LA CORTISONA Y LA "ACTH" EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS *

W. C. SPAIN

Post-Graduate Medical School, New York University
Bellevue Medical Center

(Recibido para su publicación el 27 de Febrero de 1951).

Los recientes adelantos alcanzados con el empleo de la ACTH y la CORTISONA han estimulado un interés y entusiasmo pocas veces igualado desde la introducción de la Penicilina y otros agentes antibióticos. Dichas hormonas no sólo tienen gran importancia para los investigadores en el campo de las disfunciones endocrinas y enfermedades metabólicas, sino que han demostrado tener importancia práctica en el estudio de los estados de hipersensibilidad, tanto en seres humanos como en animales.

Durante años se han hecho numerosas e inconexas observaciones sobre las manifestaciones de los pacientes alérgicos, las que, a la luz de los últimos descubrimientos sobre influencias hormonales, adquieren nuevo significado al encuadrar dentro de un diseño lógico.

Desde hace tiempo sabemos que estímulos compulsivos ambientales ("environmental stresses"), emociones bruscas como el odio y el miedo, detienen temporalmente los síntomas alérgicos, mientras que ataques de asma bronquial, coriza y cefalea alérgicas, disminuyen durante períodos de inanición total o parcial, como lo atestiguan prisioneros de guerra y pacientes asmáticos sometidos a dietas muy limitadas.

El calor, particularmente en la forma de piroterapia, disminuye los

* Debido a la cortesía del Profesor W. C. Spain y por gentileza del Dr. E. ssinower, nos ha sido posible obtener para la *Revista de Medicina Experimental* el presente trabajo, por lo que deseamos expresarles nuestros agradecimientos.

síntomas alérgicos, mientras que el trauma o mortificación tisular, tal cual ocurre durante un acto operatorio, es a menudo seguido de una remisión de síntomas. La técnica de la autohemoterapia tan frecuentemente usada en los casos de asma y urticaria, en que sangre venosa extraída de un paciente alérgico se le reinyecta inmediatamente por vía intramuscular, es un ejemplo de mortificación tisular intencional. La inyección de toxinas bacterianas y héteroproteínas no específicas ha sido empleada desde hace tiempo en el tratamiento de la artritis y el asma bronquial.

Tanto las drogas de tipo anestésico, como el cloroformo y el éter, así como la histamina y la epinefrina poseen una marcada acción sintomática en la alergia.

Es de observación común ver desaparecer por completo la incomodidad y molestia de las manifestaciones alérgicas del asma bronquial y el coriza en los últimos meses del embarazo; y es bien sabido que la intensidad de los síntomas alérgicos disminuye bajo los efectos de la inyección de antígenos específicos.

Tan sólo recientemente se ha llegado a vislumbrar que frente a tal variedad de estímulos la Glándula Suprarrenal juega un rol importante. WHITE (1) ha demostrado que la actividad de la Corteza Suprarrenal se halla vinculada a tales estímulos, ya que la Hormona Corticotropa Antehipofisaria es excretada en exceso como parte del mecanismo de defensa orgánico cuando el cuerpo se encuentra expuesto a tales ataques ambientales. Dichos estímulos actúan excitando el hipotálamo anterior por medio de impulsos nerviosos (2) el cual elabora una hormona que excita la glándula pituitaria a segregar ingentes cantidades de ACTH. Esta hormona a su vez, activa la Corteza Suprarrenal para que segregue grandes cantidades de Corticoesteroides.

Mucho se ha escrito sobre la acción fisiológica de estas hormonas (3, 4 y 5), pudiendo encontrarse excelentemente descrita en un reciente artículo de SPRAGUE, POWER y MASON (6), toda la información acequible sobre los efectos de dichas hormonas en el metabolismo hidrocarbonado, graso y proteico, así como sobre el del agua y electrolitos. Mucho menos se conoce, sin embargo, sobre la relación que tienen estas hormonas con los mecanismos inmunológicos, ya sean animales o humanos.

