

- LOCKART MUMMERY.—Diseases of the rectum and colon, 1923.  
 MARTÍNEZ.—Bol. Inst. Pat. Med., 1948.  
 MARAÑÓN.—(Cit. J. MARTÍNEZ.)  
 MC. CREA.—Annual meeting Proct. Soc. Amm., 1946.  
 MYA.—Sperimentale, 48, 215, 1894.  
 ROBERTSON.—Proc. Mayo Clin., 13, 123, 1938.  
 ROYLE.—M. J. Austr., 1, 77, 1924.  
 PETERMANN.—J. Pediatrics., 27, 484, 1945.  
 PENIK.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 423, 1945.  
 PIULACHS.—Acta Med. Hisp., 37, 131, 1947.  
 SCOTT.—J. Clin. Invest., 9, 247, 1930.  
 SCOTT.—Surgery, 20, 603, 1946.  
 SWENSON y BELL.—Surgery, 24, 212, 1948.  
 SWENSON.—New Engl. J. Med., 241, 551, 1949.  
 STEPHENS y NENNHAUSER.—Pediatrics., 4, 201, 1949.  
 STEPHENS, BODIAN y WARD.—Proc. Roy. Soc. Med., 41, 831, 1948.  
 STEPHENS, BODIAN y WARD.—Lancet, enero 1949.  
 STEPHENS, BODIAN y WARD.—Lancet, enero 1950.  
 STWARDS.—Gastroenterology, 8, 519, 1947.  
 SMITHY.—Surgery, 22, 259, 1947.  
 TELDFORD.—Brit. Med. J., 827, may 1948.  
 TIFFIN.—Am. J. Dis. Child., 59, 1071, 1940.  
 TREVES.—Lancet, 276, 1898.  
 WALKER.—Brit. Med. J., 2, 230, 1893.  
 WHITERHOUSE y BARGEN.—Gastroenterology, 1, 10, 1943.  
 WADE, M.—Med. J. Australia, 1, 137, 1927.

## ORIGINALES

### EFFECTOS FAVORABLES Y DESFAVORABLES OBSERVADOS CON EL USO DEL ACTH Y LA CORTISONA \*

J. TANCA MARENGO.

Efectos en espóndilo, artritis y poliartritis crónica anquilosante.—Resultados en alergia cutánea necrotizante y en quemaduras muy extensas.—Contraindicaciones: ACTH y Cortisona en tuberculosis; reservas respecto a otras infecciones.

#### GENERALIDADES.

Las sustancias hormonales de este grupo poseen una actividad terapéutica inespecífica. Actúan indiferentemente modificando las alteraciones producidas en los parénquimas y en el tejido conjuntivo—en particular colágeno—por los elementos agresores. Sus efectos no específicos han suscitado ciertos comentarios que tienden a restarles valor e importancia a estos elementos terapéuticos, crítica que no tiene razón de ser, pues aunque la noción etiológica es la que debe primar en todo diagnóstico, no podemos sustraernos a interpretar y tratar de rectificar los daños causados en los órganos por los gérmenes, virus, ultravirus, etc., con ánimo de repararlos, con la aspiración de cumplir una terapéutica patogénica, valga mejor decir sindrómica y a veces simplemente sintomática, haciendo abstracción parcial del factor etiológico.

Las reacciones patológicas provocadas en los tejidos y la intervención del sistema hipófisis-adrenal en los fenómenos de protección y defensa han sido bien establecidos, aunque no todavía suficientemente estudiadas. SELYE y sus colaboradores engloban gran parte de estos fenómenos bajo la denominación común de *síndromes de adaptación*. KENDALL, HENCH, SLOCUMB y colaboradores<sup>1, 2</sup>, habían observado asimismo la influencia favorable que en las ar-

tritis crónicas marcaban la aparición del embarazo, de la ictericia y la anestesia quirúrgica, y considerando que estas circunstancias originaban cambios metabólicos muy importantes se aplicaron a reproducirlos artificialmente mediante la experimentación metódica de los esteroides corticales que desde 1934 venían comprobando KENDALL, REICHSTEIN, WINTERSTEINER, PFIFFNER y otros: C. JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores<sup>3</sup> se inclinan a interpretar estos hechos como *fenómenos de disreacción*, que se producen en los tejidos de las personas constitucionalmente predispuestos a responder de modo muy peculiar, siempre análogo, frente a estímulos de naturaleza diversa. Anotan la persistencia de estas respuestas, que se traducen obstinadamente por una sintomatología poco influenciada por los medicamentos habituales; señalan lo que han observado y mencionado con anterioridad respecto a la notable mejoría que se aprecia en casos aparentemente irreversibles, cuando se produce fiebre (espontánea o artificialmente), y a este propósito relatan sus satisfactorias experiencias terapéuticas conseguidas con la mostaza nitrogenada (H<sub>3</sub>N), debidas probablemente a la acción de las proteínas liberadas durante los fenómenos de linfolesis, y asimilan esta manera de actuar a las del ACTH y la Cortisona. Para comprender mejor cómo, en muchos casos, el factor etiológico queda subordinado, bajo el punto de vista terapéutico, a la disfunción creada en los órganos por los elementos patógenos, consideremos la manera tan diversa como debemos actuar frente a la tuberculosis pulmonar y a la tuberculosis suprarrenal, particularidades que también mencionan C. JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores. En el primer caso, primarán en nuestras directivas terapéuticas los recursos etiológicos y todo aquello que tienda a sostener las funciones respiratoria y circulatoria y a mejorarlas. En el segundo caso, sin perder de vista, desde luego, la necesidad de anular o atenuar hasta donde sea posible la acción del bacilo tuberculoso, valiéndonos para esto de los mismos agentes usa-

\* Comunicación a la Sociedad Médico-Quirúrgica del Guayas en la sesión de 7 de marzo de 1951.

dos en la tuberculosis pulmonar, concentraremos nuestros esfuerzos en evitar o mejorar la deficiencia funcional de las suprarrenales, que, de producirse, provocarán serios y profundos disturbios en la economía, cuyo resultado es muchas veces el *exitus letalis*. He aquí que una misma etiología demanda, sin embargo, actuaciones muy diversas. Lo mismo podemos decir respecto a los reumatismos infecciosos con su peligrosa localización endocardítica y la consiguiente inminencia de falla cardiovascular: unas veces guiará nuestra terapéutica la necesidad de impedir por medio de antibióticos, medicación específica o antialérgica, la propagación de la noxa patógena; en otros momentos la consideración etiológica quedará relegada a un segundo plano, por la necesidad urgente e impostergable de atender los fenómenos asistóticos. Y así podríamos menudear los ejemplos, pues como dice ARNOLD R. RICH: "La era de la etiología está siendo sobrepasada por la era de la patogenia, y la influencia de la predisposición constitucional naturalmente ha comenzado a ser escudriñada" <sup>4</sup>.

