

*Cátedra de Patología y Clínica Médica B
(Prof. Dr. M. Soriano). Facultad de
Medicina. Universidad de Barcelona.*

PAPEL DEL ACTH SINTETICO EN EL TRATAMIENTO DE LAS BRONCOPATIAS DISNEIZANTES

J. Martínez Sardá, J.M. Miralles Carnicer y C. Andrés Gozalvo

Introducción

Dado el alto porcentaje de broncopatías obstructivas disneizantes observadas en la práctica médica diaria, su tratamiento es una de las mayores preocupaciones que afectan al clínico.

La aparición y consiguiente difusión de los corticoides, que gracias a su acción antialérgica y antiinflamatoria son eficaces desobstructivos, permitió poseer un recurso terapéutico fundamental y casi siempre insoslayable en el tratamiento de estos procesos. La utilidad de la hormona adenohipofisaria corticotropa ACTH en este sentido quedó en la práctica ampliamente demostrada, pero los preparados de origen natural, empleados al principio provocaban en ocasiones fenómenos anafilácticos que constituían un inconveniente para su empleo.

Posteriormente, se han podido obtener diversos preparados de síntesis, que presentan la ventaja de no producir ningún trastorno. Entre estos cabe destacar el tetracosáctido, cuya acción terapéutica presenta apriorísticamente la doble característica de ser intensa y prolongada, siendo ésta última, fruto de una adecuada preparación galénica. El principio activo se encuentra absorbido en el seno de un complejo inorgánico de zinc, lográndose con ello una lenta eliminación y una marcada efectividad: 1 mg del complejo (tetracosáctido)* equivale aproximadamente a 100 U.I. de ACTH.

Disponer de un preparado de las citadas características que pueda ser bien tolerado, cómodo de administrar y eficaz en sus efectos, es muy deseable en cualquier tipo de broncopatías

* Producto de CIBA. División Farmacéutica. Barcelona. Nombre comercial: Nuvacthen Depot.

obstructivas, especialmente para tratar enfermos de tipo ambulatorio, entre los cuales no encontraremos casos severos o graves que sólo es posible verles y tratarles en régimen domiciliario o de hospitalización, pero que afectos de evidentes perturbaciones, especialmente disnea más o menos acentuada, tos, expectoración y distintos trastornos subjetivos, necesitan aliviar su sintomatología, a ser posible con una terapéutica que exija la mínima atención para el enfermo.

Además el uso y abuso de los corticoesteroides que estos enfermos utilizan muchísimas veces por su cuenta, puede conducir a estados de insuficiencia suprarrenal, lo que es posible evitar empleando preparados del tipo que pretendemos ensayar.

Lo expuesto justifica el ensayo clínico de esta sustancia en el tratamiento de un grupo de enfermos afectados de broncopatías obstructivas disneizantes.

Material y método

El ensayo clínico se ha llevado a cabo en un grupo de 30 enfermos seleccionados, entre los que han acudido en régimen ambulatorio a nuestro dispensario de neumología durante los meses de febrero a junio de 1972, todos ellos afectados de broncopatías disneizantes obstructivas inespecíficas, que hemos agrupado en dos conjuntos, uno para los asmáticos y otro para los bronquíticos obstructivos. Bien sabido es, que el intento de separar los bronquíticos obstructivos de los asmáticos y enfisematosos, a veces constituye una ardua tarea, y en nuestro conjunto de enfermos precisamente existen múltiples casos de asma bronquial intrincada con bronquitis secundaria, y otros bronquíticos obstructivos que han adquirido un carácter asmaide. Sin embargo, ateniéndonos especialmente a los caracteres clínicos, hemos procurado diferenciar estos dos grupos. Habiendo excluido expresamente cualquier caso de insuficiencia respiratoria descompensada, así como los casos con acentuada hipercrinia y discrinia que por su naturaleza podían comprometer el resultado de la observación. En estas series no encontraremos ningún paroxismo disneico importante en el momento de la observación. Todos los enfermos son de escasa gravedad y algunos de ellos muestran unos trastornos funcionales ventilatorios moderadísimos, y muy cerca de los límites normales.