DOUGHERTY, CHASE y WHITE (7) han establecido que los corticoesteroides adrenales actúan sobre el Sistema Reticulo Endotelial aumentando el número de macrófagos y disminuyendo el número de Linfocitos por lisis, liberando así, en el animal sensibilizado, globulinas-anticuerpos constitutivas del citoplasma linfocitario, provocando en esta forma una elevación en el título de anticuerpos circulantes. Estos investigadores en-

contraron además que en animales inmunizados en estado de reposo en los que el título de anticuerpos circulantes había descendido o desaparecido por completo, la administración de ACTH producía un notable aumento de anticuerpos circulantes debido a disolución linfocitaria (Respuesta Anamnésica). Sin embargo, otros investigadores, en especial EISEN, FISHEL, LEMAY y KABAT (8) no pudieron confirmar dichas investigaciones. En conejos sensibilizados con albúmina de huevo y dejados descansar por espacio de tres meses, FISHEL no pudo constatar incremeno en el título de anticuerpo circulante después de la inyección de ACTH comparado con el nivel de preinyección a pesar de presentarse una disminución en el número de linfocitos. FISHEL (8) no pudo encontrar ninguna alteración anormal en la reacción anafiláctica provocada en cuyes normales tratados con Cortisona. Estas hormonas pues, no parecen tener ninguna acción sobre la reacción Antígeno-Anticuerpo en el animal anafiláctico. Sin embargo, poseen un efecto inhibitorio sobre el tipo de inflamación local debido a sensibilidad tisular. GEMUTH y OTTINGER (9) han demostrado que tanto la Cortisona como la ACTH, inhiben la producción del fenómeno de Arthus. Por otro lado, RICH, citado por HARVEY (10), ha demostrado que dichas hormonas bloquean la periarteritis nodosa y la glomérulonefritis experimental.

En el hombre, la administración de ACTH o Cortisona no ha demostrado tener ningún efecto inhibitorio sobre la formación de la pápula cutánea que hace su aparición inmediata a consecuencia de entrar la piel del individuo en contacto con el antígeno específico. Tratamiento previo con estas hormonas no altera las reacciones producidas con extractos de pelos de perro o gato en individuos clínicamente alérgicos a dichas sustancias. Más aun, suero obtenido de dichos casos e inoculado por la técnica de Prausnitz-Kustner en la piel de un recipiente no alérgico, sensibilizará la piel tan activamente como si no hubieran sido absolutamente tratado previamente el dador, con los hormonas. Parece pues, que el contenido en Reagina o anticuerpo sensibilizante de dichos sueros alérgicos no es afectado por el tratamiento hormonal.

Por otro lado, contrastando con las manifestaciones de estos fenómenos de reacción alérgica inmediata, tenemos las observaciones de FELLER (11) en la Universidad de Harvard sobre las reacciones alérgicas de tipo retardado o tuberculínico, habiendo demostrado disminución de la reacción local a la tuberculina en 34 pacientes después de 21 días de tratamiento con ACTH. La reacción fué totalmente abolida en los dos tercios de los casos tratados y disminuída en un tercio; pero cuando se suspendió la ACTH las reacciones reaparecieron con sus caracteres

normales. Pápulas no específicas producidas por la inyección intracutánea de histamina tampoco pueden modificarse por tratamiento de los pacientes con dichas hormonas.

La información que tenemos hasta este momento sobre la influencia que ejercen estas hormonas en la respuesta inmunológica tanto del hombre como de los animales, es aun insatisfactoria e incompleta. ¿Ejercen su acción dichas hormonas sobre la actividad del Anticuerpo o sobre su capacidad de combinación con el Antígeno? ¿Aumentan o disminuyen la tasa de anticuerpo circulante? ¿Por qué mecanismo ejercen las remisiones dramáticas y bruscas en varias formas de enfermedades alérgicas? Estas son preguntas que aun esperan contestación.

