

ACTH y Cortisonas en el Tratamiento de la Tuberculosis *

Dr. L. M. Manzanilla

Estamos asistiendo al comienzo de una segunda etapa en el uso de ACTH y cortisonas en las enfermedades infecciosas y en especial de la tuberculosis. De una época en la cual esta enfermedad era la primera de las contraindicaciones, hemos pasado a la actual, en que dichas hormonas se han convertido en ayudas valiosas cuando se combina su empleo con las drogas antimicrobianas. Desde 1951 se vienen haciendo investigaciones en este campo. En ese año Le Maistre, experimentalmente, encuentra menos efectos deletéreos con ACTH que con cortisona, hallazgos comprobados en 1953 por Bacos y Smith de la Universidad de Duke; estos investigadores obtuvieron buenos resultados con la asociación de ACTH y estreptomycin en el tratamiento de conejos sensibilizados a la tuberculina.

En ese mismo año, Kinsell y colaboradores aceptan también, aunque tímidamente, la posibilidad de usar las hormonas esteroides y ACTH en determinados casos de tuberculosis. Casi en seguida aparece la primera publicación de casos clínicos, hecha por Shane y Riley, de Sidney, quienes obtienen éxito con ACTH y antimicrobianos en el tratamiento de meningitis tuberculosas. También Kulkeley obtiene buenos resultados en meningitis tratadas con ACTH e isoniácida.

En marzo de 1954 aparecen nuevos trabajos experimentales de Morgan y col. y de Wanzer y col. y observaciones clínicas de Wanzer y col., quienes observaron casos de tuberculosis pulmo-

* Mesa Redonda en el Hospital de Santa Clara, el 4 de abril de 1957.

nar de muy buena evolución en los que asociaron ACTH para tratar la sensibilización a las drogas.

Pero el trabajo más completo nos ha parecido ser el de Even y colaboradores (París, 1955), quienes usaron estas combinaciones de medicamentos en 160 casos de tuberculosis, de los cuales 104 eran pulmonares. Usaron de preferencia el ACTH a dosis pequeñas y en series interrumpidas de 3 semanas; obtuvieron mejor éxito en casos agudos y evolutivos.

Obviamente, el uso de dosis fisiológicas de cortisona da buenos resultados en el tratamiento de pacientes tuberculosos que al mismo tiempo son addisonianos, como los publicados por Browne y col., de la Universidad de Mc Gill.

Los autores franceses han sido los más entusiastas en el uso de ACTH y corticoides suprarrenales en tuberculosis. Recordamos aquí que el profesor Marquezy, quien visitara a Bogotá el año pasado, planteó la cuestión del uso aislado de estas hormonas en la tuberculosis. La escuela americana, por el contrario, ha sido muy cautelosa y sus observaciones no han salido, prácticamente, del campo experimental. Pero el hecho concreto es que, de los trabajos aparecidos hasta la fecha pueden sacarse conclusiones muy halagüeñas.

En todo caso, no está de más que recordemos aquí ciertos datos fisiológicos en relación con las hormonas que nos ocupan y repasemos brevemente sus acciones benéficas y sus efectos indeseables. Este es, fundamentalmente, el objeto de esta mesa redonda.

Esteroides cortico-suprarrenales. — Las hormonas de la corteza suprarrenal, que poseen el núcleo del ciclopentanofenantreno, derivado del colesterol, han sido clasificadas por Selye, con criterio funcional, en 3 grupos: mineralo-corticoides, gluco-corticoides y andrógenos.

Mineralo-corticoides, de acción sobre los electrolitos intra y extracelulares. Producen retención de sodio, cloruros, aumentan la excreción de potasio y el volumen de líquido extracelular y plasmático; pertenecen a este grupo la Desoxicorticosterona y la Aldosterona.

Glucocorticoides, que actúan sobre el metabolismo intermedio. Es el grupo que más nos interesa en este momento y cuyas acciones detallaremos enseguida.