La dosis y el tiempo de tratamiento han sido análogos en todos los casos, procediéndose a administrar por vía intramuscular cinco dosis de 1 mg cada una. Distribuidas, en una dosis inicial, otra al día siguiente, y las tres restantes los días 5.º, 8.º y 11.º, con el objeto de poder conocer el tiempo que se prolongaban los efectos terapéuticos y la posibilidad de efectuar tratamientos cortos, y con dosis más espaciadas. Considerándose que la posología utilizada y la pauta de administración eran suficientes para juzgar la eficacia del preparado en los casos indicados.

Debe resaltarse que el producto ha sido administrado como medicación única en todos los pacientes sin excepción, y no se ha contado con la colaboración de ninguna clase de fármacos que pudieran modificar el espasmo bronquial ni la discrinia, y únicamente se han empleado antibióticos en los enfermos en quienes el factor séptico bronquial lo ha hecho aconsejable.

En el estudio de estos pacientes se ha seguido un método común a todos ellos y para valorar los resultados, se han juzgado especialmente los datos obtenidos en una exploración previa al tratamiento, comparados a otras dos efectuadas en el 5.º y 13.º día respectivamente.

Se han anotado y comparado las manifestaciones subjetivas, la evolución de la tos, expectoración, disnea, espasmo bronquial, pruebas ventilatorias, detallando C.V., VEMS y relación (VEMS/CV): 100, efectuándose una prueba dinámica broncodilatadora mediante la aludrina en cada paciente, como exploración previa al tratamiento (tablas I y II).

Aún teniendo en cuenta las imperfecciones de algunas de tales observaciones en enfermos de régimen ambulatorio, creemos que en general no pueden afectar el resultado global objetivo.

En cada enfermo se ha estudiado su hemograma, con su eritrosedimentación, análisis de esputo, y las pruebas complementarias de laboratorio que se han considerado indicadas. Radioscopia dinámica en todos ellos y radiografía de tórax en la mayor parte de los enfermos. En determinados casos se han realizado electrocardiogramas, y estudiado gasometría arterial.

Los resultados han sido *excelentes* en 11 casos (73,3 % del total), *buenos* en 3 casos (20 % del total), *insuficientes* en un solo caso (6,6 %). No ha habido ningún resultado *nulo*.

La primera observación efectuada en enfermos después de iniciado el tratamiento (en el 5.º día) evidencia una mejoría más o menos clara en el 53 % del total de casos, aunque los beneficios de la terapéutica no se manifiestan claramente hasta el final en los restantes. En este mismo grupo, la consideración del resultado de la prueba broncodinámica efectuada previamente a la iniciación de la terapéutica, no permite aceptarla en este ensayo como medio pronóstico del resultado de la misma, puesto que agrupando los casos en cuatro conjuntos, uno para los que muestran valores inferiores al + 15 %, otro para los que lo poseen hasta el + 25 %, un grupo para los de hasta el + 30 % y otro último para los valores de broncodinámica superiores al + 30 %, sucede que si bien el único resultado *insuficiente* (6,6 %) corresponde al grupo de los de menos del + 15 %, hemos tenido en este mismo grupo dos resultados considerados como *buenos* (13,3 %) y siete *excelentes* (50 %); uno *excelente* (6,6 %) con valores de menos del + 25 %; otro *excelente* (6,6 %) en el de menos del + 30 %, y por último

Resultados

Grupo A: (15 casos de enfermos afectados de asma bronquial [A.B.])

