

FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS

Enfermedad de Addison: tratamiento con la im-
plantación de pellets de desoxicorticosterona

Padrino de tesis: Dr. Egidio Mazzei

Tesis realizada por
Francisco Roberto Ricci

MINISTERIO DE EDUCACION

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA CIUDAD DE EVA PERON

AUTORIDADES :

RECTOR :

Ing. Carlos Pascali

SECRETARIA GENERAL :

Dr. Carmelo Puciarelli

SECRETARIO ADMINISTRATIVO :

Don José Muñoz

PROSECRETARIO GENERAL :

Dr. Juan Carlos Nievas

CONTADOR GENERAL :

Don Enrique Jorge Mateo Barbier

CONSEJO UNIVERSITARIO :

Prof. Dr. Alberto Gascón

Prof. Dr. José P. Uslenghi

Prof. Dr. Pedro G. Paternostro

Prof. Dr. José F. Molfino

Prof.¹ Dr. Carlos M. Harispe

Prof. Dr. Nicolás Gelormini

Ingeniero Manuel Ucha Udabe

Ingeniero Agripino R. Spampinato

Ingeniero José M. Castiglione

Ingeniero José J. Vidal

3

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES :

DECANO :

Prof. Dr. Alberto Gascón

VICEDECANO :

Prof. Dr. José P. Uslenghi

SECRETARIO :

Dr. Flavio J. Briasco

PROSECRETARIO :

Don Rafael G. Rosa

CONSEJO DIRECTIVO :

Prof. Dr. José P. Uslenghi

Prof. Dr. Carlos Floriani

Prof. Dr. Fidel A. Maciel Crespo

Prof. Dr. Enrique C. Baldassare

Prof. Dr. Ernesto L. Othaz

Prof. Dr. Pedro A. Crocchi

Prof. Dr. Aldo E/ Imbriano

Prof. Dr. Francisco Martone

Prof. Dr. Manuel M. del C. Torres

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EVA PERON

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Rophille Francisco
Dr. Greco Nicolás V.
Dr. Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

Dr. Argüello Diego M. - Cl. Oftalmológica
" Baldassare Enrique C. F.F. y T.Terapéutica
" Bianchi Andrés C. - Anatomía y F. Patológicas
" Caeiro José A. - Patología Quirúrgica
" Canestri Inocencio F. - Medicina Operatoria
" Cervini Pascual R. - Cl.Pedidátrica y Puericultura
" Corazzi Eduardo S. - Patología Médica Ia.
" Christmann Federico E. B.-Cl.Quirúrgica Iia.
" D'Ovidio Francisco R. E.-Pat. y Cl. de la Tubercubsis
" Echave Dionisio - Física Biológica
" Errecart Pedro L. -Cl.Otorrinolaringológica
" Floriani Carlos - Parasitología
" Gandolfo Herrera Roberto I.-Cl.Ginecológica
" Gascón Alberto - Fisiología y Psicología
" Girardi Valentín C. - Ortopedia y Traumatología
" Irigoyen Luis - Embriología e H. Normal
" Lambre Rómulo R. - Anatomía Ia.
" Lyonnet Julio H. - Anatomía Iial
" Maciel Crespo Fidel A. - Semiología y Cl. Propedéutica
" Manso Soto Alberto E. - Microbiología
" Martinez Diego J.J.-Patología Médica Iia.
" Mazzei Egidio S. - Cl. Médica Iia.
" Montenegro Antonio - Cl. Genitourológica
" Monteverde Victorio - Cl. Obstétrica
" Negrete Daniel H. - Higiene y Medicina Social
" OObiglio Julio R. A. - Medicina Legal
" Othaz Ernesto L. - Cl. Dermatosifilográfica
" Rivas Carlos I. -Cl. Quirúrgica
" Rossi Rodolfo - Cl. Médica Ia.
" Sepich Marcelino J.-Cl. Neurológica
" Uslenghi José P.- Radiología y Fisioterapia

✓

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EVA PERON

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Acevedo Benigno S.-Química Biológica (a cargo de cátedra)
- " Andrieu Luciano M. -Cl. Médica 1a.
- " Arditti Rocha René J.J.-Cl.Psiquiátrica
- " Barani Luis Teodoro -Cl.Dermatosifilográfica
- " Bach Víctor Eduardo A.-Cl.Quirúrgica 1a.
- " Baglietto Luis A.-Medicina Operatoria
- " Basabé Horacio - Cl.Ginecológica
- " Bellingi José -Pat. yCl.de la Tuberculosis
- " Bigatti Alberto -Cl.Dermatosifilográfica
- " Briasco Flavio J. -Cl. Pediatría y Puericultura
- " Calzetta Raúl V. -Semiología Cl.Propedéutica
- " Carri Enrique L. Parasitología
- " Cartolli Natalio- Cl.Genitourológica
- " Castedo César - Neurológica
- " Castillo Odena Isidro - Ortopedia y Traumatología
- " Ciafardo Roberto - Cl. Psiquiátrica
- " Conti Alcides L. -Cl. Dermatosifilográfica
- " Correa Bustos Horacio -Cl.Oftalmológica
- " Curcio Francisco I.- Cl.Neurológica
- " Chescotta Néstor A.- Anatomía 1a.
- " Crocchi Pedro A.- Radiología y Fisioterapia
- " Del Lago Héctor - Ortopedia y Traumatología
- " De Lena Rogelio E. A.-Higiene y Medicina Social
- " Dragonetti Arturo R. Medicina y Higiene Social (a cargo de cátedra)
- " Dussaut Alejandro -Medicina Operatoria
- " Dobric Beltrán Leonardo L.-Pat.y Cl.de la Tuberculosis
- " Fernandez Audicio Julio César -Cl.Ginecológica
- " Fuertes Federico -Cl.de Enf.Infecciosas y Pat.Tropical
- " Garibotto Romás C. -Patología Médica 2a.
- " García Olvera Miguel Angel -Medicina Legal
- " Giglio Irma C. de -Cl.Oftalmológica
- " Giroto Rodolfo -Cl.Genitourológica (a cargo de cátedra)
- " Gotusso Guillermo O. Cl.Neurológica
- " Guixá Héctor Lucio -Cl. Ginecológica
- " Gorostarzu Carlos María C.-Anatomía 2a.
- " Ingratta Ricardo N. Cl. Obstétrica
- " Imbriano Aldo Enrique -Fisiología Psicología
- " Lascano Eduardo Florencio - Anatomía y F.Patológicas
- " Logascio Juan - Patología Médica 1a.
- " Loza Julio César -Higiene y Medicina Social
- " Lozano Federico S. -Cl.Médica 1a.
- " Mainetti José María - Cl.Quirúrgica 1a.
- " Martini Juan Livio - Cl. Obstétrica
- " Martone Francisco - Higiene y Medicina Social
- " Manguel Mauricio - Cl.Médica 2a.
- " Marini Luis C. - Microbiología

6

~~12~~

PROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Martínez Joaquín D.A. - Semiología y Cl. Propedéutica
" Matusevich José -Cl. Otorrinolaringológica
" Meilij Elías - Pat. y Cl. de la Tuberculosis
" Michelini Raúl - Cl. Quirúrgica 2a.
" Morano Brandi José F. -Cl. Pedrática y Puericultura
" Moragues Bernat Jaime -Cl. Obstétrica
" Moreda Julio M. - Radiología y Fisioterapia
" Nacif Victorio -Radiología y Fisioterapia
" Naveiro Rodolfo - Pat. Quirúrgica
" Negrote Daniel Hugo - Pat. Médica
" Pereira Roberto F. - Cl. Oftalmológica
" Prieto Elías Herberto - Embriología e H. Normal (a cargo del curso)
" Prini Abel - Cl. Otorrinolaringológica
" Penín Raúl P. -Cl. Quirúrgica 1a.
" Polizza Amleto - Medicina Operatoria
" Ruera Juan - Patología Médica 1a.
" Sanchez Héctor J. -Patología Quirúrgica
" Torres Manuel M. del C. - Cl. Obstétrica
" Trinca Saúl E. -Cl. Quirúrgica 2a.
" Tau Ramón - Semiología y Cl. Propedéutica
" Tosi Bruno - Cl. Oftalmológica
" Tropeano Antonio - Microbiología
" Tolosa Emilio - Cl. Otorrinolaringológica
" Vanni Edmundo O.F.U. - Semiología y Cl. Propedéutica
" Vaquez Pedro C. -Patología Médica 2a.
" Votta Enrique A. Patología Quirúrgica
" Zabudovich Salomón - Cl. Médica 2a.
" Zatti Herminio L.M. - Cl. Enf. Infecciosa y P. Tropical
" Roselli Julio - Cl. Pediatría y Puericultura
" Schaposnik Fidel - Cl. Médica 2a.
" Caino Néctor Vicente N. - Cl. Médica 1a.
" Cabarro Anturo - Cl. Médica 1a.

La descripción original que Thomas Addison hizo en 1849 de la enfermedad que lleva su nombre en la South London Medical Society y publicada posteriormente en 1855 en Diseases of the Suprarenal Capsules, es aún actual, y sus observaciones son tan veraces que ningún trabajo posterior lo supera en su valor semiológico. Dice textualmente:

" Los rasgos principales y característicos del estado morbozo, objeto de este estudio, son: anemia, postración general y atonía, notable debilidad de las contracciones cardíacas, excitabilidad gástrica y un singular cambio de la coloración de la piel que se presenta junto con una afección de las cápsulas suprarenales.

En la mayoría de los casos por nosotros observados ha podido notarse que el enfermo experimenta gradualmente una merma de su salud general; el paciente languidece y se debilita progresivamente, incapacitándose para ejecutar cualquier esfuerzo corporal o mental; el apetito es escaso o nulo; las escleróticas adquieren un matiz grisáceo; el pulso es pequeño y débil, o tal vez algo amplio, pero demasiado blando y compresible; el organismo experimenta una merma importante pero sin presentar la piel seca y rugosa y la emaciación extrema que generalmente acompañan a las enfermedades malignas; de cuando en cuando sobreviene un ligero dolor o malestar en la región gástrica, y a veces vómito, el

cual en un caso llegó a ser tan apremiante como molesto; a menudo, el paciente presenta síntomas de trastorno de la circulación cerebral.

Verdaderamente, podemos sospechar la existencia de una enfermedad maligna o escrofulosa, y si exploramos el estado de los órganos llamados hematopoyéticos, no hallamos pruebas de alteración orgánica en ninguno de ellos, ya que no se encuentra esplenomegalia ni hipertrofia del tiroides, timo o de los ganglios linfáticos; tampoco hemos encontrado prueba alguna de que exista una afección renal, una púrpura o una diarrea depauperante o fiebre intermitente, o de haber estado el enfermo expuesto durante mucho tiempo a los agentes miasmáticos; pero, junto a los síntomas ya enumerados, mas o menos manifiestos, registramos un cambio de color de la piel que consideramos característico, el cual es suficientemente pronunciado para que llamara la atención al propio paciente o a sus amigos.

Este cambio de coloración afecta a toda la superficie del cuerpo, pero generalmente es más manifiesto en la cara, cuello, extremidades superiores, pene, escroto, pliegues axilares y alrededor del ombligo.

El color adquirido por la piel del enfermo es el del ámbar o del castaño oscuro en sus distintos tonos o matices, pero sucios, apagados; en un caso, toda la piel estaba tan oscurecida que, a no ser por las facciones del paciente, podría considerarsele por un mulato.

9

Esta singular coloración de la piel se acéntúa a medida que avanza la enfermedad; se agrava la anemia, la laxitud, la inapetencia y la debilidad del corazón; generalmente aparece en las comisuras bucales una raya oscura; el cuerpo experimenta una merma general, pero sin que la superficie del mismo se emancie, seque y arrugue, como comunmente se observa en las enfermedades malignas ordinarias; el pulso se hace más pequeño y débil; y sin ningún sufrimiento especial o malestar, el paciente pierde fuerzas gradualmente durante un largo período de tiempo, quere."

Presento la evolución y el tratamiento de cuatro enfermos de Addison que atiende el Dr. L. F. Cieza Rodríguez, en el Hospital Español de esta ciudad, cedidos para la presentación de mi tesis, y con quien los estudié a tal efecto.

De los cuatro casos citados, tres recibieron desoxicorticosterona por implantación, y el cuarto fallece durante una crisis aguda.