Los resultados terapéuticos, juzgados imparcialmente y con criterio analítico contribuyen, sin duda, a esclarecer muchos misterios patogénicos. La química, multiplicando con ahinco las investigaciones analíticas y sintéticas, no sólo ha producido el extraordinario progreso terapéutico que disfrutamos actualmente, sino permitido adentrarse en el conocimiento de muchas sustancias reputadas mercedamente desde antaño como "específicas", las unas, y "heroicas", las otras. Relacionando la uniforme eficiencia desarrollada, dentro de su radio de indicaciones, por estas sustancias, y la sorprendente fuerza terapéutica de la Cortisona y muchos otros esteroides corticales, en su campo de acción, es interesante anotar la analogía química que existe entre ellos: la morfina, la apomorfina, la digitoxina, la colchicina, la estrofantina, tienen una fórmula química que deriva del pentano-fenantreno, núcleo del que también derivan las hormonas suprarrenales.

Los resultados favorables, a veces verdaderamente dramáticos, que el ACTH y la Cortisona producen en el tratamiento de numerosas enfermedades, invitan a considerar lo que pueden tener de común muchas de esas entidades entre las que, hasta hace poco, no parecía existir ninguna relación nosológica. Quien hubiera pretendido insinuar un parentesco siquiera lejano entre las dermatomiositis, los reumatismos, la gota, el asma, el lupus diseminado, las uveitis e irido ciclitis (de etiología indeterminada), no se hubiera visto libre de críticas poco indulgentes. Pero apreciando la llamativa uniformidad de los resultados terapéuticos logrados por el ACTH y la Cortisona en estos estados patológicos aparentemente tan disímiles, se abandona esta actitud escéptica y se promueven interpretaciones más adecuadas a estos hechos comprobados. Sobresale entonces la parti-

cipación primordial del tejido mesenquimatoso, cualquiera que sea su variedad histológica en la patogenia de esas enfermedades, y lejos de parecer inadmisibles la presunta similitud, surge un criterio clínico más coordinador que, por una parte, reconoce que diversos factores etiológicos son capaces de originar síntomas idénticos, y admite, por otra, que la sintomatología es debida a las reacciones provocadas por la inflamación, la alergia, la hiperergia en esos tejidos cuya embriogenia mesenquimatosa es común. De este modo la patogenia clásicamente admitida para muchas enfermedades ha entrado en una era de revisión importante. Nuevas orientaciones se presentan al espíritu de los investigadores y observadores clínicos derivadas, en gran parte, de los interesantes aportes que a cada caso se descubren con el estudio de los fenómenos provocados por el ACTH y la Cortisona.

#### CASUÍSTICA.

No he deseado traer a consideración de ustedes casos de enfermedades que la experiencia cumplida en otras partes los demuestran como fácilmente modificables por esta terapia hormonal. Tampoco he querido utilizar las limitadas cantidades que de estos productos disponíamos, ensayándolos en afecciones que no han sido estudiadas todavía bajo el prisma de esta terapéutica. He elegido ciertamente dos casos de reumatismo, pero de larga evolución, y que han producido serias alteraciones anatómicas y profundos déficits funcionales. Además relataré lo observado en un caso de grave alergia cutánea y en dos quemaduras extensas producidas por explosión de gasolina.

1.º G. S., de treinta y seis años. Comenzó su enfermedad en 1931 por artralgia tibio tarsiana izquierda, muy dolorosa, con fiebre elevada. En los días subsiguientes la inflamación se propagó a las rodillas, hombros y articulaciones coxo femorales. Esta fase duró alrededor de tres meses. Desde entonces fué cediendo en intensidad, de manera muy lenta, y a los seis meses el enfermo pudo caminar, aunque con grandes molestias. En 1939 observó el paciente que la flexión del tronco era cada vez más dificultosa, lo que se acentuó progresivamente en tal forma que le obligó a mantenerse casi rígido. En los años siguientes sufrió repetidas reactivaciones de la artropatía de la cadera derecha con intenso dolor propagado al pliegue inguinal y parestias en el muslo del mismo lado. Hace dos años se inició una etapa febril, precediendo a otro episodio de poliartitis aguda, que afectó las articulaciones coxo-femorales izquierdas, las de la columna cervical, de los hombros y temporomaxilares. El paciente no podía casi moverse: mucho menos caminar. Una terapéutica seguida durante tres meses lo mejoró un tanto, pero la limitación del funcionalismo de las articulaciones fué mucho mayor que después del primer ataque. En enero de 1950 la enfermedad se agudizó nuevamente, y aunque tuvo poca fiebre, los sufrimientos se prolongaron durante casi todo el año, y en estas condiciones lo recibimos en el Servicio San Gabriel, del Hospital Luis Ver-naza.

Ni el pasado patológico familiar ni el personal no aportan datos etiológicos útiles para establecer la causa de la enfermedad actual. Los exámenes de sangre, orina

y heces, tampoco resultaron de valor informativo apreciable.

Resolvimos usar ACTH, realizando a menudo el control de los eosinófilos circulantes (fig. 1). De tiempo en tiempo hemos tomado electrocardiogramas sin encontrar modificaciones patológicas en los complejos. El examen químico de la sangre en ningún momento demostró cambios desfavorables en el nivel de la glucemia. En repetidos análisis de orina no se comprobó la presencia de sustancias anormales (fig. 1).