TABLA I

Datos clínicos y biológicos de los enfermos del grupo asmático. Valoración de los resultados

N.º	Edad	Diagnóstico	Tos			Expectoración			Disnea			Espas. br.			1.ª prueba			2.ª prueba			3.ª prueba			Resultados
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	CV	VEMS	Tif	CV	VEMS	Tif	CV	VEMS	Tif	
1 MAP		H A. B. intrín.	+	+	-	++	+	-	++	+	+	++	+	+	44	31	48	49	30	51	46	33	55	Insuficiente
2 LAG	38	H A. B. intrín.	+++	+	+	-	-	-	-	+	-	++	-	-	87	55	47	89	71	61	89	71	61	Excelente
3 JEB	65	H A. B. intrín.	+++	+	-	-	-	-	-	++	+	+++	++	-	81	70	75	82	76	61	82	81	65	Excelente
4 CDD	63	H A. B. intrín.	++	+	+	++	+	+	+++	+	-	++	+	-	60	40	57	71	45	63	67	45	63	Bueno
5 CCB	36	V A. B. intrín.	+++	++	+	-	-	-	+++	+	+	+++	+	-	90	88	72	96	92	78	95	92	75	Bueno
6 JGP	33	V A. B. intrín.	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	95	79	62	92	90	71	99	99	70	Excelente
7 CGG	38	V A. B. intrín.	+	-	+	++	+	-	-	+	-	-	+	-	78	54	51	85	55	30	77	86	79	Excelente
8 AGB	23	H A. B. intrín.	+++	+	-	++	+	+	+++	+	-	++	++	-	94	84	63	93	79	62	94	109	86	Excelente
9 CLL	63	V A. B. intrín.	++	+	-	+	+	-	++	+	-	++	+	-	54	30	48	52	33	45	82	57	81	Excelente
10 ROM	35	H A. B.	+	+	-	-	-	-	++	-	-	++	-	-	102	84	60	92	89	64	92	111	80	Excelente
11 APP	30	H A. B. intrín.	++	+	-	++	-	-	++	-	-	++	+	-	83	76	60	94	97	76	94	102	91	Excelente
12 JRB	26	V A. B. intrín.	+	+	-	-	-	-	++	+	+	++	++	-	71	55	57	49	36	37	90	63	66	Bueno
13 MRA	40	H A. B.	+	-	-	++	+	+	+	+	-	++	++	-	91	54	54	107	80	87	89	80	87	Excelente
14 ASB	59	V A. B. intrín.	+	-	-	+	-	-	++	++	+	++	++	-	71	43	50	74	37	42	68	64	74	Excelente
15 MSL	56	H A. B.	++	-	-	+	+	-	+++	++	+	+++	++	+	85	76	60	86	80	64	86	90	71	Excelente

TABLA II

Datos clínicos y biológicos de los enfermos bronquíticos obstructivos. Valoración de los resultados

N.º	Edad	Diagnóstico	Tos			Expectoración			Disnea			Esp. br.			1.ª prueba			2.ª prueba			3.ª prueba			Resultados
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	CV	VEMS	Tif	CV	VEMS	Tif	CV	VEMS	Tif	
16 MAR	54	H B. O. R.	+++	+	-	++	+	+	+++	++	+	-	-	-	62	36	44	50	41	40	31	62	Insuficiente	
17 RBL	23	H B. O. C.	+++	+	-	++	+	+	+++	+	+	++	+	-	67	48	54	73	77	85	65	51	52	Insuficiente
18 ACP	63	V B. O. C.	+	+	+	+	+	-	++	+	-	++	+	-	57	35	49	48	31	42	56	36	49	Nulo
19 NCR	39	V B. O. C.	++	+	+	++	+	+	+++	++	+	+	++	+	103	89	65	100	101	73	97	114	82	Excelente
20 MCR	58	V B. O. C.	++	+	-	+	+	-	++	+	-	++	+	-	77	66	50	78	76	74	78	74	72	Bueno
21 EDS	49	H B. O. R.	++	-	-	-	-	-	+++	+	+	+	+	-	92	90	73	92	90	73	97	95	77	Excelente
22 JFV	73	V B. O. C.	+	+	+	++	++	+	++	+	+	+	+	+	90	56	47	94	61	51	111	53	44	Insuficiente
23 MCV	32	H B. O. C.	+++	+	+	++	+	-	++	+	-	++	-	-	40	38	68	45	52	97	81	74	104	Excelente
24 RGR	58	V B. O. C.	++	+	+	+	+	+	++	+	+	++	+	+	78	69	51	80	69	51	81	73	55	Insuficiente
		T. P. fibrosa difusa																						
25 FLG	23	V B. O. R.	-	-	-	-	-	-	++	+	-	++	+	-	68	62	68	88	88	97	100	111	121	Excelente
26 ILM	55	H B. O. C.	+	-	-	+	-	-	+++	++	++	+++	++	+	46	30	50	54	38	62	54	41	66	Bueno
27 BRP	54	V B. O. C.	-	-	-	-	-	-	++	+	-	++	+	-	45	59	91	60	51	78	62	65	100	Excelente
28 ETA	65	V B. O. C.	++	-	-	++	-	-	+++	++	-	++	+	-	81	52	48	80	45	42	97	87	80	Excelente
29 JTN	51	V Enfisema	++	+	+	+++	++	++	++	++	++	++	++	+	57	38	50	61	44	57	64	32	42	Insuf.
30 PTP	51	V B. O. R.	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	110	89	56	85	92	57	109	109	69	Excelente

