólo el acetato el único compuesto de desoxicorticosterona que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Addison, y así recientemente se han descrito resultados muy buenos mediante la administración de trimetilacetato de desoxicorticosterona, que en manos de SPENCE² permite obtener acciones muy beneficiosas, y asimismo del fenilacetato de desoxicorticosterona, con el que también hay referidos en la literatura resultados muy buenos e incluso en ocasiones superiores a los obtenidos con el acetato, como se ve en el caso referido por HENY²⁷, que ve normalizaciones que duran de cuatro a siete semanas con una inyección de 25-75 mg.

THORN, HENKNIS, ARONS y cols.²⁸ usan el trimetilacetato y el fenilacetato. El trimetilacetato lo administran en 45 enfermos y ven cómo una inyección de la suspensión cristalina del producto regulariza la alteración de los electrolitos en las primeras 24-48 horas, y su efecto tiene una duración variable que a las dosis por él administradas oscila entre cuatro y ocho semanas. Como pauta terapéutica indica que lo mejor es hacer una inyección cada treinta días, dando cada vez 30 mg. de trimetilacetato por cada miligramo de DOCA que se administraba al enfermo.

Como puede verse, esta técnica evita las molestias e inconvenientes inherentes a la administración diaria del medicamento y su actividad es lo suficientemente intensa para poder sustituir a la DOCA en este tipo de tratamientos.

Con el fenilacetato, los resultados obtenidos son bastante inferiores.

SORKIN y SOFER²⁹, por su parte, estudian los enfermos addisonianos y llegan a la conclusión de que el trimetilacetato es superior al fenilacetato y que es activo a la dosis de 50-120 mg. administrados cada 4-6 semanas, y mejor aún, suplementando la dieta con sal.

Hace solamente unos meses MILLER, ANTONCHAK y GAUNTT³⁰ estudian experimentalmente la velocidad de absorción del trimetilacetato y ven que es mucho menor que la del acetato, lo cual explica su más prolongada acción.

4) *El extracto de regaliz y sus principios activos.*

Hace sólo unos años, BORST, MULHUYSEN, HERBRAUNDY, DE VRIES y cols.³¹ describieron cómo la administración de extracto de regaliz originaba en el organismo una retención de sodio y cloro con un aumento de la eliminación de potasio. Basándose en la similitud de sus acciones sobre los electrolitos con los que se observan mediante la administración de DOCA, GROEN, PELSNER, WYLLEBRANDS y KANNINGA³² trataron varios enfermos afectados de una insuficiencia suprarrenal crónica y encontraron que en dos casos tratados con un extracto de regaliz por boca, el primero con 20 gr. diarios de extracto, mientras que en el segundo, que comenzó con 20 gramos diarios fué necesario reducir la dosis hasta 3 gr., porque se desarrolló en él una hipertensión

de 170/110 mm. Hg., dolor de cabeza y edemas, se pudo observar una restauración completa a la normalidad del patrón electrolítico alterado.

Sobre esta base continuaron las investigaciones para tratar de dilucidar cuál de los constituyentes del extracto de regaliz era la sustancia activa. En este sentido, BORST y REVERS y GROEN y cols.³³ pudieron demostrar que uno de los constituyentes del extracto de regaliz que era altamente activo en el sentido que nos ocupa era el ácido glicirrizínico.

Este ácido está constituido, según se desprende de los trabajos de RUZZICKA y cols.³⁴, por dos moléculas de ácido glucurónico y una de un triterpeno.

Entonces el grupo de los investigadores del Wilhelmina-Gasthuis, de Amsterdam, continuaron sus trabajos en orden a esclarecer si el ácido rizínico, combinado con el glucurónico (ácido glicirrizínico), tenía acción similar a la del extracto de regaliz, y si el ácido glicirrizínico (llamado para mayor brevedad "rizínico") puede ser sustituido por el similar en estado libre como aglucona (llamado para mayor brevedad ácido retínico). En este sentido PELSER y colaboradores³⁵ han hecho un muy interesante trabajo, y del mismo concluyen que la forma "retínica" tiene una acción más potente que cantidades similares de ácido glicirrizínico.