Esta enfermedad, de fácil diagnóstico, es sin embargo motivo de errores por la similitud que presenta con otros procesos, y su rareza. Nuestros casos, diagnosticados por el Dr. Cieza Rodríguez, se iniciaron con manifestaciones gastrointestinales, o de crisis vasculares lipotímicas que motivaron interpretaciones equivocadas.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON

Al iniciar el tratamiento se debe advertir al enfermo y familiares de los accidentes a que está expuesto en el curso de su enfermedad. Aquí la observación será tan rigurosa como en el diabético. El paciente conocerá el margen escaso que existe entre buen estado de salud e insuficiencia glandular, frente a los factores intercurrentes (traumatismo, enfermedades infecciosas, emociones, etc.). Para esto tomará medidas de precaución ante cualquier intervención quirúrgica, inclusive las banales, como extracción dentaria. Conocerá muy bien los síntomas premonitores de insuficiencia, y se le advertirá sobre las posibles crisis hipoglucémicas y la manera de combatirlas. Cuando el enfermo es propenso a las mismas, deberá llevar consigo un terrón de azúcar (Knowlton A.1952).

Reposo y ejercicio: al iniciar el tratamiento se somete al enfermo al reposo, estando determinado el mismo de acuerdo a la intensidad de la astenia. De lo contrario, en los pacientes bien tratados conviene indicar ejercicios moderados, sin alcanzar nunca el límite de la fatiga, ofreciendo así un estímulo fisiológico a la glándula suprarrenal.

Marañón aconseja cierto grado de continencia sexual, por el esfuerzo importante y fatigoso que significa el coito en tales pacientes, con una libido ya embotada.

Tratamiento dietético y salino: El addisoniano debe corregir el grupo de trastornos metabólicos

caracterizados por: pérdida urinaria del sodio y descenso del mismo en el plasma; aumento del potasio plasmático; gluconeogénesis alterada e hipoglucemia; pérdida de agua, con deshidratación. En realidad la incorporación de la opoterapia bastaría por sí sola para corregir la mayor parte de estos síntomas, pero el régimen dietético continúa siendo un medio de primer orden en la vigilancia del Addisoniano.

No todos estos enfermos plantean iguales problemas terapéuticos: unos se benefician con la sola ingesta de sal, sin el agregado de hormonas. Otros precisan hormonoterapia, más dietas hipersaladas y disminución de potasio.

Siguiendo a Marañón, aconsejamos las siguientes normas dietéticas:

- 1°.- Abundante en hidratos de carbono, sin llegar --- al exceso para prevenir la hipoglucemia.
- 2°.- Abundante en grasas de fácil digestión, con --- preferencia yemas de huevo para combatir la hipocolesteronemia.
- 3°.- Suficiente cantidad de proteínas animales.
- 4°.- Abundante en frutas y vegetales de alto contenido en vitamina C.
- 5°.- Régimen hipersalado.

Baumann (1933), en ensayos con perros y gatos adrenoprivos, encontró que mejoraban rápidamente de sus síntomas, con la sola administración de cloruro de sodio, logrando supervivencias de hasta dos meses.

Un addisoniano ingiere en su dieta habitual una cantidad de sal menor que un sujeto normal; en este último oscila alrededor de diez a doce gramos en las 24 horas. Este defecto se debe en gran parte a la anorexia y a la forma irregular y caprichosa que organiza sus comidas.

Knowlton A., aconseja agregar al régimen dietético con sal a gusto, 10 a 15 gramos suplementarios repartidos en forma adecuada, administrándola en cápsulas entéricas o en sellos de 0,50 gramos en las distintas ingestas diarias.

Algunos autores aconsejan asociar varias sales de sodio para aumentar la tolerancia. Como ejemplos de prescripción damos las siguientes fórmulas:

- a) Cloruro de sodio 6 gr.
- Bicarbonato de sodio 4 gr.
- Citrato de sodio 4 gr.
- b) Citrato de sodio 5 gr.
- Cloruro de sodio 10 gr.
- Azúcar 160 gr.
- Jugo de limón 80 gr.
- Agua c.s.p. 1000 gr.

Las comidas no deben tener temperaturas excesivas, ni tampoco deben cometerse excesos alimenticios. Además el aporte de líquidos debe ser suficiente.

El aporte solo de sal dá buenos resultados en un número reducido de pacientes, pues en la mayoría - hay que recurrir a medidas más enérgicas.

Enfermos que no reaccionan del todo con las nor

mas anteriores, pueden haerlo con regímenes pobres en potasio, debiendo en tales casos reducirse mucho los esfuerzos físicos, y tratarlos en ambientes apropiados, pues a su pérdida de apetito se suma la saciedad prematura y la irregularidad en sus comidas diarias, ya que por su anorexia suspenden siempre algunas. Sin embargo en condiciones adecuadas de internación, los resultados son favorables. Damos dietas con valor calórico relativamente alto, hipersaladas e hiperhidrocarbonadas. Además debemos reducir el aporte de potasio, cosa no fácil pues la mayoría de los alimentos lo poseen en gran cantidad. Por otra parte, las medidas culinarias para extraerlo perturban el sabor favoreciendo la anorexia. La dieta del addisoniano no debe pasar de 2 gramos de potasio (las normales contienen mas de 5 gramos).

Con este régimen se está siempre expuesto a la aparición de crisis agudas. Además, si la astenia se mantiene, el peso no mejora o por el contrario disminuye, la anorexia continúa, este tratamiento demuestra su fracaso y debe sustituirse por la terapéutica hormonal.

Opoterapia suprarrenal: El tratamiento del addisoniano se ha visto enriquecido por el aporte de las nuevas hormonas corticales, de acción terapéutica que les permite llevar una vida cerca de lo normal.

Antes del uso de la desoxicorticosterona se empleaban los extractos totales, variables en su actividad según la marca y no muy eficaces. El enfermo se veía obligado a completar su tratamiento con otros requisitos

tales como las dietas con restricción de potasio y agregados de sal. Se mantení al enfermo con inyecciones diarias de 5 a 10 c.c. de extracto y el agregado a la dicta de diez gramos de cloruro de sodio.

Con el descubrimiento de la DOCA, se abandonó el uso de los extractos. Esta droga corrige el defecto del metabolismo hidrosalino y actúa restableciendo la absorción del sodio en los túbulos renales, con aumento de la eliminación del potasio. Es el riñón el encargado de mantener el equilibrio del sodio, regulando así la cuantía de éste, y como consecuencia del agua en los líquidos extracelulares. Si se inyecta desoxicorticosterona, la reabsorción de las sales de sodio y del agua aumenta; si damos sal y DOCA en cantidad excesiva, la retención puede ser tan intensa que llegue a producir edemas, con aumento del volúmen sangúneo e inclusive insuficiencia cardíaca congestiva o edema agudo del pulmón.

La desoxicorticosterona no actúa en la perturbación del metabolismo hidrocarbonado. Sobre esto insistiremos al hablar de la cortisona.

Químicamente se caracteriza la desoxicorticosterona porque carece de O con doble ligadura en C₁₁, que posee la cortisona (11-desoxi) y por presentar un OH en C₁₇. Se utiliza un ester, el acetato, y se abrevia la desoxicorticosterona como DOCA o DCA.

En el curso de la exposición nos extenderemos en mas detalles sobre su acción farmacológica.

La dosificación se hace en medidas gravimétricas

/✓-

y se administra por inyecciones, absorción sublingual o implantación subcutánea.

Inyecciones de desoxicorticosterona: la cantidad de DOCA necesarias es muy variable de un enfermo a otro, y su dosificación depende exclusivamente de la mejoría clínica. Al comienzo el enfermo guardará reposo estricto en cama y se dará en las primeras 24 horas una inyección intramuscular de cinco mgr. de DOCA, agregándose seis a ocho mgr. de cloruro de sodio. Se observa la desaparición o disminución de la astenia, que a veces ocurre en forma espectacular como en los tres casos nuestros implantados ya en las primeras 24 horas; el apetito mejora, se eleva la tensión arterial y aumenta el peso corporal que no debe pasar de 500 gr. por día en la primer semana, ni de 300 gr. en las siguientes. Tal exceso no exige reducir la hormona o la sal. La dosis diaria de sostenimiento está dada por la estabilización del peso y de la presión arterial.

Si transcurrida una semana esta dosis demuestra ser insuficiente, se eleva al doble durante algunos días, para descenderla nuevamente a 5 mgr.-

Lograda la mejoría, las inyecciones pueden ser bicotidianas o hacer cada dos o tres semanas de tratamiento, una de descanso. En algunos casos leves, bastan 2 a 5 mgr. cada cuatro días, mientras que en accidentes graves se ha llegado a 50 mgr. endovenoso (Marañón).

Vía de absorción sublingual: Se utilizan las linguetas de DOCA que están dosificadas en un miligramo cada una para dar de una a diez tabletas diarias, las

16

cuales se disuelven debajo de la lengua. Quizá tenga valor en casos leves de insuficiencia suprarrenal, pues los efectos no son constantes y las dosis requeridas más elevadas.

Implantación de la desoxicorticosterona: con el objeto de evitar las inyecciones diarias, o cada dos días de DOCA, Thorn, Engel y Eisenberg, utilizaron el método de la implantación subcutánea de comprimidos fundidos de la hormona (pellets), semejante al procedimiento seguido con estrógenos y andrógenos por Deaneley y Parkes. El resultado fué inclusive superior al obtenido por las inyecciones oleosas, pues la absorción de la desoxicorticoste rona se hace de manera lenta y continua, ahorrándose la cantidad de sustancia a administrar.

Shaposnik en su trabajo relata la técnica de im plantación, señalando que debe ajustarse a normas estrictas.

Técnica de la implantación: El sitio de implante debe elegirse en una zona libre de los efectos de movi mientos, de contracciones musculares, y al amparo de los traumatismos. Se ha empleado la región del antebrazo, pared anterior del abdomen, recto anterior, muslo, etc., pero la zona mas aconsejable es la infraescapular. Se debe trabajar con todas las reglas inherentes a un acto quirúrgico, y en ambiente apropiado puesto que se trata de enfermos muy susceptibles a las infecciones, corriéndose el riesgo de la expulsión de los comprimidos por la herida operatoria.

Se hace antisepsia de la piel con alcohol-yodo y anestesia local con novocaína al 0,5%. Los pellets se colocan en tejido celular subcutáneo, luego de incisión o bien mediante instrumental apropiado, cánulas y trócares inyectoros, que provocan un trauma menor.

Cada pellets elabora su propia cápsula fibroso vascular, debiéndose para ello hacer los túneles con una distancia prudencial entre sí.

a) Método de cirugía abierta: se efectúa una incisión de dos a tres centímetros por debajo y por fuera del ángulo de la escápula. Expuesta la brecha con pinzas de Kocher, se labran en el espesor del tejido celular túneles por divulsión roma, orientados en forma radiada y de tres centímetros de profundidad. Se ligan prolijamente los vasos sangrantes para evitar la formación de hematomas que perturban la absorción. Luego, mediante un espejo nasal colocado en el túnel con las ramas cerradas, se deja deslizar el comprimido evitando toda clase de depresiones que puedan fragmentarlo, puesto que de ocurrir así aumentamos la superficie de absorción favoreciendo los síntomas de hiperdosificación. Se colocan puntos de sutura en el celular y cierre de piel con seda o agrafes. Los puntos se retiran a los cinco días.

b) Implantación con cánula y trocar: También se utilizan agujas de diametro suficiente a través de las cuales se pasan los comprimidos fundidos de hormo

nas. El Kearns pellets inyector consiste en una aguja de 3,2 mm. de diámetro y dos mandriles, agudo y romo. La aguja se introduce en el celular con el mandril agudo lo más lejos posible. Luego retiramos este último y se depositan los pellets (1 a 3) y se empujan al tejido celular con el mandril romo totalmente introducido; luego se extrae la aguja quedando depositados los pellets. Si fuera necesario implantar mas cantidadde comprimidos, se retira la aguja parcialmente y se vuelve a labrar otra vía.