Andrógenos, con función esencialmente anabólica y masculinizante; producen retención de nitrógeno, fósforo, potasio, sodio y cloruros.

Es muy difícil el estudio histoquímico de la corteza suprarrenal para precisar el sitio exacto de producción de cada una de sus hormonas; su excreción es casi instantánea, sin almacenamiento alguno, lo que impide esa localización en el propio tejido glandular. Sin embargo, por experiencias indirectas, observando los efectos de inyecciones de ACTH y cortisona, parece que los mineralocorticoides son producidos por la capa glomerular, los glucocorticoides por la fasciculada y reticular y los andrógenos por la zona X cuando existe o en su defecto por la parte profunda de la reticular.

Control de la función cortical. — La corteza suprarrenal es mantenida en su trofismo y en su función por la hormona adrenocorticotrófica del lóbulo anterior de la hipófisis, hormona que estimula, esencialmente, las capas fasciculada y reticular en su producción de glucocorticoides. Precisamente, la utilización terapéutica de ACTH está basada en la producción de estos esteroides suprarrenales.

Además de recibir la influencia del ACTH que se produce de manera permanente por la hipófisis, la corteza suprarrenal puede ser estimulada por determinadas situaciones (llamadas estresantes o de agobio) que aumentan las necesidades metabólicas del organismo y que en fin de cuentas lo que producen es un aumento en la secreción de ACTH: calor, frío, traumas, quemaduras, anestesia, drogas e infección. Estas situaciones aumentan la utilización periférica de los esteroides corticales y estimulan algunos núcleos hipotalámicos. Son también las que desencadenan la reacción de alarma del Síndrome General de Adaptación.

Acciones fisiológicas de los glucocorticoides. — La estructura química guarda estrecha relación con la función. En este grupo, a más de las cetonas en los carbonos 3 y 20 y del doble enlace

entre 4 y 5, poseen todos un átomo de oxígeno en el 11 y un oxhidrilo en el 17. Son poco activos la Corticosterona (compuesto B), la 11-dehidro-corticosterona (compuesto A) y la 11 desoxi-17 hidroxycorticosterona (compuesto S). Los verdaderamente activos son la Cortisona (compuesto E) y la hidrocortisona (compuesto F), considerada como la verdadera hormona gluco-corticoide de la corteza suprarrenal. Además, los derivados de estos dos esteroides, la metacortandracina y la metacortandralona, que se obtienen por la adición de un doble enlace entre los carbonos 1 y 2. No se ha difundido mucho el uso de los derivados halogenados de la hidrocortisona, a pesar de su mayor actividad gluco-corticoide; la más conocida es la 9-a-fluorohidrocortisona.

a) Sobre metabolismo de los hidratos de carbono. Aumentan el depósito de glucógeno en el hígado; producen hiperglicemia y glucosuria por aumento de la neoglucogénesis a partir de proteínas degradadas.

Se disminuye la utilización tisular del azúcar por una acción inhibidora de la hexoquinasa o por aumento en la producción de glucagón. Se cree que como consecuencia de lo anterior, disminuye el ritmo vital de las células y en especial su función reproductora. A este retardo en los procesos de la mitosis se debería, al menos en parte, la eosinopenia y la disminución de los linfocitos.

b) Sobre metabolismo de las proteínas. Bajo la acción de los gluco-corticoides aumenta la destrucción de las proteínas tisulares, con balance nitrogenado negativo y excreción de ácido úrico y de creatinina. Como consecuencia, se puede llegar hasta el desgaste muscular, adelgazamiento de la piel y de las paredes vasculares y atrofia de los elementos del tejido conjuntivo. Aparte de estos efectos catabólicos, existen otros anti-anabólicos, pues los gluco-corticoides impiden también la síntesis de proteínas a partir de los amino-ácidos. La acción de los esteroides sobre proteínas son los que explican sus efectos anti-inflamatorios y anti-alérgicos, pues se reducen al mínimo los cambios conjuntivos de la inflamación.