dos *excelentes* entre los de más del + 30 % (13 %). Claro está que la prueba broncodilatadora sólo sugiere el valor del espasmo bronquial en el momento de la exploración.

Ha sido evidente la relación positiva que existía entre los fenómenos sépticos bronquiales evidenciados por la clínica y por el resultado de la eritrosedimentación y un menor porcentaje de buenos resultados.

Habida cuenta que en la fisiopatología del asma bronquial el fenómeno obstructivo intenso, difuso, reversible que constituye su característica en los casos no complicados, está constituido por el espasmo del músculo, el edema de la mucosa, la discrinia, el atrapamiento aéreo, la ingurgitación sanguínea y la contracción de los músculos inspiratorios y del diafragma, a los que se asocia en los casos intrincados con bronquitis sobreañadida una hipersecreción más o menos mucopurulenta, edema más o menos crónico e hiperplasia de la pared del bronquio, con mucoestasis, impactación mucosa, etc. Muchos de estos fenómenos pueden ser reversibles en escaso período de tiempo como sucede en la crisis clásica de asma bronquial, pero no debe extrañar que en nuestro grupo de asmáticos, casi todos ellos afectados de asma intrínseco y más o menos intrincado no se encuentra una franca mejoría hasta el final del tratamiento, objetivada en la última observación, cuando la mayoría de los fenómenos obstructivos han podido retrogradar, y en este sentido solo excepcionalmente se consiguieron los mejores parámetros en la primera observación.

En conjunto consideramos que dado el tipo de enfermos que hemos tratado, los resultados deben considerarse como buenos, mejorando sin excepción en todos, el estado subjetivo, así como la tos, la expectoración, la disnea y espasmo del bronquio tal como se comprueba al examinar los parámetros clínicos, y traduciéndose en una mejoría de mayor o menor grado del patrón obstructivo del espirograma.

Grupo B: (15 casos de enfermos de bronquitis obstructiva crónica [B.O.C.] y bronquitis obstructiva recidivante [B.O.R.]).

Los resultados han sido *excelentes* en 7 casos (46 %), *buenos* en 3 casos (13 %), *insuficientes* en 4 (33 %) y *nulos* uno solo (6,6 %).