También se utilizan trócares de punta roma que sobresalen del extremo de la cánula medio centímetro, y los pellets son introducidos en la misma mediante un orificio en embudo que esta posee.

c) Implantación por vía intravaginal: Zondek, el preconizador del método, utilizó esta misma vía para implantar cristales fundidos de otras hormonas. Se hace una incisión transversal en la cara posterior de la vagina, a tres centímetros del introito, y se introducen los pellets entre la mucosa vaginal y la fascia váginorectal. Los defensores del método consideran como ventajas que la absorción es más uniforme, su efectividad cinco a seis veces superior, y el riesgo de infección menor.

Los pellets, velocidad de absorción y cálculo de dosificación: Los pellets son cilindros fundidos de desoxicorticosterona, sin agregados de excipiente alguno. El grado de dureza y la superficie de absorción son variables en las distintas marcas.

Schreus establece la siguiente fórmula:

$$\text{Abs.: } (S/D) \times C$$

donde C es una constante peculiar a cada hormona.

El período de duración de los pellets es muy variable y en su vida útil intervienen factores imponderables. Se puede considerar un término medio de un año, pero en la práctica varía mucho en los distintos enfermos.

Para calcular la cantidad a implantar, se someten previamente al enfermo al tratamiento habitual con régimen dietético hipersalado, e inyecciones oleosas de DOCA. La dosis de sostenimiento se calcula teniendo en cuenta la mejoría clínica, curvas tensionales, peso corporal, desaparición o disminución de la astenia, hidrotrastornos gastrointestinales, requiriendo este estudio alrededor de dos años.

Cada comprimido de 125 mgr. libera alrededor de medio mgr. de desoxicorticosterona por día. En la práctica, el requerimiento diario de los pellets es del 60 a 75 % menor con respecto a las inyecciones oleosas. Encontrada la dosis óptima de DOCA, se divide la misma por tres y se multiplica por dos, siendo el resultado el número de comprimidos a implantar.

Nuestros casos recibieron la cantidad de un pellet de 100 mgr. por cada miligramo de inyección cotidiana de DOCA, y controlamos luego la evolución agregando la ingesta de sodio y cortisona.



RESULTADOS DE LA IMPLANTACION

La desoxicorticosterona por si sola no resuelve todos los problemas que plantea el adisoniano, pero es el tratamiento alrededor del cual gira la mejoría de estos enfermos. Veamos pues, considerando los síntomas y signos de la insuficiencia suprarenal, los efectos producidos en el implantado con los comprimidos fundidos de hormona.

a- Síntomas circulatorios:

Hipotensión arterial (en el 70% desde el comienzo de la enfermedad, y en la casi totalidad en el curso de la misma). Pulso pequeño, depresible y rápido. Corazón asténico, en gota. Onda T₂ alta y bifásica.

Es manifiesta y constante la acción de la desoxicorticosterona sobre la tensión arterial, provocando su elevación aunque el mecanismo por el cual se produce permanece confuso. En realidad, en gran parte se debe a modificaciones producidas en el equilibrio hidrosalino, pero sin embargo la sola incorporación de la droga sin el agregado de sal basta para aumentar la presión.

Swingle y colaboradores observaron que en animales adrenalectomizados desaparecieron los síntomas de colapso solo con administración de hormona cortical, sin el agregado de sodio. Para estos autores, las modificaciones tensionales se deben a la acción de

la droga sobre el tono capilar, modificando en consecuencia el volumen circulatorio. Britton y Silvette (1937) estudiando algunas especies animales adrenalectomizadas, encontraron que sin cambios en el metabolismo electrolítico, había síntomas manifiestos de insuficiencia suprarenal. Igual hallazgo es el de Harrison y Darrow (1938) en las ratas, y el de Loeb (1939) que presenta casos clínicos donde a pesar de la gravedad de la sintomatología no van acompañados de modificaciones humorales importantes.

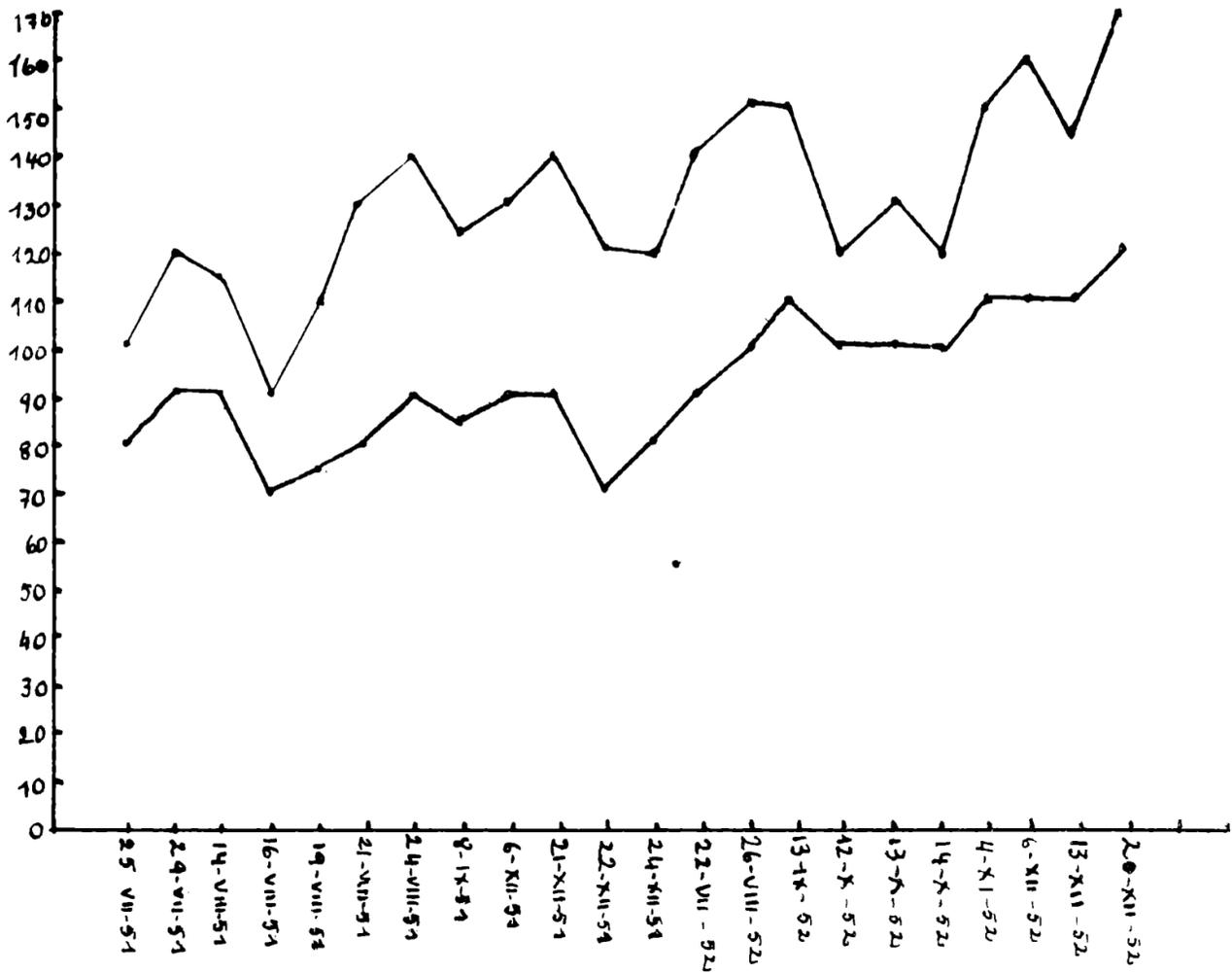
Perera y colaboradores suministraron exclusivamente DOCA a sus Addisonianos y anotaron aumento de la tensión arterial que no es seguido de modificaciones en el volumen plasmático ni en la cantidad del sodio. También observaron excesivo aumento de los líquidos intersticiales.

No hay relación entre peso corporal e hipertensión y edemas, o valores hemátocritos (Mac Cullagh y Ryan).

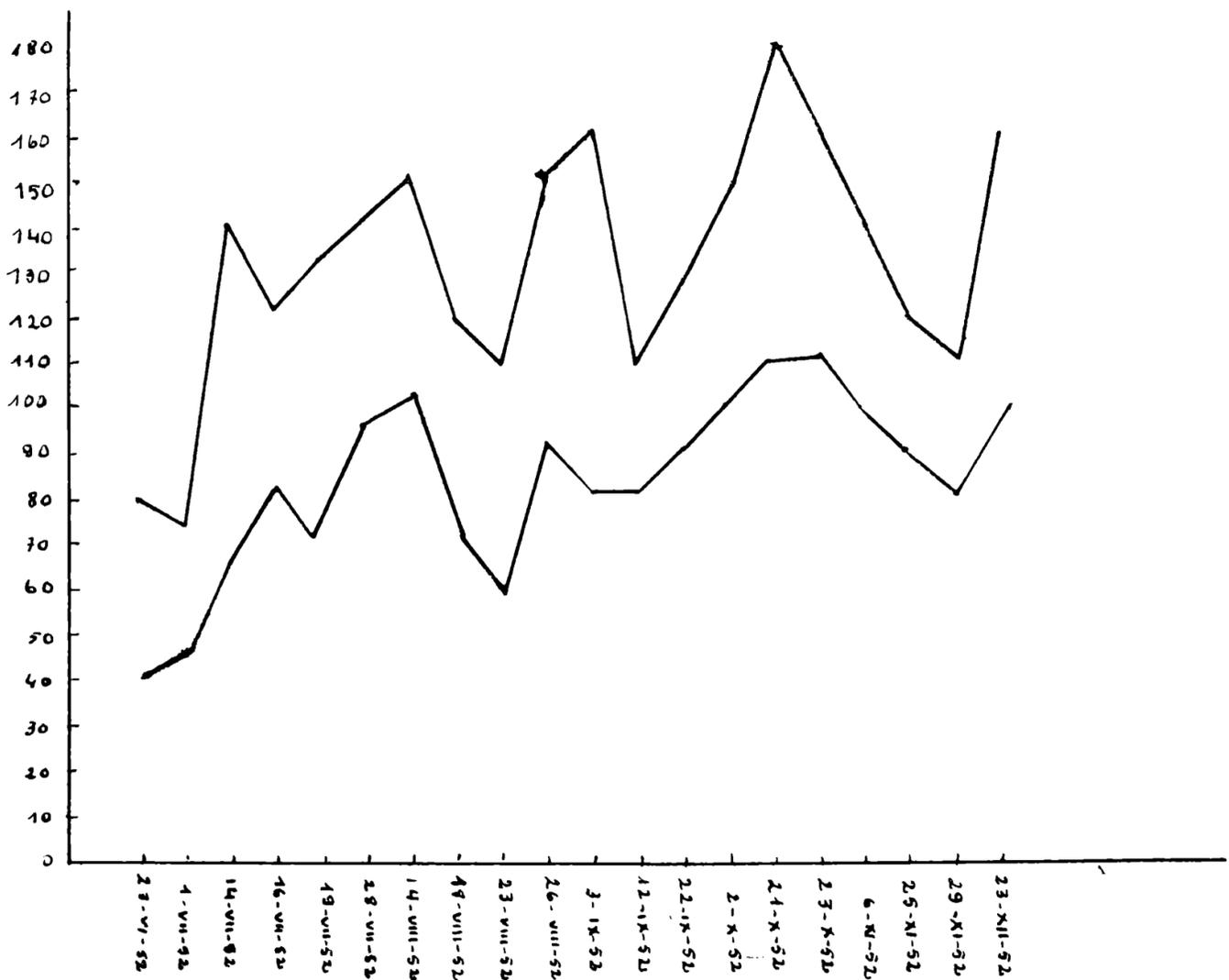
El pulso disminuye su frecuencia y aumenta su tensión. El area cardíaca aumenta de tamaño, siendo este efecto de gran valor para juzgar la mejoría clínica (Mac Gavack).