#### COMENTARIOS.

El paciente recibió en el curso de tres meses un total de 3.000 miligramos de Acthar, de Armour, con dos interrupciones: la primera, de veinte días, obligada porque no pudimos obtener el producto; la segunda, de quince días, en que empleamos Cortisona (1.000 miligramos), y al final de esto, durante cinco días, una terapéutica poco intensa con ACTH. El enfermo apreció mejoría en sus movimientos desde el cuarto día. A los diez o doce días pudo concu-

ra, 28 × 4; pero en los días de este tratamiento las reglas se han prolongado hasta ocho días.

La enfermedad comienza en 1943 con tumefacción y dolor en el hombro derecho, que se amenguó un tanto; pero, a poco, fué invadida la articulación del hombro izquierdo. Mejoraron los síntomas, dejando, sin embargo, leve anquilosis de ambas articulaciones. En el año 1944, nuevo despertar de la enfermedad, que se extendió a la articulación tibio tarsiana derecha, y seis meses después aparecieron localizaciones inflamatorias en ambas rodillas que mejoraron con medicación salicilada. En 1945 se agudizaron los síntomas en las articulaciones ya atacadas y se invadieron además ambos codos y muñecas. Alternando fases de mejoría con acentuación de las artropatías, la paciente salía de cada crisis con mayores dificultades para sus movimientos. En los primeros días de 1950 un brote intenso, generalizado a las grandes articulaciones, ocasionó una acentuación de la anquilosis en la rodilla izquierda con retracción de los tejidos periarticulares, que produjo una inmovilización fémoro-tibial en ángulo recto e imposibilitó la deambulación. Los antecedentes patológicos tienen cierta importancia. A los quince años sufrió tuberculosis pulmonar, según las imágenes radiográficas, aun cuando los exámenes de esputos fueron siempre negativos. Algún tiempo después, ya restablecida totalmente de la afección

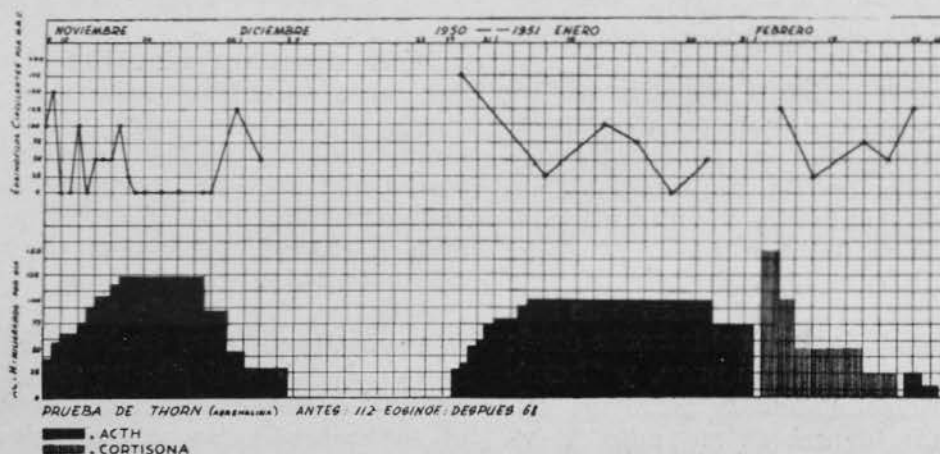


Fig. 1.

rrir a la capilla del establecimiento, y después de cinco semanas pudo salir a la calle, sin bastón, tres o cuatro veces por semana. Abandonó el hospital en estas condiciones.

Como efectos indeseables, debidos seguramente a la prolongación del tratamiento, observamos que la piel de la cara, cuello, brazos y antebrazos, se oscureció apreciablemente desde mediados del tratamiento, adquiriendo el tono de las personas expuestas al sol durante mucho tiempo; la piel, en el sitio de las articulaciones de los dedos de las manos, se engrosó y tomó aspecto escamoso con estrías muy oscuras, casi negras; se produjo considerable alopecia a cambio de un hirsutismo muy desarrollado; desde el principio del tratamiento acusó fuerte erotismo, que se atenuó un tanto en los últimos días de su hospitalización. La retención de sodio y agua en las dos primeras semanas marcó un aumento progresivo de cinco libras de peso, que se modificó restringiendo severamente la sal de la alimentación y administrando diariamente 1,50 a 2 gramos de acetato de potasio.

2.º B. R., de veinticinco años, soltera. Menarquia a los trece años, normal, y así ha continuado hasta aho-

ción torácica, sufrió otitis purulenta derecha, que en su primera infancia también la había padecido. Es de anotar que algunos empujes de sus artropatías fueron precedidos de reactivación de esta otitis media.

La enferma entró al hospital en camilla, y ayudada por brazos ajenos ocupó la cama número 38 de la Sala Santa Elena el 10 de noviembre de 1950. El examen físico mostraba una poliartrosis deformante con anquilosis parciales o totales de muchas articulaciones. Apenas podía flexionar la rodilla derecha. La izquierda, después de un tratamiento ortopédico que logró ponerla en extensión completa, se mantenía absolutamente inmóvil. En el aparato cardiovascular: soplo sistólico en la base más audible en el foco aórtico y propagado a la clavícula y base del cuello. El corazón no parecía ensanchado, y en la radiografía del tórax la medición del área cardíaca correspondía a los límites normales. La presión arterial era de 130/85. La imagen torácica permitía apreciar una zona pequeña de fibrosis en el apex del pulmón derecho (fig. 2).