La primera observación de este grupo efectuada como se indicó pre-

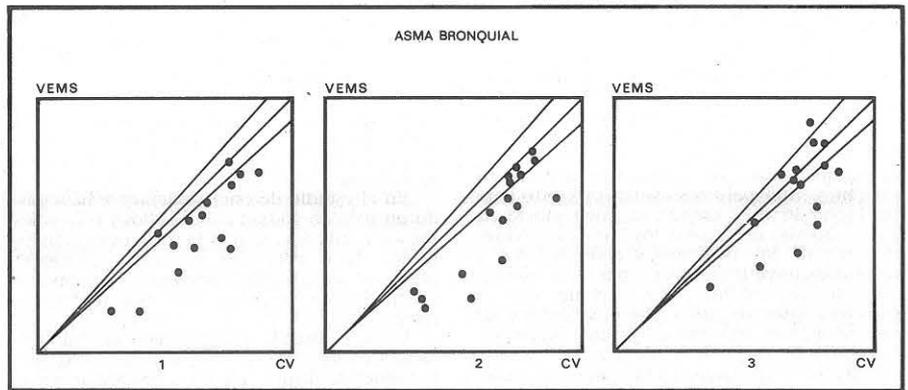


Fig. 1. Modificación del VEMS y CV en el asma bronquial con el empleo de ACTH sintético. 1. antes del tratamiento; 2. al 5.º día; 3. al 13.º día de tratamiento.

viamente el 5.º día de terapéutica, nos indica la existencia de una mejoría más o menos evidente en el 46 % de los enfermos, aunque únicamente se observó el máximo efecto terapéutico al final del tratamiento en el 76 % de los casos considerados como de resultado *bueno* o *excelente*. Porcentaje que resulta evidentemente inferior al obtenido en el tratamiento del grupo de asmáticos, como era de esperar dado el tipo de enfermos que constituyen esta serie con fenómenos obstructivos de tipo crónico más o menos organizados y asociación infecciosa de importancia variable, y algunos de ellos enfisematosos.

Con referencia a la prueba broncodinámica tampoco creemos pueda servir para conjeturar de antemano los resultados del tratamiento, dada la distribución de los casos en los con sabidos grupos de menor del + 15 %, hasta el + 25 %, + 30 %, y más del + 30 %, ya que entre los resultados de tipo *excelente* existen 5 enfermos en

el grupo de menor afecto broncodilatador, y dos en el tercer grupo, y para los de calificación *buenos* 2 en el 2.º grupo y otro en el de menos de + 30 %. Para los *insuficientes* 2 en el 1.º grupo, 1 en el 2.º y 1 en el 4.º. El único resultado *nulo* corresponde al 2.º grupo de menos de + 25 %.

En la mitad aproximada de estos enfermos existían francas manifestaciones de infección bronquial con una eritrosedimentación aumentada; y una clínica notoria, observándose tal como ocurre en el grupo de los asmáticos su efecto negativo sobre la bondad del resultado, consecuencia lógica del incremento del factor edema, hipercrinia, discrinia, en enfermos en los que falla el mecanismo expulsor de las secreciones. Los resultados mediocres pueden parcialmente atribuirse a la ineficacia de una terapéutica antiinfecciosa asociada en el momento de iniciar el ensayo, puesto que proseguida en alguno de estos enfermos después del período de observación y sin la adición de ningún otro fármaco consiguieron mejorarles de una manera ampliamente satisfactoria.

De la comparación de los resulta-

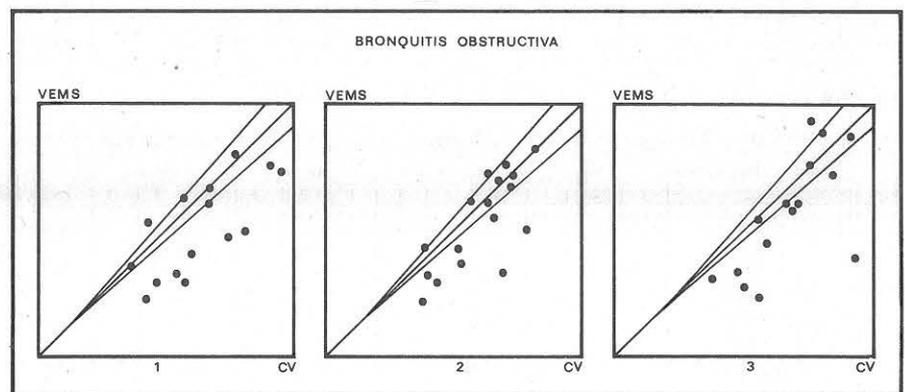


Fig. 2. Modificación de VEMS y CV en las bronquitis obstructivas con el empleo de ACTH sintético. 1. antes del tratamiento; 2. al 5.º día; 3. al 13.º día.