El caso I recibió antes de la implantación término medio 5 mgr. diarios de DOCA, oscilando la dosis de acuerdo al cuadro clínico entre cinco y diez miligramos. Al ingreso al servicio, su presión era de máxima 90 y mínima 70. Mediante tratamiento hormonal y régimen hipersalado se eleva a máxima 140 y mí

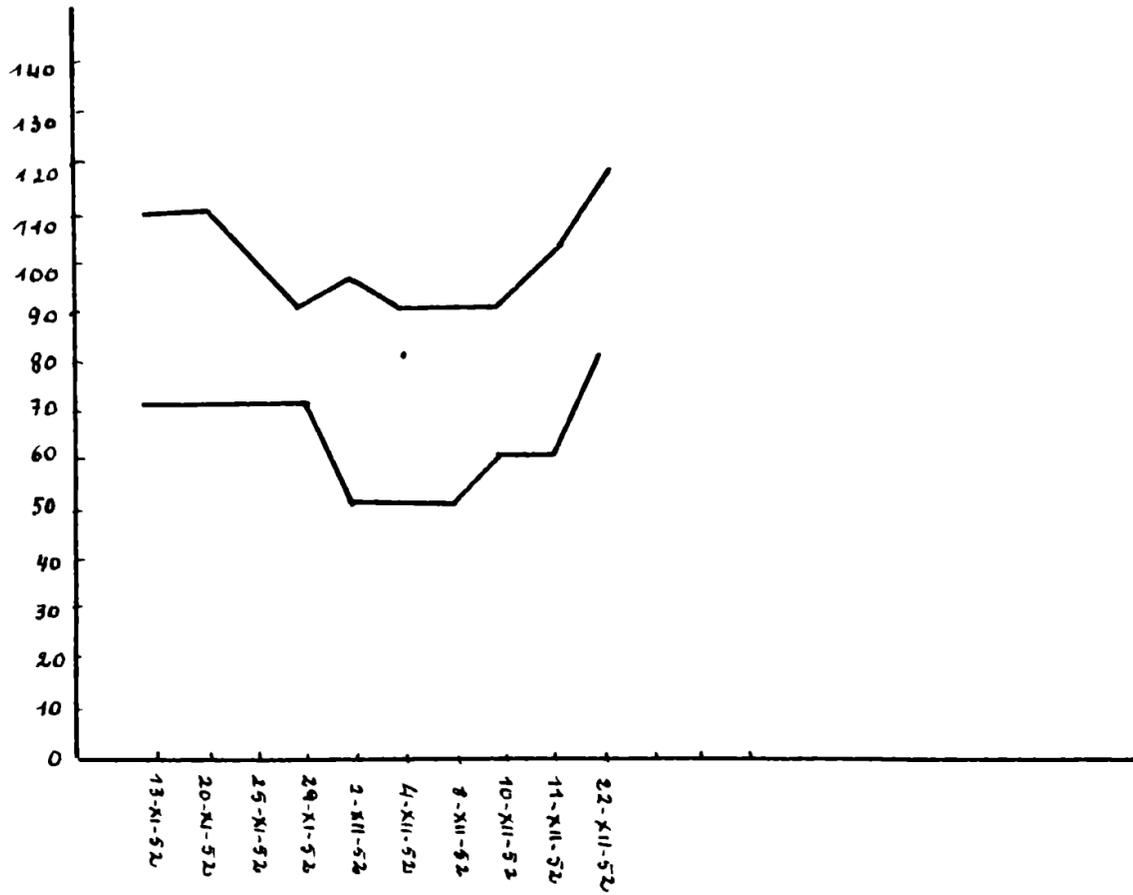
Gráficos de la presión arterial



- Figura 1 - Caso I



- Figura 2 - Caso II



-Figura 3- Caso III

nima 90. En estas condiciones se efectúa la implantación de pellets manteniéndose hasta la actualidad, y luego de dos implantes, en máxima 150 y mínima 110 - figura 1 -

En el caso II, la presión arterial a su ingreso era de máxima 80 y mínima 40. Recibe 5 mgr. diarios de DOCA y las tensiones llegan a 150 de máxima y 100 de mínima. Se implantan 4 pellets de 100mgr. cada uno y la presión se estabiliza hasta la actualidad alrededor de 150 de máxima y 100 de mínima - figura 2 -

El caso III ingresó con 120 de máxima y 70 de mínima. Este enfermo recibió 10 mgr. diarios de DOCA, a pesar de lo cual la presión se mantiene dentro de esos límites, siendo en cambio notable la mejoría de su astenia. Recibe por implantación cuatro pellets de 100 mgr. cada uno oscilando los valores tensionales alrededor de 120 de máxima y 70 de mínima - figura 3 -

b- Síntomas dérmicos:

Melanodermia en partes expuestas y genitales (no es precos). Lentigoes. Localización en mucosas. Discromías del tipo del vitiligo o manchas leucodérmicas. Sequedad de la piel. Pobreza del desarrollo piloso (vello pubiano).

Son muy dispares los efectos sobre los síntomas dérmicos. En ocasiones la DOCA modifica la coloración de la piel, como en algunos casos estudiados por De Genes, que llegaron a la completa desaparición de la melanosis. Los cambios en la pigmentación se obser

van mediante el melanómetro de Zivy. En general, al mejorar el apetito, el estado de nutrición, y aumentar el peso, los enfermos aparentan cierto grado de despigmentación.

Con el agregado de cortisona estos cambios en la pigmentación han mejorado notablemente (Lopez R.D., Vitulio A.R. y Pico M.A.).

Sin embargo en nuestros casos hemos visto modificaciones importantes en la pigmentación. El enfermo I ingresó con la piel con tinte más oscuro en partes descubiertas, expuestas a la acción de la luz, presentando numerosas manchas de color marrón de distintos tonos y otras negras, que se extienden enfrente, pómulos, bordes palpebrales, nariz, lóbulos de la oreja y cuello. En tórax se observan en región dorsal y superior. En miembros superiores predominan en antebrazos y dorso de ambas manos, con pliegues de flexión discretamente pigmentados. Todas estas zonas están sembradas de manchas lenticulares de color negro, algunas del tamaño de la cabeza de alfiler y otras más grandes, separadas por piel de color normal, o bien marrón oscuro. En algunas partes estas manchas confluyen, como en la frente, donde aparece una de tamaño mayor que las restantes, de bordes geográficos y de color café con leche. En las mucosas las pigmentaciones melanodérmicas son de forma irregular y sin simetría, estando esto último en contra de los que apoyan una patología nerviosa.

Durante el tratamiento hubo cambios notables en la coloración de la piel. En algunas partes el to no se aclaró de manera uniforme y desaparecieron algunas manchas llamativas como la descrita de la fren te. Durante los períodos de recaída las manchas se presentaron de nuevo.

El caso II al comienzo presentó rápido cambio de coloración en partes descubiertas, cara, cuello, antebrazo y mano. Este enfermo, igual que el anterior, tenía multitud depigmentaciones lenticulares de color negro separadas por piel de marrón oscuro; los pliegues de flección de las articulaciones interfalángicas se observan hiperpigmentadas, dando la imagen de la ma no sucia, "de carbonero", como compara el Dr. Cieza Ro dríguez. La cicatriz de la incisión del implante se -- pigmentó a las pocas semanas de la intervención quirúr gica. El enfermo y sus familiares notaron cambios importantes en la coloración, aclarándose el tinte marrón oscuro uniforme que había adquirido aunque el número de manchas lenticulares negras y parduzcas no se modificó mayormente.

El caso III que aún se encuentra internado con intensos cambios de coloración de la piel en partes descubiertas, y numerosas manchas lenticulares negras parduzcas, diseminadas en forma caprichosa, no recibió hasta la actualidad mayor mejoría con el tratamiento en lo que respecta a este síntoma.

c- Síntomas metabólicos:

Adelgazamiento constante, intenso y precoz. Atrofia muscular. Trastornos del metabolismo hidrocarbónico: hipoglucemia con curvas aplanadas, seguidas de descensos importantes de la glucemia, hasta límites de expresión clínica. Acidosis, con hiperacetonemia y acetonuria. Metabolismo de las grasas disminuido en su absorción, movilización y almacenamiento. Colesterol circulante disminuido. Hiperazotemia. Metabolismo del azufre: disminución del glutatión circulante, sobre todo del reducido; menos del oxidado. Metabolismo mineral: descenso del sodio en el suero con gran escape urinario. Aumento del potasio en sangre. Cloremia ligeramente disminuida. Calcemia y fosforemia sin modificaciones apreciables. Deshidratación: volumen del plasma reducido. Viscosidad aumentada. Volumen de hematíes aumentado. Poliglobulia relativa. Concentración en proteínas citoplasmáticas aumentada. Diuresis retardada luego de ingestión de agua. Metabolismo basal variable, trastorno de la regulación térmica, con hipotermia. Frio lento con reacción lenta y tórpida al enfriamiento ambiental.

Sobre los síntomas metabólicos es donde más se observa la especificidad de la desoxicorticosterona. Las modificaciones del peso corporal, inmediatas a la implantación, deben ser seguidas diariamente puesto que el aumento excesivo nos permite sospechas en fenómenos de hiperdosificación, con retención exagerada de agua

24

y sodio. En ese caso, disminuimos o eliminamos totalmente la ingesta de sal y agua. En la primer semana el peso no debe aumentar más de 500 gr. diarios. La fuerza muscular mejora, como lo demuestran las curvas dinamométricas. Sin embargo, los pacientes deben ponerse al abrigo de esfuerzos fatigosos. La adinamia depende del trastorno del metabolismo muscular y de la insuficiencia circulatoria. Si se inyecta DOCA a sujetos normales, se mejora muy poco la eficiencia muscular durante el esfuerzo moderado.

La desoxicorticosterona no actúa sobre el metabolismo hidrocarbonado. Por este motivo, no se modifica la glucemia en ayunas, y los enfermos continúan expuestos a las crisis hipoglucémicas.

No se observan modificaciones importantes en el metabolismo de las grasas. El colesterol puede disminuir por efecto de la hemodilución. La misma observación para el nitrógeno no protéico que desciende en forma aparente.

El glutatión se eleva a límites normales y es para Binet un índice importante en la evolución, ya que si este comienza a disminuir en el implantado, demuestra la posibilidad de que los comprimidos se estén agotando.

En el metabolismo mineral se observa que la concentración de sodio en el suero aumenta, igual que el volúmen plasmático y líquido extracelular (en realidad es mayor la retención del sodio que la del agua). En

el addisoniano, la presión osmótica de los líquidos extracelulares se vé perturbada por la pérdida del cation, provocando una hipotemia con respecto a los intracelulares, y el traslado del agua en esa dirección. La DOCA corrige este defecto por aumento de la retención del sodio y agua extracelular mejorando el volúmen plasmático, con descenso de la viscosidad sangüínea, de la concentración de las proteínas, del tamaño globular, y del número de células sangüíneas, normalizando la velocidad circulatoria, y como consecuencia la presión sanguínea. Restablecido el equilibrio mejora la función renal y con ello la excreción de uria, amoníaco, sulfatos, fosfatos. Desaparece la alta concentración del potasio en le líquido extracelular que llega inclusive a valores subnormales, con aumento de la excreción urinaria. En realidad los valores del cloro, sodio y potasio, son poco seguros para estudiar la evolución de estos enfermos, puesto que ya dijimos que no hay relación entre mejoría clínica y cambios químicos .

Mejoran bastante los trastornos de la regulación térmica, que en parte están vinculados a la pérdida de sodio y líquidos por la transpiración. Es conocido que los addisonianos ven exagerados sus síntomas durante los días calurosos por el esfuerzo que significa para su estado circulatorio débil, y la pérdida de sodio y agua por el sudor, factores estos que intensificán la adinamia, anorexia, pérdida de peso, etc.

3

Los implantados deben estar advertidos sobre la importancia de mantenerse al abrigo de los cambios bruscos de temperatura.

Todos nuestros casos no fueron seguidos rigurosamente en cuanto a las modificaciones del medio interno por tratarse de pacientes internados en clínica privada. En general el peso corporal se modificó de acuerdo a la mejoría. El caso I aumentó progresivamente quince kilos en el término de un año. Además reapareció la fuerza muscular, pudiendo reintegrarse con una actividad subnormal a sus tareas habituales. En este enfermo se hizo manifiesto los trastornos de la regulación dérmica, observándose una recaída importante en días calurosos, con la reaparición de la astenia muscular.

El caso II no modificó mayormente su peso, salvo un discreto aumento durante los síntomas de hipersudoración que comentaremos más adelante. También aquí mejora la fuerza muscular y puede realizar tareas de poco esfuerzo.

El caso III tampoco presentó cambios en el peso corporal desde su internación hasta la fecha.

d- Síntomas Digestivos:

Inapetencia precoz, accesos de hambre intenso, vinculado quizá a las crisis hipoglucémicas. Hipodipsia o adipsia. Dispepsias hiper o hipoclorhídricas. Náuseas y vómitos. Diarreas a veces grasas. Estreñimiento. Síndrome del abdomen agudo addisoniano.