#### COMENTARIOS.

La enferma recibió dos tratamientos de Acthar, de Armour, interrumpidos por veinte días de descanso. En el primero se le administró 1.000 miligramos en el lapso de veintiséis días, y en el segundo, 2.220 miligramos en cua-

renta días. El control de los eosinófilos mostró una respuesta muy satisfactoria: después de la primera interrupción del tratamiento la eosinofilia ascendió a 350 eosinófilos por mm., que volvió a modificarse favorablemente cuando se inició la administración de ACTH. No se observaron en esta enferma signos de virilización. Las reglas fueron más prolongadas (pero no profusas) de lo que eran habitualmente. Anotamos en los primeros días del tratamiento, cuando tal vez subimos inmoderadamente la dosis, aumento de la presión mínima, taquicardia y disnea: durante esos días la enferma retuvo sodio y agua. Al noveno día redujimos las dosis a la mitad y se estableció una rígida restricción de sal en la alimentación y se le administró un gramo diario de acetato de potasio. Los síntomas cardiovasculares no volvieron a manifestarse durante el resto del tratamiento.

Desde el principio observamos débil reacción

se atenuaron los síntomas administrándole sulfonas del tipo de Promacetin, Promizola y Diasona. Desgraciadamente, a las pocas semanas de esta medicación, si bien los síntomas urinarios mejoraron extraordinariamente, apareció una hipersensibilidad cutánea pocas veces observada por lo extensa, polimorfa y rebelde a los histamínicos más acreditados. El paciente, no obstante haber discontinuado las sulfa-drogas, se sumió en profundo estado de postración debido a las numerosas ulceraciones y escaras que cubrían gran parte de sus extremidades superiores e inferiores. Salió de esta grave condición al cabo de cuatro semanas de muchos sufrimientos. Después de un descanso prudencial se reanudó el tratamiento, que nuevamente produjo las reacciones cutáneas anotadas. Se utilizó Cortisona y Acthar, de Armour Laboratories, con resultados muy satisfactorios, pues no sólo mejoraron los síntomas ya establecidos, sino que la administración contemporánea de sulfodrogas fué perfectamente tolerada. Lamentablemente, la terapia hormonal no resultó inocua para las condiciones funcionales de sus riñones y tuvo que ser interrumpida por la aparición de náusea, fiebre, oliguria, albuminuria y edemas, y las manifestaciones de alergia cutánea volvieron a presentarse, aunque más circunscritas y con menor intensidad.

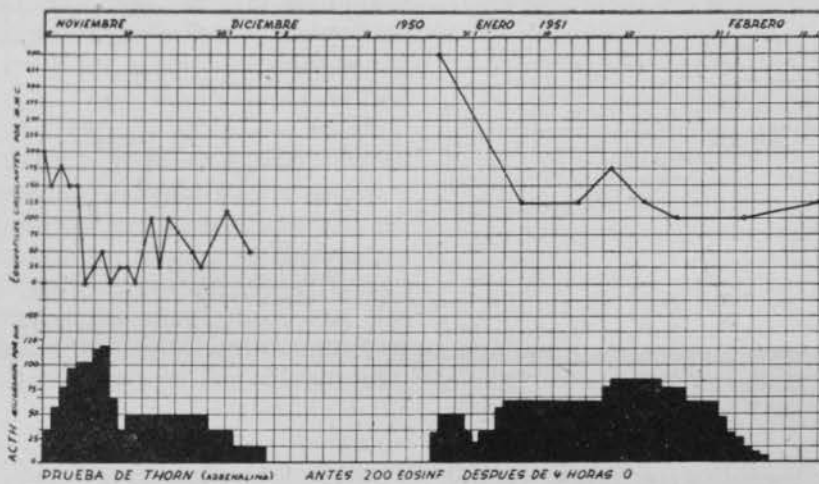


Fig. 2.

inflamatoria en casi todas las articulaciones, especialmente en la rodilla derecha; poco después pudimos ejercer, mediante movimientos pasivos, una ligera flexión en esta articulación, con sensación de craquidos. A pesar de que la flexión no llegó a establecerse de manera franca, la enferma pudo ponerse de pie a los doce días y caminar con bastante facilidad en los días sucesivos. En estas condiciones salió del hospital, y en su casa continuó recibiendo por vía oral 300 miligramos diarios de Enelona (5-delta-pregnenolona) durante tres semanas. El resultado de este caso puede calificarse de mediocre en lo que se refiere a la liberación de la anquilosis, pero satisfactorio en lo tocante a dolores que desaparecieron, siendo ésta la causa para que, no obstante la muy limitada flexión de su rodilla derecha, pueda hasta este momento continuar caminando sin ninguna ayuda.

3.º Menciono ahora el favorable, aunque poco duradero, efecto obtenido con Cortisona y Acthar en un caso que, de acuerdo a lo que se conoce actualmente, no constituye ciertamente una acertada indicación. Se trata de un hombre con tuberculosis renal bilateral atendido con poco éxito con estreptomycin y PAS. Sólo

4.º El 18 de febrero nos tocó atender a tres quemados por explosión de gasolina, y como disponíamos de 500 miligramos de Cortrophine por cortesía de los Laboratorios Organon, Oss., de Holanda, que agradecemos debidamente, los distribuimos entre dos de ellos: 250 miligramos para cada uno. El otro paciente no pudo aprovecharse de este recurso porque calculamos que, empleando cantidades muy reducidas, podrían no haberse beneficiado suficientemente ninguno de los tres. Involuntariamente, pues, dispusimos de un testigo.

Los tres casos fueron lesionados por el mismo accidente y presentaban todos ellos quemaduras de segundo y tercer grado, que abarcaban aproximadamente un 70 por 100 de la superficie total del cuerpo, pues comprometían la cara, cuello, espalda, pared anterior del tórax y abdomen, los dos miembros superiores y pequeñas y dispersas áreas en los miembros inferiores.

Fueron atendidos inmediatamente por nuestro Servicio de emergencia de la Clínica Julián Coronel y la curación fué dirigida por el cirujano Dr. EDUARDO ORTEGA. El tiempo transcurrido desde la quemadura hasta la primera atención fué tan corto, que prácticamente uno de

los pacientes llegó a la Clínica con sus ropas todavía en llamas.

Bajo anestesia general se limpiaron minuciosamente las zonas quemadas y se atendieron las condiciones de shock grave con plasma, soluciones de electrolitos, coramina, etc. Se les instituyó contemporáneamente un tratamiento antibiótico con penicilina y estreptomycin, al que se agregó después cloromicetina.