dos obtenidos en ambos grupos (que desde el punto de vista de la clínica práctica son muy semejantes), puede objetivarse al trasladar los datos a dos sistemas de gráficas, una de ellas en la que se sitúan los valores de la CV y del VEMS (figs. 1 y 2), calculados en tantos por ciento de su valor teórico, sobre un eje de coordenadas, cuya bisectriz significa la normalidad, inscribiéndose los trastornos obstructivos a la derecha y por debajo de la misma, y a la izquierda y arriba los restrictivos, quedando los mixtos alrededor de dicha bisectriz; dos líneas de punto

zan el acmé de la mejoría al final del tratamiento. Es evidente además que la acción terapéutica del preparado se prolonga durante todos los días de la observación, tal como corresponde a su efecto depósito.

Del estudio de todos estos casos, debe destacarse que la tolerancia del producto, tanto local como general, ha sido buena en la mayor parte de los enfermos, observándose una mejoría subjetiva en todos ellos. Únicamente en dos casos aparecieron edemas generalizados muy discretos (casos n.º 5 y n.º 21); en el primero se

De la evaluación de los datos, tanto objetivos como subjetivos, ha sido posible determinar el grado de mejoría que presentan ambos grupos de pacientes.

A continuación y en forma de gráfica expresamos los resultados obtenidos:

	Asmáticos	Bronquíticos
Excelente	73,3 %	46 %
Buenos	20 %	13 %
Insuficientes	6 %	33 %
Nulos	—	6,6 %

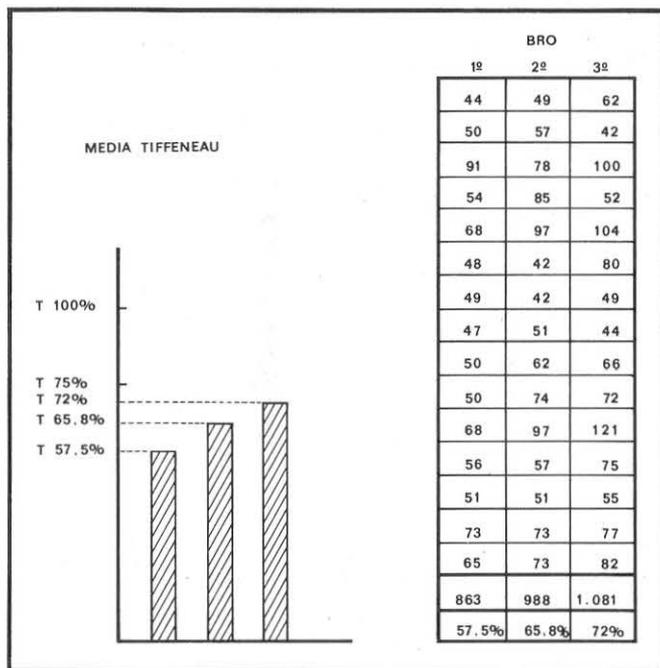


Fig. 3. Índice de Tiffeneau antes (1) y durante el tratamiento (5.º y 13.º días) en bronquitis obstructivas.

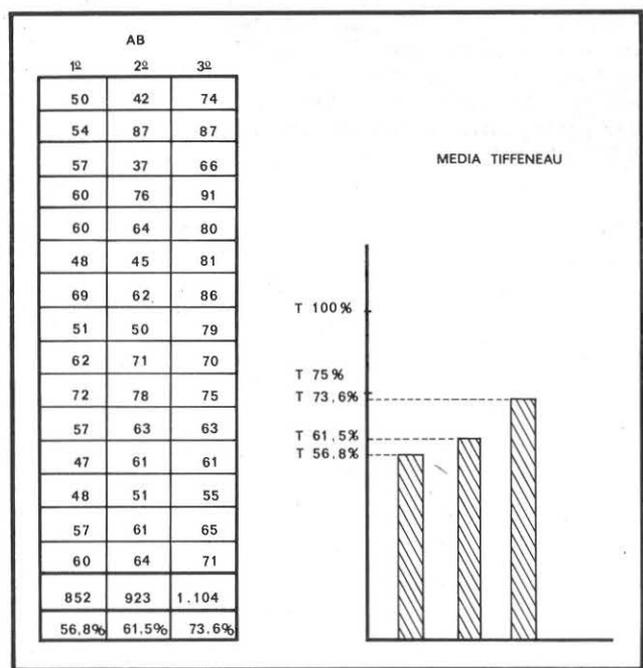


Fig. 4. Índice de Tiffeneau antes (1) y durante (2 y 3) el tratamiento en el asma bronquial.