c) Sobre electrolitos, los efectos son muy moderados; aproximadamente 1/50 de los de la desoxicorticosterona y 1/1000 de los de la aldosterona.

d) Impiden la acción de la hialuronidasa, razón por la cual disminuyen la permeabilidad de las serosas y evitan la desecación intra-articular. En aparato digestivo, aumentan el pepsinógeno y disminuyen la lisozima fecal de la colitis ulcerosa. Producen hiperplasia del timo y del tejido linfoide en general. Dan eosinopenia por destrucción periférica de los eosinófilos o por la inhibición general de las mitosis, ya comentada. En riñón, aumentan la reabsorción de sodio y la velocidad de filtración glomerular. Aumentan la sudoración y la temperatura cutánea. En esqueleto, dan osteoporosis, fundamentalmente por su acción inhibidora sobre matriz proteica.

En cuanto a su acción sobre glándulas endocrinas, es inhibidora en corteza suprarrenal y en la secreción de ACTH por el lóbulo anterior de la hipófisis. Como alteraciones gonadales, citaremos los fenómenos de virilización y los trastornos menstruales que se pueden observar en los tratamientos prolongados con esteroides.

Sobre sistema nervioso tienen una acción estimulante, mejorando el apetito y produciendo euforia. Sin embargo, se han citado casos de trastornos mentales graves que aparecieron en personas predispuestas.

Efectos colaterales. — Estos efectos pueden observarse después de usar dosis altas o prolongadas de esteroides o de ACTH y son más frecuentes en los adolescentes y en las mujeres postmenopáusicas.

Comentaremos en primer lugar lo que ocurre en los procesos infecciosos. Por su acción catabólica y anti-anabólica proteica, disminuyen o hacen desaparecer las barreras defensivas a cargo del tejido conjuntivo; son muy conocidos los casos de diseminación tuberculosa, por ejemplo, que ocurrían por la ausencia de las reacciones conjuntivas perifocales. Pero es precisamente esta acción anti-defensiva la que se está aprovechando ahora en el tratamiento de la tuberculosis: el ACTH y los esteroides suprarrenales permiten que las drogas antimicrobianas circulen libremente y alcancen los bacilos en el mismo sitio de la lesión.

También son aprovechables en tuberculosis los efectos mentales favorables, el aumento del apetito y el consiguiente engorde de los pacientes, además de la acción antitóxica general.

Como efectos indeseables que pueden observarse en tratamientos prolongados citaremos:

La acción hiperglicemiante, que nos obliga a ser cautos en el empleo de los gluco-corticoides en diabetes de cierta intensidad;

La virilización discreta, manifestada por irregularidades menstruales, acné e hirsutismo;

La osteoporosis, por la acción deletérea sobre metabolismo proteico, lo que obliga al uso profiláctico de andrógenos, de acción anabólica;

La acción determinante o agravante de úlceras pépticas y

La posibilidad de retención de sodio con edema y pérdidas de potasio, por la débil acción que sobre electrolitos tienen los gluco-corticoides.

COMENTARIOS FINALES Y CONCLUSIONES

Como auxiliares en el tratamiento de la tuberculosis, el ACTH y los gluco-corticoides tienen los efectos siguientes:

1º—Potencian la acción de los antimicrobianos.

2º—Disminuyen o impiden la formación de barreras tisulares a los antimicrobianos; es muy probable que la capa granulomatosa y la reacción perifocal inespecífica, que en esta era quimioterápica se han hecho muy delgadas, desaparezcan bajo la influencia de las hormonas por efectos antifibroblástico y las drogas anti-tuberculosas puedan actuar directamente sobre el germen.

3º—Disminuyen o impiden la formación de secuelas indeseables en el parénquima pulmonar: fibrosis, enfisema y aneurismas, acción obtenida en parte por la quimioterapia.

4º—Mejoran el estado general porque combaten la toxemia, dan euforia y aumentan el apetito.