Desde el primer momento se estableció una curva febril elevada e intensa exudación plasmática en las regiones quemadas, tan copiosa, que había que cambiarles las ropas de cama cinco o seis veces cada veinticuatro horas y procurar mantener un balance electrolítico y

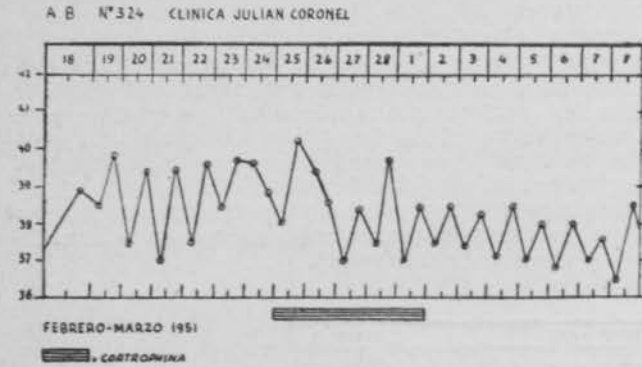


Fig. 3.

plasmático correctos mediante reiteradas venoclisis de plasma y soluciones salinas y dextrosadas. Uno de los pacientes, V. Ch. (feb. 23), hizo melenas de moderada intensidad por tres días consecutivos, y los tres enfermos presentaron alteraciones psíquicas por grave shock emocional.

El 25 de febrero (a los siete días) se inició la administración de Cortrophina Organon a los enfermos A. B. y V. Ch., produciéndose de inmediato una disminución considerable de la exudación plasmática, notable mejoría de la curva térmica, marcado alivio de los dolores que se habían modificado muy poco con los analgésicos comunes y las venoclisis de suero procaínizado. Las alteraciones psíquicas del shock emocional se atenuaron grandemente, y además, digno de subrayarse, se produjo una aceleración notable del proceso de epitelización sin el inconveniente, tan frecuentemente observado en otros casos, en que se originan exuberantes e inconvenientes proliferaciones del tejido de granulación (figuras 3 y 4).

V. Ch. y A. B. presentan actualmente (marzo 14) totalmente cicatrizadas las quemaduras del cuerpo y cara, a excepción de las quemaduras de las orejas que, por haber comprometido los cartilagos, continuarán su proceso de reparación hasta la eliminación de los fragmentos esfacelados por la quemadura y la infección asociada.

En el quemado que no pudo recibir Cortrophine, la restauración de la piel fué muy lenta, y a menudo sufrió escoriaciones y flictenas que lo mortificaron mucho y retardaron considerablemente la cicatrización definitiva de las lesiones.

Quando se estudia la manera de actuar de estas sustancias y se la relaciona con la probable patogenia de las enfermedades cuya evolución modifican favorablemente, se echa de ver el efecto selectivo que esta terapia ejerce sobre el tejido conjuntivo en general y sobre el sector colágeno en especial, que con toda verosimilitud parece efectuarse merced al estímulo endocrínico creado por estas hormonas exógenas. Para interpretar estos fenómenos recordemos la par-

ticipación predominante, podríamos decir exclusiva, del conjunto hipotálamo-hipófisis-adrenal en los complejos mecanismos de la fisiología normal y de la patología funcional. El hipotálamo es indudablemente el maestro rector de este trípode. De su correcto funcionamiento dependen la armonía de los procesos metabólicos, de la actividad vegetativa y la capacidad defensiva que puede desarrollar el organismo frente a los estímulos, agresiones o tensiones (stress). Pero la unidad de este bloque no presupone ineludiblemente una simple subordinación de los sectores hipófisis y adrenal a los núcleos del hipotálamo. Esta jerarquía puede ser considerada, hasta cierto punto, como circunstancial y a veces, quizá, traslaticia, pues en realidad para que los fenómenos vitales marchen con la regularidad de un automatismo provechoso, renovado continuamente, debe existir algo más que una sencilla cuestión de jerarquía. En efecto, se advierte una equilibrada interdependencia funcional de los tres sectores cuyo intercambio de estímulos y relaciones hormonales propenden a asegurar el ritmo vital en sus múltiples aspectos.

El hipotálamo, atento a los continuados requerimientos de los órganos, parece actuar como ejecutor de las demandas emanadas de determinados sectores glandulares que, al verse apremiados, solicitan a quien puede proporcionárselos (el hipotálamo) los elementos que exalten sus respectivas funciones, y así se realiza una excitación del hipotálamo sobre la hipófisis que resulta en una producción acrecentada de

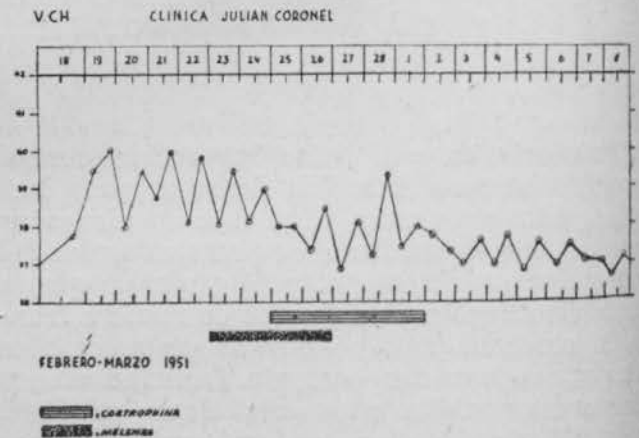


Fig. 4.

ACTH y otras hormonas. Pero la respuesta del hipotálamo a las demandas de la suprarrenal se manifestarán muy pocas o ineficaces si la hipófisis no está en condiciones de actuar.