El ácido retínico lo dan oralmente a dos enfermos de Addison a dosis de 3-5 gr. diarios y con él corrigen rápidamente la alteración del patrón electrolítico. La cesación de la droga fué seguida de un retroceso en la enfermedad.

En otras ocasiones administran dicho ácido por vía intramuscular a la dosis de 60-100 mg. diarios. Esta terapéutica parenteral tuvo que ser suspendida por una reacción irritativa local, por lo que a pesar de la menor dosis requerida que por vía peroral no es forma aconsejable de medicación.

Las dosis de extracto de regaliz, que se recomiendan en el tratamiento de estos procesos, son variables en cada caso, y así, mientras que uno con 3 gr. diarios tuvo suficiente, otro necesitó una cantidad de hasta 40 gr. para obtener el mismo efecto compensatorio.

Ninguno de los dos ácidos, glicirrizínico ni retínico, tuvo acción sobre los eosinófilos circulantes ni sobre la curva de tolerancia de la glucosa.

5) La cortisona.

Ya hemos visto anteriormente cómo las medicaciones con DOCA y sal dejaban un hueco en bastantes casos que era imposible cubrir con las medicaciones hasta ahora descritas. Este hueco ha venido a ser rellenado por el hallazgo y la introducción en la clínica de la cortisona.

No es éste el momento de describir las propiedades de tan interesante sustancia, sino solamente de estudiar su aplicación a la terapéutica de las insuficiencias suprarrenales crónicas que se engloban con el nombre de enfermedad de Addison.

Desde su introducción en el terreno de la terapéutica, han sido bastantes los trabajos encomiásticos y los resultados alentadores que se han obtenido, y así nos encontramos con que THORN, FRAWLEY y cols.³⁶ indican su utilidad, que posteriormente es subrayada por HART, FOURMAN, HORLER³⁷ y muchos otros clínicos e investigadores.

La cortisona tiene en el enfermo addisoniano varias acciones beneficiosas. De una parte, influye favorablemente en la normalización de las alteracio-

nes en el metabolismo de los glicidos, y de otra parte, tiene una serie de acciones por demás interesantes, y así THORN³⁶ observa cómo con este tratamiento se normaliza la alteración electroencefalográfica que a veces se observa en los addisonianos. Clínicamente, se puede apreciar una notable mejoría en su apetito y sobre todo en su fuerza muscular.

Respecto al metabolismo del agua, la cortisona normaliza la respuesta del addisoniano a la prueba de Robinson-Kepler; a la ingestión de agua, según se desprende, entre otros, de los trabajos de OLESKY y STANBURY³⁸, y aumenta el líquido extracelular a expensas del intracelular, según indican PRUNTY y KAY, LEVITT y WANDER³⁹.

Por otra parte, la cortisona beneficia enormemente al sujeto desde el punto de vista de su estado subjetivo, y al mismo tiempo, según indican THORN y JENKIS⁴⁰ y FOURMAN y HORLER³⁷, permite prevenir las crisis addisonianas en enfermos afectados de una insuficiencia suprarrenal crónica. Posteriormente recaeremos en este punto.

La cortisona, por su parte, tiene también una discreta acción sobre el metabolismo salino, acción que es de poca importancia y no puede compararse con la ejercida por la DOCA.

La administración de cortisona puede ser aislada o asociada a la terapéutica con DOCA. Esta última norma terapéutica es más beneficiosa para el enfermo que la sola medicación con cortisona. En caso de que sea necesario utilizar una de las dos hormonas, PATRONO⁴¹ indica cómo es preferible administrar la cortisona, mientras que FOURMAN⁴² dice textualmente: "Muchos enfermos de Addison se pueden mantener en un razonable estado de salud mientras no ocurran en ellos otras enfermedades o accidentes. ¿Por qué suplementar este tratamiento con cortisona, que además de escasa y cara y en ocasiones, en las dosis que se dan en otras condiciones, activa una tuberculosis que es a menudo la enfermedad antecedente de la insuficiencia suprarrenal?" Realmente estas afirmaciones de FOURMAN son sensatas y aplicables a algunos casos, aunque desgraciadamente, como él mismo indica más adelante, no todos, ni siquiera la mayoría de los addisonianos se compensan con el sólo régimen de DOCA y sal.