Sin embargo, sabemos que a pesar de nuestra ignorancia en cuanto al mecanismo de acción de estas drogas, un gran acopio de conocimiento empírico se está acumulando. Así sabemos por ejemplo, que el asma bronquial, de origen intrínseco o infeccioso, es una de las formas clínicas de alergia en las que la Cortisona o la ACTH son elementos de gran ayuda. BORDLEY, HARVEY, HOWARD y NEWMAN (10) en la Universidad de Johns Hopkins están entre los primeros investigadores que demostraron que en los casos rebeldes de asma bronquial estas hormonas tienen gran efectividad sintomática y que la caída en el recuento de eosinófilos era paralela a la mejoría clínica. En los casos de "status asthmaticus" o asma intractable, cuando todas las otras medidas terapéuticas fracasan, estas hormonas producen mejoría dramática entre 1 y 3 días de tratamiento. Cuando no se produjo mejoría clínica ni se observó una caída en el recuento de eosinófilos, se ensayaron dosis de Cortisona por vía intravenosa en forma de infusiones. COOK y colaboradores sostienen que como resultado de la Cortisonoterapia el aumento de la capacidad vital del paciente no es proporcional a la gran mejoría clínica experimentada. Estos autores descubrieron que muchos casos requieren dosis de mantenimiento interdiarias. Hacen énfasis en el sentido que dichas hormonas son de gran utilidad en la producción de un estado de descanso fisiológico suministrando una mejoría preoperatoria, tanto en fuerzas como en salud del paciente, como acto preliminar a la amigdalectomía en el niño asmático o a la cirugía de senos en el adulto. FRANKLIN, LOWELL, SCHILLER y BEALE (14) han empleado con éxito dosis orales de Cortisona en el asma bronquial; sin embargo, observaron recaídas al suspender la droga. FRIEDLANDER y FRIEDLANDER (15) también han usado con éxito dosis orales de Cortisona en el asma bronquial. ROSE (12) y colaboradores han tratado con éxito 6 pacientes con asma de 6-8 años de duración, empleando ACTH.

Debido a su mayor asequibilidad y facilidad de administración, parenteral u oral, la mayoría de los investigadores prefieren la Cortisona. Además, existen algunos informes sobre la sensibilización proteica producida por la ACTH.

Es importante hacer hincapié sobre el hecho que todo paciente debe hospitalizarse para someterse a un tratamiento con estas drogas, ya que tanto en el asma bronquial como en otras enfermedades es necesaria una estrecha vigilancia, puesto que debe inducirse un estado patológico incipiente (Síndrome de CUSHING) para poder obtener un efecto benéfico con el tratamiento. Existen requisitos importantes y pruebas preliminares antes de iniciar un tratamiento. ¿Hay sospechas de tuberculosis en el paciente? La Cortisona y la ACTH intensificarían la enfermedad. Tómese una radiografía de tórax. ¿Hay síntomas cardiovasculares? En estos casos habrá gran propensión a la retención de Sodio y Agua, con el empleo de estas hormonas. Mídase la presión arterial, tómese un electrocardiograma y hágase un examen cardiovascular completo. Descártese la Diabetes. Tanto la Cortisona como la ACTH tienden a estimular la glucosuria e hiperglicemia. ¿Presenta el paciente signos de alteración mental? Estas drogas los reforzarían. ¿Qué edad tiene el paciente? En las personas de edad por lo general dichas hormonas están contraindicadas puesto que tienden a producir insomnio, euforia e hiperactividad. Existen informes sobre muertes por exacerbación de enfermedad coronaria a consecuencia del tratamiento hormonal. Además, no debe olvidarse que la administración de estos fármacos tiende a bajar la temperatura, a reducir o hacer desaparecer el dolor y a producir un estado de euforia, fenómenos que enmascaran la severidad de la enfermedad pudiendo presentarse un desenlace fatal al no verse los síntomas peligrosos.

La dosificación empleada en el tratamiento de los estados alérgicos es esencialmente la misma aconsejada en otras enfermedades, tal como la artritis reumatoide. Para la Cortisona. 300 mg. el primer día por vía intramuscular u oral, divididos en tres dosis cada 8 horas. 200 mg. el segundo día en dos dosis de 100 mg. cada 12 horas y 100 mg. los días subsiguientes de 7 a 14 días. Debe continuarse con una dosis de mantenimiento de 20 a 25 mg. diarios. Según HARTUNG (17) uno o más de los síntomas de la enfermedad de CUSHING se hacen manifiestos durante el curso del tratamiento en cualquier paciente que presenta mejoría clínica. Estas manifestaciones son insomnio, aumento de la presión arterial, cara de luna (edema de la facies), hirsutismo, vergueaduras, hiperglicemia y glucosuria.