La mayor parte de los síntomas digestivos me jo ra n, de na ci en do el ap et it o y de s a p a r e c i e n d o l o s t r a s t r a s t r n o s g a s t r o i n t e s t i n a l e s t r a s t r n o s g a s t r o i n t e s t i n a l e s t r a s t r n o s. Como resultado mejora el peso corporal y el estado general del enfermo.

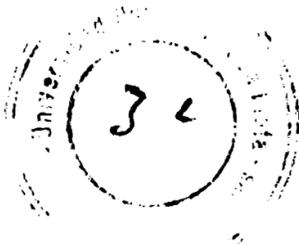
Nuestro caso II inició su enfermedad con molestias epigástricas y vómitos inmediatamente después de las comidas, que se repitieron durante 25 días. Al evolucionar los cambios de coloración en la piel, también aumentaron sus trastornos dispepticos: náuseas y vómitos resistentes a toda terapéutica, igual que diarrea de cuatro a cinco deposiciones diarias, matinales y abundantes. Hecho el diagnóstico y tratamiento, el enfermo se ve libre de las molestias, para reaparecer los vómitos paralelamente con síntomas de hiperosidificación. En la actualidad, en días calurosos el enfermo presenta vómitos post-prandiales, diarreas, tres a cuatro deposiciones diarias, discreta astenia y elevación brusca de la presión arterial. Este cuadro se trató solo con la supresión del agregado de sal en las comidas.

El caso III comenzó con molestias epigástricas y vómitos inmediatos a la comida. Algunas veces náuseas y diarreas. Mejora este cuadro con la terapéutica hormonal.

e- Síntomas respiratorios:

Hipo en relación con la acidosis. Al final en fases comatosas, respiración tipo Kussmaul.

Estos síntomas desaparecen totalmente.



f- Síntomas nerviosos:

Astenia: vespertina, física y a veces matu
tina psíquica. Depresión nerviosa, estados melancóli
cos. Parestesias, cefaléas, vértigos. Dolor lumbar. Ma
nifestaciones neurovegetativas embotadas.

La asteniadesaparece rápidamente y la sensa -
ción de bienestar es superior a la obtenida con las
inyecciones oleosas. El enfermo recupera su capacidad
para realizar trabajos físicos e intelectuales, y au -
menta su rendimiento vital.

Nuestros casos mejoraron de manera espectacu -
lar en menos de 24 horas con la sola inyección de cin -
co mgr. de DOCA. En el paciente III, por ejemplo, al
ingresar al consultorio externo cae sobre la camilla
imposibilitado para incorporarse por su astenia. El -
habla era imposible por la fatiga, y al tratar de qui -
tarse la ropa recrudecen sus síntomas. Luego de 5 mgr.
de DOCA, la mejoríase observó en el curso del día.

g- Síntomas de la esfera sexual:

En la mujer: constitución muy femenina, as -
ténica. Pubertad retardada. Regla escasa. Maternidad
precaria. Climaterio precoz. Puerperio peligroso.

En el hombre: constitución feminóide. Frigi -
dez. Impotencia, con conservación de capacidad fecun -
dante. Estos síntomas se ven acentuados por la astenia
que provoca el esfuerzo del coito.

Mejoran parcialmente con la DOCA, dependiendo
la misma de ladesaparación de la astenia y la recupera



ción del bienestar general.

En nuestro caso I la líbido había desaparecido y no mejoró con el tratamiento.

h- Alteraciones hemáticas:

Anemia generalmente hipocrómica. Polioitemia relativa en fases finales. Número normal de leucocitos. Linfocitosis relativa. A veces eosinofilia. Estado linfático oó tímocolinfático.

Este cuadro mejora paralelamente al estado general.

La desoxicorticosterona actúa, de acuerdo a lo dicho anteriormente, restableciendo el equilibrio hidrosalino, y en otros sectores que se desconoce aún su mecanismo de acción como en la presión arterial.

Una vez que el enfermo ha recibido la implantación, se regula la ingestade sal y se suprimen las inyecciones oleosasde DOCA, reservando estas para las crisis agudas. La tolerancia para el sodio aumenta. En - cuanto a las dietas pobres en potasio, no se justifican e inclusive corremos el riesgo de hacerlo descender a límites patológicos. El índice de la cantidad de sal a suministrar lo dá el aumento de peso corporal. Si en la - primer semana progresa másde 500 gr. diarios y de 300 gr las siguientes, nos está indicando la necesidad de restringirla. Igual valor tiene la presencia de edemas pálpebrales o maleolares, signos de preponderancia izquieru

da, con ascenso a la tensión arterial. Mac Gavack propone la siguiente fórmula para establecer la cantidad de sodio que se debe agregar a la dieta corriente:

$$D : \frac{K}{Na}.$$

En general se puede calcular la cantidad de sodio suplementario controlando el cuadro clínico, anotando la evolución del peso y de la tensión arterial. Se agrega alrededor de 4 a 5 gr. diarios de cloruro de sodio a las comidas corrientes, cantidad que se modificará o no de acuerdo a la evolución del paciente.

El régimen alimenticio debe tener suficiente cantidad de hidratos de carbono, pues la desoxicorticosterona no actúa sobre la hipoglucemia. Si la dieta es insuficiente, el enfermo se ve expuesto a síntomas hipoglucémicos acompañados de debilidad muscular. Estos síntomas mejoran con el agregado de cortisona o de extractos totales de la glándula. Estos enfermos poseen gran labilidad a las infecciones intercurrentes. En esas circunstancias, procesos pequeños como simple estomatitis pueden provocar crisis agudas que lo lleven a la muerte. Si tales contingencias se presentan, recurrimos a las dosis suplementarias de DOCA.

Si comienzan a recrudecer los síntomas de la enfermedad, nos indica el agotamiento de la droga implantada, debiendo recurrir entonces a las inyecciones oleosas y al control dietético hasta tanto decidimos

una nueva implantación. En este caso poseemos dietas hipersaladas pero pobres en potasio, como las aconsejadas por Rynearson. Este autor somete los vegetales cortados en pequeños trozos, a una cocción con 6 a 8 veces su peso en agua, perdiendo así del 60 al 70 % de potasio. La carne cortada en cubos y envuelta en bolsitas de pergamino, la cocina también en 6 a 8 veces su peso, reduciendo a la cuarta parte la cantidad de potasio, pero manteniendo los principios extractivos que le dan sabor. Proscribe como alimentos ricos en potasio, los caldos, sops, extractos de tomates, salsas, ajíes, frutas secas, miel, chocolate. El azúcar lo dá en bebidas, cereales o jugos de frutas.

El valor calórico de las dietas debe cubrir las necesidades del enfermo, en relación con su actividad, variando de dos mil a dos mil quinientas calorías. El aguase dará en cantidad suficiente pero no exagerada.

Si pese a estetratamiento hay un descenso gradual de la tensión arterial, reaparece laast nia, pierde apetito, disminuye de peso, nos enfrentamos ante un agotamiento de los pellets. En este caso se completa con dosis suplementarias de DOCA, (2 a 5 mgr.) dos a tres veces por semana, y si los síntomas persisten haremos la desoxicorticosterona diariamente. Entonces llega el momento de reimplantar al enfermo, que para Thorn se hará luego de considerar dos hechos fundamen

tales: 1°- que los requerimientos hormonales pueden variar después de un año de terapéutica sostenida, y 2°- recordar que subsisten restos de comprimidos anteriores, que pueden reabsorberse a posteriori de la reimplantación, dando síntomas de sobredosaje.

Accidentes y complicaciones posteriores a la implantación.-

A) Locales: Hemos mencionado el cuidado especial que se debe tener al efectuar la implantación, con el fin de evitar uno de los accidentes imputables al cirujano, la expulsión de los comprimidos a través de la herida operatoria. Se presenta en casos de infecciones, o bien cuando la implantación se ha hecho muy superficial. Otras veces, se forma alrededor de los pellets una cápsula fibrosa que interfiere la absorción; se tendrá en cuenta en sujetos que tienen tendencia a las cicatrices queloides, para implantar comprimidos de menor peso en dosis fraccionadas.

B) Generales: Estos accidentes pueden ser previstos, vigilando cuidadosamente a los pacientes, considerando el buen estado general y sus modificaciones, las curvas de peso y tensión arterial, la presencia de edemas, etc. Es importante conocer los antecedentes de los enfermos, antes de decidirnos a la implantación, ya que los accidentes se observan con más frecuencia en los sujetos de edad avanzada, hipertensos o nefríticos. Enumeraremos a continuación los que se presentan en forma más común.

1°) Accidentes cardiovasculares: Por hiperdosificación o bien por exceso de absorción, la desoxicorticosterona puede provocar accidentes cardiovasculares que lleven a la dilatación global del corazón, con producción de edema agudo de pulmón, o insuficiencia cardíaca congestiva.

La causa de estos accidentes no está bien clara pues no se explica solo por el aumento del volumen sanguíneo. Estudios experimentales realizados en animales enteros y en nefrectomizados, demuestran que la desoxicorticosterona provoca hipertensión arterial, por los siguientes mecanismos: aumento de sustancias presoras, renales y extrarrenales. Interfiriendo la inactividad renal de las mismas. Por acción directa sobre los vasos sanguíneos y aumentando el volumen plasmático.

La desoxicorticosterona aumenta la formación de las sustancias renopresoras producidas por el túbulo renal, y además otras, como la adrenalina o emparentadas con ella, que se forma fuera del riñón y de las cápsulas suprarrenales. Por otra parte evita la inactivación de la hipertensina. Además, los mineralocorticoides aumentan el volumen sanguíneo y favorecen la hialinosis por medio de su acción sobre los fibroblastos y cemento intercelular. Estas alteraciones son contrarrestadas por los glucocorticoides, en especial la cortisona, neutralizando la acción de la desoxicorticosterona e inhibiendo el desarrollo de

la hialinosis, la acumulación de plasma y la fibroplasia de los espacios intercelulares.

Entre los factores que determinan la sobrecarga cardíaca, predominan en estos enfermos el aumento del volúmen sanguíneo y el desequilibrio en el metabolismo electrolítico. Para algunos, la causa más importante reside en la depleción del potasio, hecho no fácil de demostrar pues puede estar normal o elevado en el plasma y disminuído en las células de los músculos esquelóticos y lisos, donde desempeñan su función mas importante.

Currens y White, que observan en un enfermo implantado pronunciado ascenso tensional, edemas, aumento de tamaño del corazón y alteraciones de la onda T, lo explican como consecuencia del descenso del potasio; aconsejan en este caso la extirpación de los pellets, digitalización, diuréticos y aumento moderado de la ingesta de potasio en las dietas.

Se ha propuesto para precaverse de estos accidentes, hacer estudios radiográficos comparativos del corazón en forma periódica (Mc.Gavack). Se trata de un procedimiento muy engorroso, sujeto a múltiples causas de error que le restan cierto valor como método de control.

La forma más práctica de prevenir estos accidentes, es estudiar bien al enfermo para dar una dosis adecuada, estando sobre aviso de las posibles complicaciones. Estas pueden ser transitorias y fáciles de resolver reduciendo la ingesta de sal y líquidos. O ser

de tal gravedad que puedan llevar a la muerte; el reposo en cama, digital, diuréticos mercuriales, dietas con discreto agregado de potasio y régimen declorurado estricto pueden salvar el accidente.

El caso II tuvo al mes y diez días de implantado ascenso exagerado de la presión arterial que llega a 180 de máxima y 110 de mínima, con edemas maleolares bilaterales y cefaléas occipital y vómitos. Este cuadro de insuficiencia cardíaca se trata exclusivamente con la reducción de sal en la ingesta, disminuyendo a los siete días la presión a 140 de máxima y 110 de mínima. La cefaléas y los vómitos desaparecieron, igual que los edemas maleolares.

2°) Manifestaciones reumatoideas: No es muy frecuente tales manifestaciones en implantados, pero su consideración reviste gran interés doctrinario, luego de las comprobaciones experimentales efectuadas por Selye. Estos trastornos semejan tanto a la enfermedad reumática, como los casos publicados por varios autores (Deggenes, Mahoudeau, Bricaire), que presenta localizaciones cardíacas y articulares, con repercusión electrocardiográfica (P-R alargado).