El acetato de cortisona se puede dar en los addisonianos en inyección intramuscular, en forma de suspensión microcristalina, o por vía peroral o recurriendo a la implantación subcutánea. Esta última forma, al revés de lo que ocurría con la DOCA, es menos usada, pues la dosis que sería necesario implantar sería demasiado grande y además es necesario tener en cuenta que junto a los inconvenientes de posibilidad de supuración, con eliminación de lo implantado y formación posible de una cápsula fibrosa que impide la absorción del producto, se añade la alta eficacia de la administración peroral del preparado, pues según indican LEVY e HYLLE⁴³ es tan útil la administración por boca como por vía intramuscular, e incluso THORN y RENOLD⁴⁴ afirman que su acción es más rápida administrada por boca que por vía intramuscular, lo que hace poco necesarias las otras vías salvo casos de emergencia.

La dosis conveniente en un addisoniano de vida tranquila oscila de 10-25 mg., aunque en ocasiones, como en un caso de THORN, fué necesario reducir la dosis hasta 6,25 mg. por dar la cortisona síntomas de insomnio y excitación psíquica.

La acción de la cortisona no se puede localizar

rigidamente, pero aproximadamente se experimenta en el addisoniano, después de cinco días a una semana de iniciada la medicación, y va aumentando durante todo el primer mes, y a partir de entonces ya no progresa, sino que se limita a mantener al enfermo en el estado de recuperación que para aquel entonces hubiera logrado.

Cuando se administran simultáneamente DOCA y cortisona, la pauta terapéutica es algo diferente de la expuesta, y así, mientras las dosis de cortisona no varían, las de DOCA se reducen considerablemente.

Si la administración simultánea se hace mediante implantación, es interesante hacer constar, según indica V. PATRONO⁴¹, que el efecto de la DOCA dura unos siete meses, mientras que el de la cortisona solamente es de cuatro o menos.

Recientemente BORST, HOLT, DE VRIES y MOLHUYSEN⁴⁴ describen el tratamiento combinado de cortisona y extracto de regaliz, obteniendo con ello muy buenos resultados, y CALVERT⁴⁵ ve por su parte cómo se puede mantener un enfermo durante un año con extracto de regaliz asociado a la cortisona, y concluye que tal asociación es muy útil por ser el extracto de regaliz efectivo, sin efectos colaterales nocivos y económico.

La cortisona no está exenta de peligros, y así nos encontramos con que en primer término la administración de dosis superiores a las indicadas pueden conducir a la reactivación de una tuberculosis, hasta entonces poco activa, o incluso residual, en apariencia curada. Esto, que suele suceder con más frecuencia en las administraciones de cortisona por otros procesos, por ser más alta la dosis entonces necesaria, es raro suceda con las dosis marcadas para la enfermedad de Addison.

Otro peligro que en ocasiones se presenta es la disminución del poder defensivo del organismo frente a las infecciones, que sucede también solamente a dosis mayores que las señaladas para el tratamiento del Addison.

Junto a ello hay que señalar como accidentes menos importantes la aparición de hiperadrenalismo, como son la hipertricosis y el hirsutismo, en la mujer, y el acné y la amenorrea, y en otras ocasiones la aparición de edemas. En algunos casos se objetiva la subida de las cifras de tensión arterial en enfermos que previamente eran normotensos. Todo esto, aun cuando no contraindica la medicación, sí hace necesaria una cierta cautela y prudencia en el uso de la misma.

6) La electrocortina.

Recientemente se ha verificado un gran avance en el tratamiento de la enfermedad de Addison con el descubrimiento de esta nueva sustancia que, suponiendo un progreso en el conocimiento de la mejor fisiología normal de la suprarrenal, permite augurar en un futuro, quizá no muy lejano, un mejor pronóstico de la insuficiencia de dicha glándula.