Las figuras 5, 6 y 7, tomadas por cortesía del autor y los editores del trabajo del doctor JOHN R. MOTE<sup>6</sup>, sugieren interesantes especulaciones acerca de lo que debe existir en estas interrelaciones orgánicas. La figura 1 permite además comprender que si la denominada prueba de Thorn es lograda con más seguridad empleando ACTH, se la obtiene también con aprovechables resultados utilizando la epinefrina:

en efecto, obsérvese que de la *médula suprarrenal* también parten estímulos al hipotálamo que provocarán reacciones de la hipófisis con las consiguientes descargas de ACTH endógeno. Pero estas respuestas sólo se producen cuando el hipotálamo está intacto, según lo han comprobado LONG y sus colaboradores<sup>7</sup>. DAVID HUME<sup>8</sup> ha demostrado también que el hipotálamo debe estar en condiciones satisfactorias para responder a las exigencias fisiopatológicas, y así mismo demostró experimentalmente en perros que la capacidad de la hipófisis para producir ACTH está en relación con el grado de integridad de las conexiones nerviosas entre el área amagada y el cerebro. Por otra parte, se conoce muy bien que la hipofisectomía en las ratas produce una atrofia progresiva de sus cápsulas suprarrenales con el consiguiente menoscabo de sus funciones. Pero si a esas ratas

tomatología atribuible a hiperfunción cortical (síndrome de Cushing, virilismo, hirsutismo, masculinización), y en otros los síntomas de disfunción anterohipofisaria (perturbaciones del metabolismo, obesidad, trastornos visuales, pereza física y mental). Se podría suponer que en determinadas condiciones se altera la coordi-

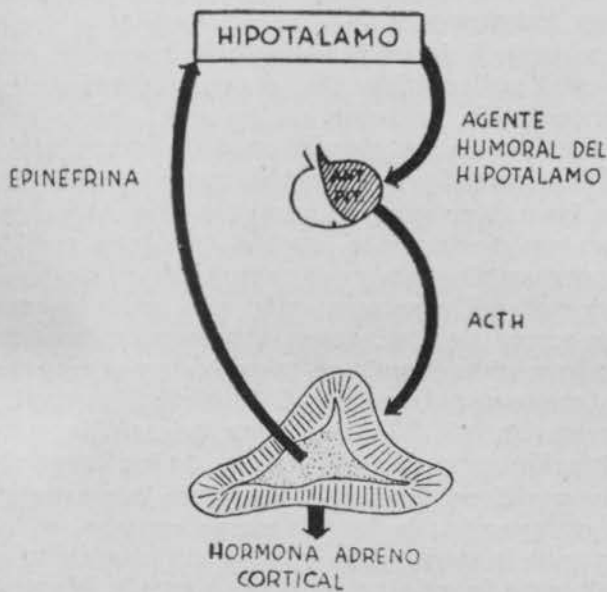


Fig. 5.

se les inyecta dosis adecuadas de ACTH se restablece el volumen de las glándulas, que recuperan al mismo tiempo su eficiencia funcional. Esta recuperación integral expresaría la notable capacidad de reserva del tejido de las adrenales, que a pesar de su aparente fragilidad y fácil desintegración observada en el cadáver, puede conservar una vitalidad apagada al mínimo, pero no extinguida, lista a reactivarse frente a ese estímulo específico; circunstancias que se acentúan cuando, rebasadas ya las necesidades fisiológicas, no se realiza la moderación que normalmente ocurre en la producción de ACTH, gracias a la acción inhibitoria que debe partir de la suprarrenal, toda vez que esta glándula se encuentra ya cabalmente estimulada; y aparecen entonces los denominados signos de sobreestimulación (hipercorticalismo), según se los observa también cuando se prolonga inmoderadamente el uso terapéutico del ACTH.

Estudiando la patología hipofisaria se advierte en unos casos el predominio de la sin-

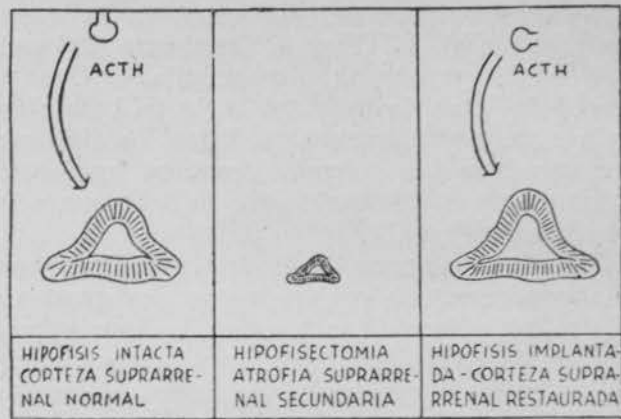


Fig. 6.

nación y medida que normalmente regulan las funciones de los tres elementos del bloque hipotálamo-hipofisario-adrenal y se producen condiciones secretorias anárquicas con exuberante preponderancia de las funciones específicas de algunos de los componentes del conjunto que, libres del mecanismo regulador que les imponen las correlaciones humorales y también las sinergias funcionales, se definen en situaciones al margen de los límites fisiológicos admisibles. Estas consideraciones parecen concordar con lo que se ha venido anotando y estableciendo como función genuina de este bloque, cuya armoniosa

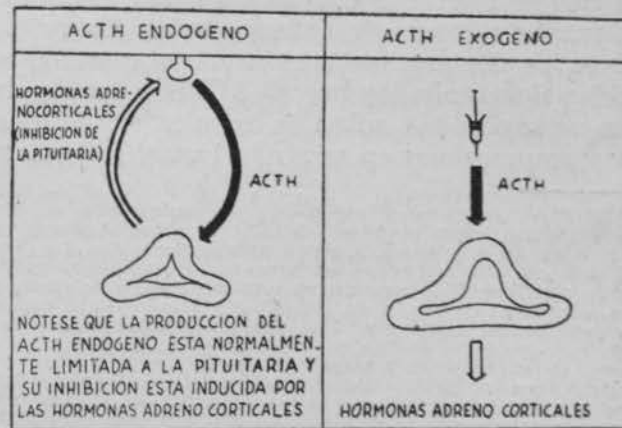


Fig. 7.

actividad mantiene el equilibrio fisiológico, pero cuya desarmonía conduce a situaciones patológicas no siempre reversibles.