La somatotropina y los mineralocorticoides actúan estimulando el crecimiento óseo y regulando la estructuración del mismo. En cambio, la corticotrofina y los glucocorticoides inhiben el crecimiento óseo, produciendo osteoporosis y tienen un efecto catabólico sobre el metabolismo proteico.

Selye sometió a ratas a tratamiento con DOCA y observó que luego de dos a tres semanas, se desarrollan en las pequeñas articulaciones lesiones muy parecidas a la del reumatismo poliarticular agudo. Estas mismas cursan y reaparecen por brotes durante el tratamiento. Además se desarrollan también en el miocardio, formando entre las fibras musculares y por debajo del endocardio nódulos granulomatosos de tipo Aschoff, con proliferación de células conjuntivas, con divisiones mitóticas y prolongaciones citoplasmáticas. Hipertrofia de las células endoteliales de los capilares y arteriolas, invasión linfocitaria, de células plasmáticas y macrófagos, así como también polinucleares gigantes de origen endotelial. Entre ellos se deposita material hialino. Cuando tales cambios se producen en la pared de las pequeñas arteriolas, configuran el cuadro de la periarteritis nudosa. Los nódulos subendocárdicos, pueden ulcerarse y cubrirse de fibrina, con invasión posterior de tejido vasculoconectivo. Todos estos cambios los produce también la somatotrofina, bien sea liberando mineralocorticoides, o bien sensibilizando los tejidos periféricos, para la posterior acción de la hormona suprarrenal.

Selye comprobó que las lesiones artríticas logradas con los mineralocorticoides, eran más fáciles de obtener en las ratas adenoprivas que en el animal entero. Se consigue en las primeras, hiperplasia e hipertrofia de las vellosidades sinoviales, epitelios pluriestratificados, formación de masas fibrinoides,

(11)

congestión sinovial, engrosamiento del endotelio vascular infiltración linfocitaria y de células plasmáticas. Estos hechos son muy semejantes a lo que ocurre en condiciones clínicas en la enfermedad de Addison cuando sometemos al paciente a la implantación exclusiva de DOCA y desarrollamos cuadros articulares con rigidez y dolorimiento.

La patogenia estaría dada por la alteración del quebrado glucocorticoide mineralocorticoide que se provoca fácilmente en los animales adreoprivos mediante la inyección de DOCA. Por experiencias de Selye se vió que la cortisona era capaz de inhibir la producción de la artritis experimental por los mineralocorticoide, y $\frac{3}{4}$ cuando el índice del quebrado se eleva por predominio de los glucocorticoide, se favorece la reabsorción del edema y tejido de granulación. Es decir, la cortisona disminuye la permeabilidad sinovial y la desoxicorticosterona la aumenta.

Urbach relaciona las experiencias de Selye con un mecanismo alérgico endógeno producido por la inyección repetida de la hormona; esta opinión está reforzada por el concepto que vincula entre sí a tales procesos alérgicos, como la periarteritis nudosa, nódulos de Aschoff y granulomas eosinófilos.

Rospide, en su comunicación muestra una enfermedad con osteoartritis aguda, de la articulación fibrotarsiana al mes y veinte días del comienzo del tratamiento con DOCA, que no desaparecen con las drogas ha

bituales y en cambio cesa toda la sintomatología con la supresión de la hormona. Al reiniciar el tratamiento con las dosis anteriores (5 mgr.) reaparecen los síntomas, logrando desaparecer con una dosis de sostenimiento menor (2 mgr.).

Laroche G. presenta dos de sus enfermos de Addison con complicaciones artríticas y musculares a posteriori de la implantación de DOCA.

El caso I al mes de la segunda implantación comienza a tener dolores en columna cervicodorsal, articulaciones de rodilla y tibiotalarsianas, dificultad en la marcha y rigidez en los movimientos del cuello. Además, vómitos y cefaleas.

Este enfermo, durante la implantación anterior no presento manifestaciones reumatoideas, ya - que a los cinco meses de la misma se le dió 25 mgr. diarios de cortisona, encontrándose totalmente libre de molestias. En este segundo implante, no pudimos seguir la misma conducta terapéutica por dificultad para conseguir cortisona en plaza. Se lo trató disminuyendo la sal, y agregando testosterona, mejorando bastante el enfermo, sobre todo en lo que respecta a la rigidez de columna.

El caso III al mes de implantado tiene dolores en las articulaciones interfalángicas y de codo, con rigidez en los pequeños movimientos de la mano. Cuatro días despues, y con restricción de sal, se encuentra muy mejorado, desapareciendo los dolores pero quedando cierta torpeza articular.

3°) Crisis addisonianas : Las crisis agudas de insuficiencia suprarrenal se presentan en ocasiones como primeras manifestaciones del cuadro clínico, o bien por factores intercurrentes en tratamientos bien llevados. Infecciones banales pueden provocar cuadros muy graves que lleven a la muerte al enfermo. Nuestros casos presentaron estomatitis y de no mediar una terapéutica intensa, podrían haber tenido una crisis mas grave.

Es necesario advertir al paciente y familiares sobre esta posibilidad puesto que la demora en efectuar una terapeutica enérgica y oportuna es tan grave como en el diabético.

El reposo durante la crisis será absoluto. Ambiente con temperatura agradable sin calentamiento excesivo, ya que conocemos las alteraciones en la regulación térmica de estos pacientes.

Trataremos de elevar el volumen sanguíneo y la tensión arterial mediante el aporte hidrosalino y glucosado, para preveer la hipoglucemia. Esta ultima debe ser determinada previamente. La opoterapia suprarrenal será intensa y total, es decir que junto a la desoxicorticosterona daremos los extractos totales.

El aporte de líquidos se puede hacer siguiendo lo aconsejado por Thorn y Firor, mediante grandes cantidades de suero salino y glucosado. Si las proteínas del suero descienden a niveles muy bajos y no es

posible con las medidas anteriores mantener el volumen plasmático, se recurre a la transfusión de sangre total, plasma o aminoácidos.

El esquema de Thorn es como sigue:

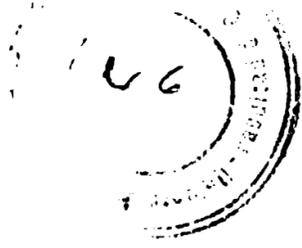
El primer día 1000 c.c. de suero fisiológico y 1000 c.c. de suero glucosado al 5 o 10%. Junto con esto, 25 c.c. de extracto acuoso de corteza suprarrenal. Ambas soluciones se administran por vía endovenosa. Se agrega además 25 c.c. de extracto total de corteza por vía subcutánea y desoxicorticosterona 5 mgr. cada cuatro horas (25 a 35 mgr. en 24 horas). A las doce y veinticuatro horas después se inyectan otros 1000 c.c. de solución isotónica de cloruro de sodio y 1000 c.c. de suero glucosado.

Si la presión arterial descende, se hará en cantidades suficientes y sin límites los vasopresores y analépticos; Thorn aconseja $\frac{1}{2}$ mgr. de adrenalina en solución acuosa intramuscular, si la presión es de 9 o meno mm. de mercurio, y si es más, se inyecta un cm. cúbico de solución oleosa. Schaposnik, en el caso que cométaremos, administró toda clase de vasopresores (e fedrina, efetonina, simpadrón, veritol, pitresín, etc.) cada cinco minutos utilizando todas las vías y en cantidades incalculables, método que le demostró la velocidad con que desaparece la acción de esas drogas en los addisonianos. El control clínico se hizo mediante el registro de la presión arterial cada cinco minutos, con el brazalete colocado en forma permanente.

En los días sucesivos, el plan terapéutico variará de acuerdo al cuadro clínico y humoral. Como norma general del esquema de Thorn, al segundo día se administra 5 a 10 c.c. de extracto cortical cada cuatro a seis horas, por vía subcutánea, y una inyección oleosa de 10 a 15 mgr. de desoxicorticosterona, 1000 c.c. de suero fisiológico y 1000 de suero glucosado isotónico, ambos por vía endovenosa. Si el enfermo es capaz de deglutir, se dará por boca líquidos abundantes en forma de jugos de frutas, leche, etc. Si el cuadro no mejora se repite la medicación a las doce horas.

Al tercer día, si el enfermo está en condiciones de alimentarse, se agrega un régimen de fácil absorción, hiperhidrocarbonado, con abundante agregado de cloruro de sodio. Si no es posible alimentarlo se continúa con el plan anterior. Se agrega extracto total de corteza, 5 c.c. cada doce horas, y DOCA 10 mgr. Al cuarto día suspendemos el extracto y se continúa con las dosis necesarias de DOCA, ingesta de sal e hidratos de carbono.

Este plan propuesto por Thorn es pasible de múltiples modificaciones dada la variabilidad de los cuadros clínicos. Durante las crisis agudas está contraindicado hacer enemas o administrar purgantes, lo mismo que dar morfina. Si el cuadro agudo se debe a procesos infecciosos, agregar la cantidad y calidad de antibióticos necesarios. Algunos autores (Albright



Ómaba) aconsejan agregar testosterona que favorece la rehabilitación del paciente y produce balance positivo del nitrógeno y el fósforo. Además se darán cantidades elevadas de vitamina C teniendo en cuenta que la corteza es uno de los reservorios importantes de esta vitamina. Las dosis indicadas oscilan entre uno y dos gramos por vía endovenosa.

A continuación comentamos el caso que el Dr. Schaposnik publica en el trabajo sobre implantación de DOCA y que es el más completo escrito hasta la actualidad. Esta paciente presentó una crisis aguda que gracias a la terapéutica intensa y precoz, pudo vivir.

Se trata de una mujer de setenta y dos años que tiene como antecedente de interés que a los cuarenta y cuatro años, a raíz del fallecimiento de una hija, sufre un trauma psíquico intenso, provocando un síndrome de depresión mental y físico, que la mantiene postrada durante dos años. A los sesenta y ocho años comienza a aparecer pigmentación parduzca en cara, manos, extendiéndose poco a poco a todo el cuerpo. Además malestar indefinido, astenia, adinamia, anorexia y diarreas; pérdida de peso, que de 85 kg. desciende a 59 kg. Posteriormente frente a otro trauma psíquico experimenta lipotimia, precedida de vómitos biliosos, cuadro febril (40°), delirio durante tres días y aumento de la pigmentación hasta llegar al bronceado negruzco. Tratada con antibióticos, oxígeno, extractos hepáticos totales y desoxicorticosterona, mejora, pero presenta con frecuencia recaídas.

En el exámen de la enferma, además de los cambios de color de la piel con pigmentaciones melanodérmicas, se anota un pulso pequeño, regular, ruidos - cardíacos apagados y presión arterial de 60 a 80 de máxima y 30 a 50 de mínima. Ha y un estado psíquico particular con tendencia al llanto inmotivado, profunda astenia y depresión melancólica. Es tratada con dieta hipersódica e hipopotásica, hipercalemica, 10 mgr. diarios de DOCA, extractos hepáticos, hierro (tenía tres millones setecientos cuarenta mil de eritrocitos y con 70% de hemoglobina), mejorando en forma rápida y gradual hasta alcanzar la tensión una máxima de 110-120 mm. Hg. y 60-70 mm. de Hg. la mínima. La dosis de sostenimiento de DOCA se mantuvo en los 5 mgr. diarios.

En estas condiciones, encontrándose bien equilibrada, tiene un cuadro gripal, que provoca una brusca lipotimia con hipotensión (85-50 mm. Hg) y estupor psíquico. Internada, se medica con 15 mgr. diarios de DOCA, penicilina, vitamina C y B.

Al día siguiente, sin mayor mejoría, al dar una inyección endovenosa por goteo de suero fisiológico, la enferma de su cuadro de estupor entra en coma profundo, con temperaturas de 39°6, pulso imperceptible, presión de 40 de máxima y 20 de mínima, no pudiéndose más tarde registrar la presión inclusive con el oscilómetro. Entonces, y durante seis horas consecutivas sin período de transición, dan todo ti-

48

po de drogas presoras y analépticas por las tres vías. La presión se elevaba y rápidamente caía a límites incompatibles con la vida. Al mismo tiempo se llegó a inyectar 75 mgr. de DOCA y 25 c.c. de extractos totales, 3.000 c.c. de solución salino glucosada, subcutánea, y 200 c.c. de café concentrado y caliente por vía rectal. Con esta terapéutica, a las seis horas se estabilizó la presión en 40 de máxima y 20 de mínima, y en los días sucesivos llegó a 100 de máxima y 60 de mínima, dándose hasta entonces 30 mgr. diarios de DOCA, 1000 c.c. de suero fisiológico y 1000 c.c. de suero glucosado isotónico subcutáneo y vitamina C 500 mgr.