GRUNDY, SIMPSON y TAIT sospecharon que la sustancia activa que retiene la sal era diferente, por algunos conceptos, de las conocidas hasta entonces, y trabajando cromatográficamente lograron descubrir un nuevo compuesto distinto a todo lo conocido hasta entonces.

Entonces fué necesaria la reunión de investigadores de distintas procedencias, y así, trabajando en equipo, SIMPSON, el gran endocrinólogo londi-

nense, con von EUW, de Basilea, y NEHER, de la casa Ciba, lograron aislar, adelantándose en casi un mes, al conjunto de la Clínica Mayo⁴⁶, la sustancia que se ha denominado electrocortina o aldosterona.

Respecto a la utilidad clínica de esta nueva sustancia, poco es por el momento lo que se puede decir. Se tienen los resultados publicados por MACH y colaboradores⁴⁷, en los que con 150-200 gammas, es decir, con una dosis treinta veces menor que la DOCA, regulan el equilibrio hidrosalino, y los hallazgos de GROSS y TRIPOD, que indican que el perro sin suprarrenales vive con una dosis veinticinco veces menor que la de DOCA necesaria en las mismas condiciones.

Por otra parte, las electrocortinas tienen también una acción, aunque menor, sobre los glicidos, pero no tiene influencia alguna sobre la cifra de eosinófilos.

Las investigaciones en este terreno continúan, y recientemente COPE y cols. ven una sustancia en la orina que pretenden asimilar a la electrocortina.

SPEIRS y cols.⁴⁸ ven cómo es ciento veinte veces más activa que la DOCA en relación a su acción sobre el metabolismo de los iones.

PRUNTY⁴⁹ y KERWICK⁵¹ ven cómo a dosis de 100 gammas restablece el equilibrio electrolítico alterado de los adissonianos.

Finalmente, citaremos cómo HUDSON⁵⁰ ve que la electrocortina sola no basta para mantener la vida en casos de adrenalectomía bilateral.

c) Otras medicaciones.

En los addisonianos, además de las medicaciones descritas hasta ahora, se han utilizado otros compuestos con el fin de mejorar el curso de la enfermedad.

En este sentido hemos de indicar cómo en primer término se ha pretendido obtener efectos beneficiosos con el ACTH, y así, COSTE, DELBORRE y colaboradores⁵² describen un caso en el cual con esta terapéutica han notado efectos muy beneficiosos.

La vitamina C se indicó también en ocasiones que tiene alguna acción beneficiosa sobre estos procesos.

Otra medicación que se ha indicado también como útil en la insuficiencia suprarrenal crónica es la testosterona. SIMPSON² indica haber obtenido muy buenos resultados con ella, y sobre todo en mujeres. El mecanismo de acción es oscuro, y este autor no se atreve a opinar sobre el mismo.

HERNBERG⁵³ ha visto por su parte cómo la metiltestosterona, a dosis de 10 mg. por día, asociada con la DOCA y la cortisona, contribuye grandemente a la mejoría de estos enfermos.

B) TRATAMIENTO DE LA CRISIS.

El cuidado, siempre necesario de estos enfermos, sube de punto en los momentos en que aparece una crisis aguda o hay que preparar el enfermo para practicarle una intervención quirúrgica u otro "stress" intenso.

Tres son los postulados principales, que indica THORN, en este sentido:

1) Reposición de la masa hídrica extracelular y corrección del déficit de sal y alteraciones electrolíticas.

- 2) Protección del enfermo contra las hipoglucemias y reposición de su reserva hidrocarbonada; y
- 3) Lucha contra el factor causal, que suele ser una infección.

A ellos podemos añadir un cuarto apartado, que es el de combatir el shock, casi siempre presente.

Cada uno de estos puntos tiene su terapéutica específica.

El primer objetivo se consigue mediante la administración en la cantidad necesaria de suero y DOCA, que suele oscilar, según indica KNOWLTON²¹, de 2-4 litros de suero al día y en unos 5 mg. de DOCA. Es necesario ser cuidadoso en esta medicación y debe explorarse el sodio del suero, los cloruros, el potasio y el nitrógeno no proteico, y debe evitarse el exceso de líquido circulante, vigilando la congestión pulmonar y la posible formación de edemas.