\* \* \*

Ya mencionamos que muchas drogas con fórmula química derivada del pentanofenantreno, núcleo común de los corticosteroides, poseen una potencia terapéutica elevada y uniforme

comparable a la del ACTH y muchos esteroides corticales. Anotemos ahora los efectos interesantes que se comprueban con otras sustancias—sin analogía química con las sustancias en estudio—de alta calidad terapéutica dentro de su esfera, susceptibles también de provocar con facilidad fenómenos tóxicos muy graves, y que ejercen una acción curativa muy singular sobre algunas afecciones del colágeno, de la misma manera que el ACTH y la Cortisona. Tal es el caso de las mostazas nitrogenadas<sup>9</sup>. Una variedad de éstas, la mostaza-N, la tri-beta-cloro-etylamina, no solamente modifica los síntomas, sino produce los mismos cambios humorales, inmunológicos y sexuales que la hormona adrenocorticotrófica (1).

Las observaciones de C. JIMÉNEZ DÍAZ y sus colaboradores<sup>8, 10</sup>, realizadas en dos grupos de seis y 12 enfermos, advierten la aparición de leucopenia, linfocitosis, eosinopenia, disminución de las mitosis cutáneas, virilismo, hirsutismo, erotismo, aumento de la eliminación por la orina de 17-cetosteroides y de potasio, retención de cloruro de sodio y de agua. Junto a estos fenómenos de intensificación metabólica se observan los mismos hechos favorables que se aprecian constantemente con el empleo de los corticoides. En los enfermos de JIMÉNEZ DÍAZ, la desaparición del estado del mal asmático y la mejoría rotunda de las artropatías alcanzada con la mostaza en nada desmerecen a lo que se logra con el empleo de la terapia que estamos estudiando.

Del estudio comparativo de los fenómenos observados con las mostazas y los corticosteroides, pueden inducirse algunas deducciones sujetas a revisión y perfeccionamiento a medida que se continúe empleando estas sustancias en mayor número de enfermedades. En primer lugar, se destaca las acciones bastante comparables desarrolladas por el ACTH y las mostazas nitrogenadas sobre la patología del tejido mesenquimatoso; en segundo lugar, la analogía

(1) "Las mostazas nitrogenadas son compuestos análogos de nitrógeno, cloro y etilos (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl), que toman dos o tres valencias del nitrógeno, aunque comúnmente dos. La tercera valencia del nitrógeno es tomado en este caso por un grupo alcalino. Esto suministra una larga serie de compuestos diferentes en grado de actividad y por lo tanto capaces de adaptación biológica. Las mostazas nitrogenadas son ocasionalmente vesiculantes; pero su principal interés descansa en sus efectos generales, especialmente por su toxicidad sobre los tejidos linfocitos, sugiriendo la posibilidad de tratamiento de las lesiones leucémicas. Los efectos sobre las células semejan a los producidos por los rayos X. El diclorodietilsulfido produce la misma acción, pero las mostazas nitrogenadas son más adaptables a los usos terapéuticos (GILMAN, 1946; GILMAN y PHILIPS, 1946). En el momento presente, la aplicación terapéutica de las mostazas nitrogenadas parece estar limitada a las neoplasias rápidamente crecientes y ampliamente diseminadas, aunque la mejoría que produce es sólo temporal. (C. P. RHOADS, 1946)."

"Los efectos sistemáticos, obtenibles mejor por la inyección intravenosa de dosis subletales de mostaza nitrogenada, atacan especialmente los órganos hematopoyéticos. Los tejidos linfocitos del cuerpo se fragmentan y atrofian. La médula ósea disminuye la producción de células, desapareciendo la actividad mitótica y originando aplasia. Hay una marcada disminución de la producción de linfocitos, granulocitos y trombocitos y una moderada disminución de trombocitos. Estos efectos están en relación directa con las dosis. El epitelio gastrointestinal está también marcadamente afectado, con vacuolización, hinchazón nuclear, descamación y hemorragia"<sup>11</sup>.

de los resultados clínicos favorables (mejoría de los síntomas o curación) y los efectos endocrinos y metabólicos intensos observados con estas terapéuticas tan activas; en tercer lugar, y uniendo los enunciados anteriores, la interesante modificación que se está operando en los conceptos patogénicos clásicos, que no sólo se la divisa, sino que se la advierte con caracteres bien definidos.

Pero avanzando con aparente lógica en estas interpretaciones, nos vemos inopinadamente ante hechos que no concuerdan con lo presumido. Efectivamente, si al tejido conectivo le corresponde cumplir gran parte de los fenómenos defensivos era de suponer, y así se lo esperaba, que el ACTH y la Cortisona debían manifestarse como agentes terapéuticos espléndidos en el curso de las infecciones. Por desgracia, las cosas ocurren de una manera no prevista, y en lo que va de observado los éxitos se presentan muy exiguos y más bien los resultados inciertos, perjudiciales y peligrosos aparecen como hechos indiscutibles que exigen un mejor conocimiento de la intervención que tienen estas hormonas en los mecanismos de inmunización. Había llamado la atención que si en el curso de las infecciones se administraba ACTH mejoraban ciertamente muchos síntomas, pero los gérmenes no siempre desaparecían ni de los tejidos ni de la sangre; más aún, comenzaron a conocerse de frecuentes abscesos en los sitios de inyección cuando se trataba de pacientes con infecciones activas (Prof. RENÉ S. MACH y Profesor COSTE). Muchos observadores llaman la atención sobre la persistencia de los hemocultivos positivos, lo mismo que sobre la reaparición y agravación de los síntomas cuando se interrumpe la medicación y hasta sin interrumpirla, tal como la relatan el Prof. RENÉ S. MACH, de París; DUBOIS-FERRIERE, de Ginebra, y algunos autores anglosajones como STAIN y MOLOMUT<sup>12</sup>.

Pero lo más grave es que, empleando las hormonas corticales para mejorar síntomas residuales, se tuvo la sorpresa de ver reactivarse ciertas infecciones que parecían extinguidas. Debemos conocer las inesperadas respuestas anotadas en los casos de la tuberculosis general, subrayando los fracasos observados en la pulmonar. Se ha visto presentarse meningitis tuberculosas en antiguos bacilares a quienes se les administró ACTH para remediar otras enfermedades (RENÉ S. MACH y BLUM<sup>12</sup>). Tan arriesgado resulta el empleo de estas hormonas en los organismos con tuberculosis activa y aun estacionada, que la National Tuberculosis Association<sup>13</sup> ha considerado urgente advertir acerca de estas peligrosas eventualidades y ha llamado formalmente la atención sobre este punto, exigiendo el cuidado más meticuloso en la investigación de la tuberculosis en todo individuo a quien se piensa someter al tratamiento córtico adrenal.