A las 48 horas comienza a desaparecer el coma, permitiendo la alimentación por boca y continuando la terapéutica a base de suero fisiológico y glucosado, DOCA 20 mgr., y extractos totales. Continuando con esta terapéutica la enferma se recuperó de su crisis aguda, y está en condiciones de ser implantada con el objeto de prevenir futuras decaídas. Hasta la actualidad ha recibido tres implantes más y los resultados de los mismos pueden considerarse excelentes, pues el estado general se mantiene satisfactorio, sin necesidad de aportar inyeciones oleosas.

TRATAMIENTO CON LA CORTISONA

Con los mineralocorticoides solo solucionamos una parte de las perturbaciones, puesto que la falta de otras hormonas, y especialmente los glococorticoides -

mantiene a los pacientes con una resistencia pobre al stress, relativa debilidad general, hipoglucemia, y depresión nerviosa. En realidad, la mejoría que experimentan en su estado general con el tratamiento con desoxicorticosterona también se traduce en un aumento para la tolerancia de los otros síntomas.

Con el objeto de resolver la depresión de los glucocorticoides, se ha propuesto agregar al tratamiento la cortisona.

Cuando se rompe el equilibrio entre la corticotrofina y glucocorticoides por un lado, y somatotrófina y mineralocorticoides por el otro, aparecen cambios específicos que consisten en alteraciones de la permeabilidad capilar, de la proliferación conectiva, de la infiltración celular, de las enzimas intercelulares, de la presión arterial, del metabolismo hidrógeno carbonado, de las proteínas, de los electrolitos y del agua, de la formación de anticuerpos, etc.

Hemos comentado anteriormente el resultado del tratamiento con la desoxicorticosterona. Veamos ahora la importancia de completarlo con la cortisona.

La cortisona al igual que el ACTH, actúan en las alteraciones de la permeabilidad de las serosas, como en las sinoviales, hechos que relatamos a propósito de las manifestaciones reumatoideas por la DOCA. Ejerce pues una acción antiexudativa y antiinflamatoria.

Inhibe la hialinosis, provocada por los mi
neralocorticoides, disminuyendo la proliferación de
los fibroblastos, la neoformación vascular, y la e
laboración de la sustancia fundamental intercelular.
Estos cambios mesenquimáticos constituyen el grupo
de las llamadas enfermedades colágenas.

Inhibe la formación de anticuerpos y la reac
ción de choque antígeno-anticuerpo, de ahí el valor
en el tratamiento de las afecciones alérgicas. Los
glucocorticoides actúan favoreciendo la gluconeogéne
sis, y aumentando el glucógeno hepático. Esta acción
es fundamental para luchar contra la hipoglucemia
del addisoniano.

Tiene una acción eritropoyética.

También actúa sobre el metabolismo hidrosalini
no, al igual que la DOCA pero no con la misma intens
sidad. Favorece la retención del sodio y del agua,
después de cierto tiempo de tratamiento, y se produ-
ce al interrumpirlo una importante descarga de los
mismos.

Actúa sobre la serie hemática, provocando una
acción linfocítica y eosinopénica.

Estimula la corteza cerebral, llegando inclus
sive a la euforia exagerada. Además eleva la capaci-
dad para la resistencia general del organismo, teniendo
una marcada acción antiasténica, mejorando la hemod
dinamia y el mantenimiento de la vida.

En resumen, el beneficio que recibe el addisoniano con la cortisona se traduce en su intervención en la decaída resistencia al stress, la debilidad general, la hipoglucemia y la depresión nerviosa. Junto con la DOCA, el cloruro de sodio, y la cortisona la mejoría de los pacientes se manifiesta por aumento del apetito y del peso, mayor capacidad para realizar ta-reasfísicas e intelectuales, mejor tolerancia al ajue no sin manifestaciones hipoglucémicas. La cortisona se puede dar en inyecciones diarias de 12,5 a 25 mgr. de la suspensión de la droga, o bien 25 mgr. día por me- dio. Se administra también por vía bucal en iguales do- sis y en forma de comprimidos o jarabes. Otra manera es por implantación, lográndose el dobte propósito, jun- to con la DOCA, de disminuir el requerimiento diario de la dosis y evitar las inyecciones o la ingesta co- tidiana. Se implantan comprimidos de 100 mgr. que li- bera 1 mgr. diario como dosis de sostenimiento.

En las crisis agudas addisonianas la cortisona es un avance importante y se dan inyecciones intramus- culares de 100 a 300 mgr. el primer día, y luego 25 mgr. cada seis horas en los días siguientes.

Deben reforzarse las dosis en todas las circuns- tancias en que el enfermo estén situaciones de stress: enfermedades intercurrentes, infecciones, intervencio- nes quirúrgicas, traumatismos, emociones, etc.

12

Tratamiento con el extracto de regaliz:

Revors (1946), tratando con extracto de regaliz a pacientes con úlceras gastrorrenales, observó que algunos de ellos presentaban crisis de edema agudo de pulmón o de insuficiencia cardíaca congestiva, vinculando estos accidentes a la retención del sodio y agua por la terapéutica. Por este camino encontró una acción semejante del regaliz con la DOCA y el ACTH.

Groen y colaboradores (1951) tratan un addisoniano con desoxicorticosterona, y luego reemplazan esta por la raíz de regaliz en la dosis de 15 mgr. diarios por vía bucal, manteniéndose el equilibrio humoral logrado anteriormente con la DOCA. Al interrumpir el tratamiento reaparecen las manifestaciones addisonianas y estos síntomas son yugulados con 30 mgr. diarios de regaliz, comprobándose aumento del sodio, pérdida del potasio, e inversión de la hemoconcentración anormal.

Otro caso interesante es el de Molhysen y colaboradores (1951); tratan a un addisoniano que tiene una crisis aguda, con desoxicorticosterona, pero al suspender la droga reaparece el cuadro. Entonces, le dan 15 a 30 gramos por día de extracto acuoso de regaliz al 30% y se restablece, con desaparición de los síntomas de desequilibrio humoral. Al suspender el extracto, reaparecen las crisis pero de manera mucho más lenta que cuando se suspendió la DOCA. Se ha ensayado uno de los principales ingredientes de la droga, el glicérinato

con igual éxito.

Tratamiento con hormona testicular:

Los andrógenos colaboran en la retención del sodio y líquidos extracelulares, probablemente por acción sobre los túbulos renales. También disminuye la eliminación del nitrógeno, fósforo inorgánico y potasio (Kenyon y colaboradores - 1940). Mejora el trofismo de los músculos esqueléticos, según comprobaciones experimentales de Selye, aumentando su capacidad para los esfuerzos fatigosos y para situaciones de stress. Por estas razones se ha utilizado el propionato de testosterona como complemento de los tratamientos anteriores, demostrando su gran utilidad.

Vitaminoterapia:

Es necesario la presencia del ácido ascórbico para la elaboración de las hormonas corticales, y quizá por este motivo es que la vitamina C se encuentre en altas concentraciones en la corteza suprarrenal normal, y está muy disminuído en la enfermedad de Addison.

Ya nos referimos a la importancia de incorporar en las dietas alimenticias aquel grupo de alimentos ricos en vitamina C. Puede darse como dosis suplementaria 500 mgr. diarios, que deberá aumentarse cuando se hagan presente los períodos de recaída.

Dada la necesidad de tiaminas para el metabo-

lismo de **Dos** hidratos de carbono, debe administrarse a los enfermos en cantidad suficiente. Además de la vitamina B₁ es conveniente agregar el complejo B total.

Junto a este tratamiento dirigido a resolver el problema funcional de la insuficiencia glandular, debe realizarse la terapéutica etiológica, de ser posible. Todos nuestros enfermos eran de origen tuberculoso y recibieron paralelamente al tratamiento hormonal, estreptomina y ácido paraminosalicílico. Sobre este punto se puede consultar las historias clínicas adjuntas.

Casuística

Caso I P. D. argentino, de 33 años. Profesión obrero de la destilería. ingresó el 25-VII-1951.

Antecedentes hereditarios: Padre fallecido por hipertensión. Madre vive y es sana. Son siete hermanos, tres fallecidos: uno de parálisis, otro de neumonía y el tercero, ignora causa.

Antecedentes Personales: Nacido a término en parto normal. Lactancia materna. Fuericia normal. Sarampión. A los 8 años ictericia, acolia y coluria.

A los 25 años pleuresia del lado derecho que evoluciona en cinco meses, aparentemente si secuelas. A los 26 años es apendicectomizado. Luego padece de varicela. Hábitos de vida: alimentación mixta, abundante. Últimamente pérdida de apetito. Constipación crónica. Diuresis normal.

Enfermedad actual: Hace cuatro meses nota por primera vez, la presencia de manchas color café con leche, simétricas, en el dorso de ambas manos, del tamaño de una cabeza de alfiler. También las pigmentaciones se hallaban el frente y cara. Posteriormente, presenta intenso decaimiento, a pesar de lo cual continúa trabajando, hasta que mas tarde presenta mareos y estado nauseoso al realizar los esfuerzos y que desaparece con el reposo. Además flojedad en las piernas y sensación de presión en los hombros; también cree tener estado febril,

quo no es registrado por el termómetro.

Por este motivo se interna y es tratado con vitamínicos, teniendo en pleno tratamiento, una crisis que se inicia espontáneamente con sensación de presión en epigastrio, estado nauseoso, cefalea frontoorbitaria, y pierde el conocimiento que recupera al cabo de 10 horas. En el interin se aplica cloruro de sodio hipertónico y a desoxicorticosterona. Pasa el accidente, mejora con el tratamiento, pero la mayor parte de los días permanece en cama pues no tiene voluntad para levantarse. En estas condiciones se interna en el Hospital Español.

Estado Actual: Estado general aparentemente bueno.

Piel húmeda elástica, sembrada de numerosas manchas de color marrón y otras de tinte más negro, extendidas por las partes más expuestas a la luz solar. Estas manchas son muy variables en cuanto al tamaño y color. Oscilan desde la cabeza de alfiler, hasta confluír formando grandes manchas como la que se observa en la frente. Son especialmente numerosas en la frente pómulos pabellones de la oreja cuello y parte superior de tórax. También en dorso de antebrazos y ambas manos. Hay pigmentaciones en los pliegues de flexión de las articulaciones interfalángicas. No se observan en areólas mamilares ni en los genitales. Se presentan manchas de color parduzco azulado en mucosa de labios y en la cara interna de las mejillas y paladar.

En tórax, aparato respiratorio, normal. Aparato

circulatorio: pulso regular, igual, blando, frecuencia 80. Tensión arterial: máxima 140, mínima 90. Sin sin cronismo radiofemoral. Area cardíaca dentro de límites normales. Ruidos de timbre e intensidad normal o ligeramente disminuido en intensidad, especialmente el primero.

Abdomen: hígado dentro de límites normales. Movilidad respiratoria normal. En abdomen no se encuentra nada a la inspección ni a la palpación.

La fuerza muscular de miembros inferiores, discretamente disminuidas.

Reflejos tendinosos normales.

Al examen de columna se palpa ligera resistencia muscular en región lumbar.

Evolución y tratamiento: 14-VIII-51; Presión arterial antes de ejercicio: máx. 115 min. 90. Después de ejercicio: acostado max. 110 min. 88. De pie max 90 min. 75. Se comienza con prueba de Power-Winder. No se consiguió dar citrata de potasio, por lo que só lo se indica régimen sin sal y sin azúcar. Peso del enfermo 64 kilos.

15-VIII-51: A las 10 horas el enfermo presenta un síndrome de colapso (sudoraciones, enfriamiento de extremidades), con una presión arterial de max. 90, min. 70. Se medicó con 20 miligramos de DOCA intramuscular, y 40 c.c. de suero clorurado hipertónico. A los 30 minutos de esta medicación, la presión arterial su

be a max. 105 min. 80.

Los resultados de los análisis de la prueba son cloro plasmático 3,51 grs. ‰, sodio en plasma 3,42 gr. ‰, glucemia 0,92 grs. ‰. Cloruro de sodio en orina 3,42 grs ‰.