Cuando se emplea la ACTH, por lo general se está de acuerdo en

que el dosaje para asma muy severa durante los 2 ó 3 primeros días debe ser de 25 mg. cada 6 horas, 20 mg. cada 6 horas los dos días subsiguientes, para bajar luego a 15 mg. cada 6 horas durante dos días y terminar con 5 mg. cada 6 horas los últimos dos días. En la mayoría de los casos, sin embargo, 12.5 mg. cada 6 horas durante 10 a 14 días, es suficiente. Otras medidas terapéuticas como el uso de oxígeno, administración de aminofilina y yoduros puede continuarse durante el período de hormonoterapia. Debe subrayarse que la hormonoterapia no descarta la necesidad de hacer un diagnóstico a fondo, investigación de la etiología del cuadro asmático y tratamiento activo. Representa una terapia coadyuvante y no de sustitución y jamás deberá usarse indiscriminadamente. Deberá eliminarse, siempre que esto sea posible, la espina irritativa u agente excitante, ya sea éste pelos de animales, algunos alimentos o focos infecciosos, instituyéndose la terapia inmunológica específica correspondiente. Se presentan muchas mejorías con la hormonoterapia permaneciendo sanos una minoría, a menos que se instituya el tratamiento específico activo y medidas de terapia generales. Sin embargo, se ha observado que en algunos casos los síntomas asmáticos se han encendido de pronto estando el paciente sometido a una terapia hormonal activa pudiéndose presentar intolerancia a ambas hormonas.

Con respecto a la Fiebre del Heno y al Coriza del Polen aun no se poseen informes fidedignos. Sin embargo, parecería lógico que buenos resultados se podrían obtener con el uso de una hormonoterapia mínima al comienzo de la temporada o época de polinación. HARVEY (10) refiere que BORDLEY en Johns Hopkins encontró, con el empleo de este tratamiento, en coriza y sinusitis infecciosos, reducción en el tamaño de los pólipos nasales y cambio de color, de gris a rosado, así como adelgazamiento de la mucosa nasal hiperplástica. Dentro de los dos meses de haber suspendido el tratamiento hormonal los pólipos reaparecieron. HARVEY también ha informado sobre el efecto curativo derivado de la aplicación local de Cortisona en Conjuntivitis, incluyendo la conjuntivitis vernal así como en trastornos de las estructuras anteriores del ojo, tal como iritis, uveitis y keratitis agudas.

Muchos trastornos alérgicos de la piel pueden ser controlados con la hormonoterapia, tales como las dermatitis de origen alérgico, especialmente en los niños; en la sensibilización a drogas, tal como la penicilina (18) y el yodo (10). Si el agente causal de la dermatitis no es identificado y extirpado las recaídas pueden presentarse.

Para concluir puede decirse, que aunque los mecanismos inmunológicos puestos en juego con el empleo de la Cortisona y la ACTH son

insuficientemente conocidos, los efectos clínicos debidos a su administración pueden ser notables en una gran variedad de enfermedades alérgicas. Puesto que uno de los efectos más saltantes de la actividad de estas hormonas es la reabsorción del exudado y otros productos de la inflamación, su empleo es un éxito en varias entidades alérgicas; como en el control de los síntomas del asma bronquial debida a invasión bacteriana de los bronquios y senos paranasales. También son muy útiles dichas hormonas en las dermatitis alérgicas, la urticaria y las reacciones producidas por drogas.

Estas hormonas deben considerarse como ayuda en la prosecución del tratamiento y como medidas para estimular un descanso fisiológico, y mejoramiento del estado general del paciente mientras se elabora un tratamiento específico. El beneficio parece ser sólo temporal en la mayoría de los casos, presentándose generalmente retorno de los síntomas al suspenderse el tratamiento.