El segundo punto se logra mediante una vigilancia periódica de la hipoglucemia, administrando si es necesario glucosa parenteralmente.

La cortisona tiene una acción eficaz y debe darse a dosis de 50-100 mg. en las primeras veinticuatro horas, según indica FOURMAN, dosis que puede luego repetirse en las veinticuatro horas siguientes (KNOWLTON).

Contra la infección, los antibióticos es el arma indicada.

El shock se trata mediante los analépticos ordinarios y la infusión de noradrenalina.

Con estos procedimientos los resultados son buenos, y así tenemos la comunicación de KILE WALSH y DOOLAN⁵¹, y KNOWLTON refiere que de 20 enfermos 13 se salvaron con sólo sal; de 34 tratados con sal más DOCA, sobrevivieron 25; de 19 tratados con sal, DOCA y lipoextractos corticales, sobrevivieron 16, y en los cinco tratados con sal y cortisona no hubo ningún exitus letalis.

BIBLIOGRAFIA

1. R. ALCALÁ.—Rev. Clín. Esp., 48, 122, 1951.
2. D. M. DUNLOP, S. L. SIMPSON, A. W. y SPENCE y cols.—Proc. Roy. Soc. of Med., 46, 565, 1953.
3. L. DE GREENES, H. BRICAIRE y A. BUCE.—Presse Méd., 69, 1.355, 1952.
4. J. B. WALLACH y W. B. SEHARFMAN.—Journ. Am. Med. Ass., 148, 729, 1952.
5. J. M. BUTTERTY, L. FISHMANN, J. SECKLER y H. STEIMBERG.—Ann. Int. Med., 37, 930, 1952.
6. G. PELLEGRINI.—Osped. Maggiore, 41, 516, 1953. Ref. Excerpta Medica, section VI, vol. 8, ref. 6.296, 1954.
7. P. J. MALONEY.—Arch. Int. Med., 96, 869, 1952.
8. V. CONOR, J. R. M. FRANCKSON y G. TAYMANS.—Sem. Hôpitaux, 29, 2.435, 1953.
9. D. M. BERGENSTAL y T. L. Y. DAO.—Bull. N. Y. Acad. Med., 29, 295, 1953.
10. E. AZERAD y CH. GRUPPER.—Sem. Hôpitaux, 29, 1.443, 1953.
11. M. DEPARIS, J. CANIVET y G. MANIGAND.—Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 69, 369, 1953.
12. R. DE GRAILLY, H. SEGER, F. LABORIC y V. VINET.—Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 69, 933, 1953.
13. J. M. CAÑADELL.—Acta Endocrinol. Iber., 1, 119, 1951.
14. L. DE GREENES y H. BRICAIRE.—Presse Méd., 65, 937, 1949. Cit. CAÑADELL.
15. E. VEGA BACA y A. GARCÍA DE LA FUENTE.—Medicamenta, 12, 163, 1954.
16. G. BASSI.—Minerva Med., 2, 316, 1948. Cit. CAÑADELL y PATRONO.
17. A. BAUCE y P. STUREINI.—Arch. E. Marigliano di Pat. e di Clin., 4, 151, 1949. Cit. PATRONO.
18. G. MARAÑÓN, V. POZUELO, E. FERNÁNDEZ NOGUERA y A. LÓPEZ HERA.—Rev. Ibérica Endocrinol., 3, 285, 1954.
19. I. SALCEDO.—Acta Endocrin. Ibérica, 1, 45, 1951.
20. G. LAROCHE y J. TREMOLIERIS.—Paris Méd., 40, 333, 1950. Cit. VEGA BACA.
21. A. I. KNOWLTON.—Med. Clin. of North Am., 36, 721, 1952.
22. P. M. F. BISHOP y S. J. P. FOLLEY.—Lancet, 1, 434, 1944.