situadas por encima y por debajo de la misma, señalan los límites de la zona de normalidad equivalentes a un 10 % del promedio teórico, y en el otro gráfico se ha trasladado el valor medio de Tiffeneau (figs. 3 y 4). Estas expresiones gráficas se han realizado previamente al tratamiento, y como consecuencia de la primera y de la última observación. Todo ello permite admitir unos resultados evidentemente favorables en los dos grupos, pero más patentes para los que corresponden a los asmáticos. Queda en ellos también claramente demostrado que los resultados favorables, aunque ya se aprecien en la primera observación buenos resultados en el mayor número de casos, sólo alcan-

observaron después de la 4.ª dosis, y en el segundo después de la primera, en ambos cedieron espontáneamente sin necesidad de suspender la terapia. Debe subrayarse que ambos enfermos habían recibido con profusión corticoides durante el curso precedente de su enfermedad. En otro enfermo (n.º 13) se produjo una diuresis abundante, después de la quinta dosis que no fue controlada. Esta paciente también había recibido terapéutica corticosteroidea prolongada. En ninguno de estos enfermos se presentó hipertensión, sudores, gastralgias, perturbaciones nerviosas, manifestaciones de hipersensibilidad ni de otro tipo, a excepción de las anteriormente detalladas.

Conclusiones

Primera: Se ha realizado un estudio clínico con un grupo de 30 enfermos, afectados de broncopatías disneizantes inespecíficas, a los que se les administró, por vía parenteral, un preparado sintético de acción corticotropa prolongada. Previamente se distribuyó la totalidad de la casuística en 2 grupos: asmáticos y bronquíticos.

Segunda: El producto se ha mostrado efectivo en un alto porcentaje de casos, mejorando el conjunto de fenómenos obstructivos, así como el estado subjetivo, la tos, la expectoración, la disnea, el espasmo bronquial, el espirograma, aliviándose el patrón obstructivo.

Tercera: Los resultados obtenidos, han sido en el grupo de asmáticos: *excelentes* en el 73 %, *buenos* en el 20 %, *insuficientes* en un 6,6 %. En el grupo de bronquíticos obstructivos, han sido: *excelentes* en el 63 %, *buenos* en el 13 %, *insuficientes* en el 33 %, y *nulos* en el 6,6 %.

Cuarta: Debe considerarse que la mejoría de los enfermos se ha obtenido exclusivamente mediante la acción del preparado de ensayo. En ciertos casos, que presentaban además procesos infecciosos, se asoció terapéuticas antibióticas.

Quinta: La tolerancia del producto ha sido buena, y únicamente presentaron trastornos reversibles y de poca importancia cuatro enfermos (13,3 %), los cuales anteriormente habían sido tratados con corticoides, sin que se hubiera efectuado un estudio de la función suprarrenal antes de iniciarse el tratamiento.

Resumen

Creemos se trata de un producto muy interesante por su eficacia, buena tolerancia, acción sostenida y comodidad de administración. Por ello, debe ocupar un papel de primer orden en el tratamiento de este tipo de afecciones, en las que puede sustituir ventajosamente, en muchos casos, a la corticoterapia normal.

Summary

ROLE OF THE SYNTHETIC ACTH IN THE TREATMENT OF DYSNEIC BRONCHOPATHY

We believe that this is a very interesting product due to its efficacy, good tolerance, continued action and ease of administration. It should play, therefore, an important role in the treatment of this type of affections, in which it can be advantageously substituted, in many cases, for the normal corticotherapy.