El empleo de Cortisona o ACTH no se halla exento de peligro, de donde se desprende que es esencial seleccionar cada caso y cada dosificación. Debe evitarse el uso indiscriminado de estas hormonas.

El tratamiento inmunológico específico destaca aun como el método capaz de beneficiar permanentemente al individuo alérgico.

Bibliografía

1. White, A.: Role of Adrenal Cortex in Immunity, *Jour. Allergy, 21:* 273, 1950.
2. Hume, D. M.: The Role of the Hypothalamus in the Pituitary-Adrenal Cortical Response to Stress, *Jour. Clin. Investigation, 28:* 790, 1949.
3. Hume, D. M., & Wittenstein, G. J.: Chapter XI. The Relationship of the Hypothalamus to Pituitary Adrenocortical Function, *Proc. First Clinical ACTH Conf.*, Philadelphia, The Blakiston Company, 1950.
4. Thorn, G. W. & Boyles, T. B.: Adrenal Function and Rheumatic Disease *Practitioner, 163:* 356-380, 1949.
5. Physiology of the Pituitary-Adrenal System, *Bulletin, New York Academy Medicine, 26:* 341, 1950.
6. Sprage, R. H., Power, M. H. and Mason, H. L.: Physiologic Effects of Cortisone and Pituitary Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) in Man, *J. A. M. A., 144:* 1341, 1950.

7. DOUGHERTY, T. F., CHASE, J. J. and WHITE, A.: Adrenal Cortical Control of Antibody Release from Lymphocytes. An Explanation of the Anamnestic Response, *Proc. Soc. Exp. Biol.* and Med., *58:* 135, 1945.
8. FISCHEL, E. E.: Relationship of Adrenal Cortical Activity of Immune Responses, *Bull. New York Acad.* of *Med. 26:* 254, 1950.
9. GENUTH, F. C. Jr., and OTTINGER, BARBARA: Effect of 17 Hydroxy. 11-Dehydro-corticosterone (Com. E) and of ACTH on Arthus Reaction and Antibody Formation in Rabbit, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 74:* 315, August 1950.
10. HARVEY, A. McG.: Observations on the use of ACTH and Cortisone in Allergic Diseases, Read Meeting American Academy of Allergy, New York City, February 5, 6, 7, 1951.
12. ROSE, B., PARE, J. A. P., PUMP, K. and STANFORD, R. L.: Preliminary Report on Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) in Asthma, *The Canadian Med. Assn. Jour., 62:* 6-9, 1950.
13. COOKE, R. A., SHERMANN, W. B., CHAPIN, H. B., HOWELL, C. M., SCOTT, R. B., MENZEL, A. E. Q., MYERS, P.: ACTH and Cortisone in Allergic Disease. Read Meeting American Academy of Allergy, New York City, February 5, 6, 7, 1951.
14. FRANKLIN, W., LOWELL, F. C., SCHILLER, I. W. and BEAÉE, H. D.: Clinical and Experimental Studies with Cortisone by Mouth, Cortisone by Injection and ACTH in the treatment of Asthma, Read Meeting American Academy of Allergy, New York City, February 5, 6, 7, 1951.
15. FRIEDLAENDER, SIBNEY and FRIEDLAENDER, A. S.: Oral Cortisone Therapy in Allergic Diseases. Read Meeting American Academy of Allergy, New York City, February 5, 6, 7, 1951.
16. ROSE, B., PARE, J. A. P., PUMP, P. and STANFORD, R. L.: Pituitary Adrenocorticotropic Hormone in Asthma, *Canadian Med. Assn. Journal,* Montreal, *62:* 1-108, (Jan) 1950.
17. HARTUNG, E. R.: Lecture before the New York Post-Graduate Alumni Allergy Society, February 2, 1951.
18. SCHWARTZ, E.: Effect of Cortisone on Severe Reactions due to Penicillin Sensitivity, Read Meeting American Academy of Allergy, New York City, February 5, 6, 7, 1951.