23. P. M. F. BISHOP.—Proc. Roy. Soc. of Med., 43, 35, 1950.
24. F. SCHAPOSNIK.—Anal. Clín. Méd. prof. E. S. MAZERI, 2, 153, 1947.
25. C. F. ROOLAND.—Edimb. Med. J., 59, 70, 1952.
26. E. ANDERSON, L. W. KINSELL, T. C. DANIELS y E. HENDERSON.—J. Clin. Endocrinol., 13, 957, 1953.
27. F. HENY.—Med. Klin., 48, 516, 1953.
28. G. W. THORN, D. JENKINS, W. L. ARONS y T. F. FRAWLEY.—J. Clin. Endocrinol., 13, 957, 1953.
29. S. Z. SORKIN y L. J. SOFFER.—Metabolism Clin. and Exper., 2, 404, 1953.
30. J. MILLER, N. ANTONCHAK y R. GOUNT.—3, 361, 1954.
31. J. H. MOLHUUSEN, J. GERBRANDY, L. A. DE VRIES, J. C. DE JONG, R. B. LENSTRA, K. P. TURNER y J. G. G. BORST.—Lancet, 2, 381, 1950.
32. J. GROEN, H. PELSER, A. F. WILLEBRANDS y C. E. KANNINGA.—New England J. M., 244, 471, 1951.
33. J. GROEN, H. E. PELSER, M. FRENKEL, C. E. KANNINGA y A. F. WILLEBRANDS.—J. Clin. Invest., 31, 78, 1952.
34. L. RUZICKA, M. FURTEN y W. INGOLD.—Helv. Chir. Acta.
35. H. E. PELSER, A. F. WILLEBRAND, R. FRENKEL, R. M. 26, 2.278, 1943. Cit. PELSER.
- VANDER HEIDE y J. GROEN.—Metabolism, 2, 322, 1953.
36. G. W. THORN, P. H. FORSKAM, T. F. FRAMLEY, D. L. WILSON, A. E. RENOLD, D. S. FREDERICKS y D. JENKIN.—Amer. J. Med., 10, 595, 1951.
37. P. FOURMAN y A. R. HÖRLER.—Lancet, 1, 334, 1954.
38. S. OLESKI y S. W. STANBURY.—Lancet, 2, 664, 1951.
39. M. F. LEVITT y M. E. BADER.—Amer. J. Med., 11, 715, 1951.
40. G. W. THORN, D. JENKINS, Y. C. LAIDLAW, F. C. GOETZ, J. F. DINGMAN, W. L. ARONS, D. H. P. STRETTEN y B. H. Mc CROECKEN.—New England J. M., 245-232, 1953.
41. V. PATRONO.—La clínica terapéutica (Roma), 4, 105, 1953.
42. M. S. LERVY y B. HILLS.—Journ. Am. Med. Ass., 149, 411, 1952.
43. G. W. THORN, A. F. RENOLD, D. L. WILSON, T. F. FRAWLEY y I. GARCÍA REYES.—New England J. M., 245, 549, 1952.
44. J. G. G. BORST, S. P. T. HOLT, L. A. DE VRIES y J. A. MOLHUUSEN.—Lancet, 264, 657, 1953.
45. R. J. CALVERT.—Lancet, 1, 805, 1954.
46. V. R. MATTOX, H. L. MASON y A. ALBERT.—Proc. S. Mayo Clinic, 28, 569, 1953.
47. R. S. MACH, J. FABRE, A. DUCKER, R. BORTH y P. DUCOMININI.—Schweiz. Med. Wschr., 84, 407, 1954.
48. R. S. SPEIRS, S. A. SIMPSON y J. F. TAIT.—Endocrinology, 55, 233, 1954.
49. F. T. G. PRUNTY, R. R. MCSWINNEY, I. H. MILLS y M. SMITH.—Lancet, 267, 620, 1954.
50. P. B. HUDSON, A. MITTELMAN y M. POBEREZEC.—New England J. M., 251, 641, 1954.
51. A. KEKWICK y G. L. S. PAWAN.—Lancet, 267, 162, 1954.
52. F. COSTE, F. DELBORRE, G. BASSET y J. CHABOT.—69, 333, 1953.
53. C. A. HERNBERG.—Annals Med. Int. Fenniae, 41, 244, 1952.
54. L. H. KYLE, W. P. WALSH y P. D. DOOLAN.—Arch. Int. Med., 91, 283, 1953.