No se puede emitir todavía un juicio definitivo.

vo sobre esta paradójica manera de actuar que se viene observando. Se podría quizá aventurar la sugestión, basada en hechos de fisiopatología, en el sentido de no exigir al tejido funciones ajenas a su legítimo papel, que es el de reparar los disturbios ocasionados por las infecciones y aportar elementos de restauración a los órganos lesionados. Como dice PH. HENCH<sup>14</sup>, no vamos a pretender apagar el incendio sino a aportar madera y hachas para reconstruir el edificio. En este sentido el ACTH y la Cortisona no pueden ser mirados sino como elementos que colaboran a la recuperación de la economía y a la reactivación de sus funciones perturbadas. Y si en el curso de ciertas infecciones se necesita utilizarlos, debería hacérselo conjuntamente con la medicación anti-infecciosa correspondiente, como ya lo están aplicando no pocos experimentadores.

## RESUMEN.

De lo expuesto resaltan hechos favorables y desfavorables de marcada intensidad. Se comprueban resultados positivos y negativos de extraordinaria potencia con el empleo de ACTH y Cortisona. Manteniéndonos muy cautelosos con el empleo de esta terapia, no deben desanimarnos los efectos destructores y dañinos que puedan causar estas sustancias. Debemos esperar con confianza que, de su más cabal conocimiento, se establezcan tácticas que amenguen los resultados malos y permitan el predominio de los buenos. Conservando las razonables proporciones, podríamos comparar los efectos indeseables que producen estas hormonas con la tremenda acción destructora de la energía atómica, a la que sin embargo nadie osaría restarle el inmenso valor de utilización positiva que ofrece.

## BIBLIOGRAFIA

1. HENCH, PHILIP, S., KENDALL, Ed. C., et al.—Proc. Mayo Clinic, 24, 8, 1949.
2. HENCH, PHILIP, S., SLOCUMB, CHARLES, S., et al.—Proc. Mayo Clinic, 24, 11, 1949.
3. JIMÉNEZ DÍAZ, C., MERCHANT, A., y col.—Rev. Clín. Esp. 38, 261, 1950.
4. Patogenia de la Tuberculosis. Ed. "Alfa". Buenos Aires, 1946.
5. TANCA MARENGO, J.—Gaceta Médica, 6, 1, 1951.
6. MOTE, JOHN R.—The Armour Laborat., January 1951.
7. LONG, C. N. H., y FRY, E. G.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 59, 67, 1945.
8. HUME, DAVID.—Proc. of the first Clinical ACTH Conference. The Blakiston Co., 1950.
9. PAREJA CORONEL, A.—Gaceta Médica. Guayaquil-Ecuador, 6, 2, 1951.
10. JIMÉNEZ DÍAZ, C., PERIANES, J., y cols.—Rev. Clín. Esp., 38, 122, 1950.
11. TORALD SOLLMANN. — Manual of Pharmacology and its applications to Therapeutics and Toxicology. Edit. W. B. Saunders Company, 7.ª edición, 1948.
12. Instantanés Médicaux, núm. 13, dic. 1950.
13. Bull. National Tuberculosis Ass., Jan. 1951.
14. HENCH, PH. S., SPRAGUE RANDALL, G., et al.—Proc. Mayo Clinic, 25, 17, 1950.

## SUMMARY

The favourable and unfavourable effects of treatment with ACTH and cortisone are analysed. Three cases are reported. The conclusion

to be drawn is that such therapeutic is extremely effective and remarkably powerful. All precautions should, however, be taken, since it may give rise to harmful effects.

## ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die günstigen und nachteiligen Wirkungen der ACTH-und-Cortisonbehandlung und bringt drei selbst beobachtete Fälle. Man kommt zu dem Schluss, dass es sich um eine sehr wirksame und äusserst potente Therapie handelt, die jedoch der schädlichen Wirkungen wegen mit Vorsicht gehandhabt werden muss.

## RÉSUMÉ

On étudie les effets favorables et défavorables du traitement avec ACTH et cortisone en présentant trois cas personnels. On arrive à la conclusion qu'il s'agit d'une thérapeutique très efficace et d'extraordinaire puissance, mais qui doit être utilisée avec précaution par les effets nuisibles qu'elle peut produire.

## TRATAMIENTO DEL REUMATISMO POR EL PIRAMIDON-PIRAZOLIDINA PARENTERAL (IRGAPIRINA)

E. ROMERO.

Profesor Adjunto.

Clínica Médica Universitaria. Director: Prof. M. SEBASTIÁN. Valladolid.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Departamento de Fisiología. Director: Prof. E. ROMO.

Con el progreso de la medicina actual se van resolviendo problemas clínicos terapéuticos de trascendental interés, y a la cabeza de ellos surge en la época actual el tratamiento del reumatismo. Si interés posee el tratamiento de enfermedades tan graves como el cáncer o la tuberculosis, no lo es menos por su gran morbilidad e incapacidad el tratamiento del reumatismo. En España, precisamente es una de las enfermedades más frecuentes y también como en todos los sitios, de las más rebeldes; si la Cortisona (a la que hemos dedicado un anterior trabajo) o ACTH ha abierto nuevos horizontes a su terapéutica y patogenia, no es menos cierto que hasta ahora los resultados definitivos, o por su elevado coste, sean poco halagüeños. Los resultados, todavía iniciales, por las mostazas nitrogenadas, que en nuestra patria ha descubierto y utilizado con éxito JIMÉNEZ DÍAZ, son todavía muy precoces para obtener deducciones definitivas y además la terapéutica no va exenta de ciertos peligros. Por ello, nos pareció de gran interés el estudio del preparado suizo Irgapirina