Se instituye régimen con sal y azucar, se agrega cloruro de sodio 0,50 gramos por comida, 10miligramos de DOCA y suero clorurado hipertónico 40c.c.

19-VIII-51 presión arterial max. 110, min. 75

20-VIII-51 presión arterial max. 125 min. 80

21-VIII-51 presión arterial max. 130 min. 80

se reduce la dosis de doca a 5 miligramos y se suspende el suero clorurado hipertónico.

23-VIII-51 presión arterial max. 135 min. 80

24-VIII-51 presión arterial max. 140 min. 90

9---VIII-51 Dosaje de 17-cetoesteroides neutros totales en orina de 24 horas: 1,10 miligramos equivalentes de dehidroisoandrosterona.

29-VIII-51 Mantoux en brazo solución 1/10.000 a las 48 horas alérgico.

3-IX-51 presión arterial max. 145 min. 95

20-IX-51 Potasio en suero 0,18 grs. ‰

glucemia 0,98 grs. ‰

21-IX-51 presión arterial max. 130 min. 90

21-XII-51 en la fecha se considera oportuno efectuar la implantación de pellets de desoxicorticosterona.

✓

Estado actual del enfermo: peso 56,100 kg., presión arterial, acostado máx. 140, mín. 90. De pie máx. 135, mín. 90. Pulso acostado 96 por minuto. De pie 120 por minuto. No presenta trastornos gastrointestinales. Melanosis cutánea y mucosa. Actividad física: cansancio fácil al movimiento presentando astenia sobre todo de los músculos de la cadera y de los miembros inferiores. Actividad psíquica conservada. Análisis de sangre: urea en plasma 0,37%, glucemia 1,08 gr.%, cloro globular 1,78 gr.%, cloro plasmático 3,72 gr.‰.

La dosis de desoxicorticosterona de sostenimiento es de 5 mgr. diarios de DOCA.

Acto quirúrgico: incisión de 2 cm. bajo el ángulo inferior de la escápula izquierda, se llega a tejido celular y con pinza de Kocher se labran 4 celdas, dos a cada lado y en pleno tejido se colocan los 4 pellets de 100 mgr. cada uno. Se cierra la herida con agrafes.

Se suspende la DOCA intramuscular.

19-VIII-52 Presión arterial máxima 140 mínima 100 Desde el 5 de julio toma un comprimido diario de cortisona.

26-VIII-52 Presión arterial máxima 150 mínima 100 Peso corporal 65,250 kg. Estado general muy bueno, puede caminar 1- a 12 cuabras sin molestias.

28-VIII-52 Hb. : 48 gr.
Prot. : 69 gr. ‰

60

Cl. Plasmático: 3,50 gr. ‰
Cl. globular : 1,82 gr. p/minuto
R.alcañina : 54
Eritro. : la. h. 5 mm.

3-IX-52 Potasemia : 0,28 ‰

13-IX-52 Presión arterial máx.150; mín.110. Pe
so corporal 67 kg.

11-X-52 Presión arterial máx. 135; mín.105. En
la fecha se plantea una nueva implantación de pellets
Se hacen cuatro comprimidos subcutáneos de 100 mgr.
cada uno.

4-XI-52 Presión arterial máx.150; mín.110. En
esta oportunidad presenta dolores en columna cérvi
co dorsal, articulaciones de ambas rodillas y pié.
Presenta rigidez de cuello y dificultada la marcha.
Además vómitos y cefalea. Por la imposibilidad de
conseguir cortisona se disminuye la sal y se agrega
testosterona, tres por semana.

27-XI-52 Presión arterial máx.150; mín.110. Des
de hace tres días nota cansancio muscular, con difi
cultad para elevar las piernas, intensa astenia. Ape
tito conservado. Hacediez días tuvo vómitos. El en-
fermo vincula su malestar a los días calurosos. Des
de el comienzo de su enfermedad nota disminución de la
l**í**bido.

El cambio de coloración se ha aclarado nota-
blemente, sobre todo en la frente donde desaparece la
mancha color café con leche.

6-XII-52 Continúa con dolores en la pantorri-
lla y en columna c6rvico dorsal. Cansancia a esfuer-
zo moderado. Presi3n arterial m6x. 160; m6n. 110. Pe-
so 57,500 kg. A6n no consigui3 cortisona.

13-XII-52 Presi3n arterial m6x. 145; m6n. 110.
El enfermo se encuentra muy mejorado, manifestando
la relaci3n de su estado general con el cambio de
temperatura.

CASO II A. J. Espa3ol - 46 a6os - Ingres3
el 23-6-52.

Antecedentes hereditarios: padre fallecido
a los 70 a6os, y madre a los 72 a6os, sin presentar
enfermedades dignas de menci3n. Tiene nueve herma-
nos sanos, una hermana operada por fibroma hace sie-
te a6os.

Antecedentes personales: sexto en orden de
embarazo. Pi3 bot cong6nito. Deambulaci3n dificulta-
da por la mal formaci3n. Sarampi3n en infancia. Des-
de los diez a6os comienza a aparecer deformaci3 pa-
latina de la columna vertebral, en cif3sis, proba-
blemente pottica. A los diez y siete a6os es inter-
venido quir6rgicamente en ambos pies, siendo enyesa-
do y precisando usar posteriormente aparatos ortop6-
dicos. A los 18 a6os, con motivo de un estado gripal
con cefaleas, guarda reposo en cama un mes, quedando
posteriormente con debilidad, cefalea persistente,

zumbido de oídos y frecuentes resfríos; se diagnostica una teniasis y luego de tratamiento, mejora. A los 22 años dolor en cara anterior de tórax, próximo a la areola mamilar izquierda, apareciendo una tumoración fluctuante que es operada con resección de costilla, tratándose propablemente de un absceso frío. A los 25 años, tres meses después de residir en nuestro país, adquiere una neumonía, guardando cama con tratamiento durante casi un mes. A fines de 1942 nuevamente dolor en región esternal, con la presencia de tumoración, que es tratado varios meses con calcio y vitaminas. En abril de 1943 se punza la tumoración (absceso frío ?) quedando hasta la actualidad con una fístula. En abril de 1951, dolor y tumoración en rodilla izquierda sacándose radiografía, pero ignora mas datos.

Enfermedad actual

Comienza en diciembre de 1951 que es internado por presentar un cuadro asténico, con vómitos que se repiten durante 25 días. En abril de 1952 llama la atención a los familiares un brusco cambio de coloración de la piel; además presenta el enfermo dolores difusos generalizados, anorexia, náuseas y a veces vómitos, acompañado este cuadro de astenia matinal y vespertina. Con esta sintomatología se interna en el mes de junio en el servicio de clínica quirúrgica, pasando al mes siguiente al servicio de clínica médica.

Estado actual: enfermo en decubito dorsal por su intensa astonia. Piel húmeda de color marrón oscuro en partes descubiertas, y sembrada de múltiples pigmentaciones lenticulares de color negro, más manifiestas en pómulos, dorso de nariz y pabellón de orejas. También en cuello y hombros; en cara dorsal de antebrazos y manos las pigmentaciones alcanzan el tamaño de una lenteja; en cara palmar los pliegues de flexión se encuentran hiperpigmentados. También hay algunas manchas lenticulares en ambas piernas. En mucosa bucal, manchas de color parduzco azulado de distribución no simétrica y que se extiende en la cara interna de los labios y de la mejilla, algunas en el paladar y en la región sublingual. Piezas dentarias en mal estado de conservación e higiene. Existe una amigdalitis aguda derecha y tapón de cera bilateral.

Columna con deformación cifoescoliotica en zona cervicodorsal, con las modificaciones características del tórax. En cara anterior de torax, a la altura de la tetilla izquierda, hay dos cicatrices, una con restos de la fístula anterior. No se observan modificaciones de los ruidos cardíacos en cuanto a su ritmo, pero se auscultan muy alejados probablemente por interposición de parénquima pulmonar. Pulso igual, regular, blando. Frecuencia 68, presión arterial máx.80 mín.40. Aparato respiratorio hipersonoridad en ambos campos pulmonares. Murmullo vesicular abolido. Algunos rales diseminados en ambas ba-

64

sos.

Abdómen : hígado dentro de límites normales
No se observa nada anormal a la palpación. Genitales discretamente hiperpigmentados.

Evolución y tratamiento:

14-VII-52 Presión arterial máx. 80; mín. 40. Se me
----- dica con diez miligramos de DOCA . Transf
fusión 300 c.c. Suero fisiológico 500 c.c. Dieta hi
persañada o hiperhidrocarbonada. Luego de 12 horas
de esa medicación desaparece la astenia y la presión
arterial llega a máx. 140 y mín. 65.

16-VII-52 Presión arterial máx. 120; mín.80

19-7-52 Presión arterial máx. 130; mín.70. Se dis
----- minuye la cantidad de DOCA a 5 mgr.

22-VIII-52 Peso actual 45 kg. (al ingreso 47,500 kg.)
----- Desde el día 19 presenta cuadro febril
con temperatura a la tarde de 38°2 y matinal de 36°.
La astenia ha disminuído; antes no podía realizar el
más mínimo esfuerzo. Los vómitos, igual que las náu-
seas, desaparecieron.

Desde esa fecha según manifiesta el enfermo,
comenzó a sentir dolores en las mucosas labial y se
observa en la actualidad lesiones ulcerosas en cara
interna de labio superior e inferior, muy dolorosas,
cubiertas de exudado blanco. El enfermo, que había
mejorado notablemente, empieza a sentir astenia. Se
indica penicilina, 100.000 unidades cada cuaatro ho
ras, y continúa con la DOCA.

23-VIII-52 Presión arterial máx. 135; mín.80. Des
 ----- de la tarde de ayer cefalea frontoorbi
 taria. Por la mañana, escalofrío y temperatura de 39°
 Presenta una angina roja. Se agrega a la medicación
 anterior supositorios de amiglobismol (1 suposito-
 rio cada 6 horas).

25-VIII-52 Presión arterial máx. 110; mín.60. Des
 ----- de el día anterior afebril; la cefalea
 ha desaparecido, igual que las palpitaciones. Fau-
 ces discretamente congestivas, sobre todo en pila-
 res anteriores. Las lesiones bucales persisten e-
 ro de menor tamaño y sin rodete inflamatorio.

26-VIII-52 Presión arterial máx. 145; mín.90.

28-VIII-52 Presión arterial máx. 140; mín.90. Peso
 ----- corporal 45,750 kg.

3-IX-52 Máxima 160; mínima 80. Peso corporal 46k.
 ----- 500 gr.

5-IX-52 Presión arterial máx. 160; mín.100. Dosaje
 ----- de 17-cetoesteroides: 1,71 mgr. en 24 ho-
 ras. Apetito mejorado; se siente muy bien, sin as-
 tenia.

10-IX-52 Dosaje de 17-cetoesteroides: 7,20 mgr.

11-IX-52 Presión arterial máx. 150; mín.100. Te-
 ----- niendo en cuenta la mejoría evidente del
 enfermo y que la presión arterial se ha estabiliza
 do, se reanueva efectuar la implantación de cuatro
 pellets de 100 mgr. cada uno de DOCA, que se efec-
 túa a 8 cm. por debajo del ángulo de la escápula
 izquierda.

- 12-IX-52 Presión arterial máx. 110; mín. 80 Dosaje
 ----- de 17-cetoesteroides: 5,10 mgr.
- 21-X-52 El enfermo presenta edemas en ambas regio
 ----- nes maleolares, vómitos y cefaleas. La pre
 sión arterial se elevó a 170 máx. y mín. 115. Este
 cuadro se considera como de origen cardiogeno por
 hiperdosificación y se indica reducir la ingesta de
 sal.
- 23-X-52 El enfermo está muy mejorado pero continúan
 ----- los edemas maleolares. La presión arterial
 máx. 160; mín. 110. E
- 30-X-52 Presión arterial máx. 140; mín. 110. Los e-
 ----- demas desaparecieron totalmente. El peso
 corporal de 47 kg. Discretos dolores musculares con
 preferencia en miembros superiores, apetito regular;
 a la ingestión de alimentos aparece crisis de hipo
 que dura una hora.
- 23-XII-52 Hace una semana el enfermo presenta vómi
 ----- tos inmediatamente después de la comida,
 diarrea dos o tres deposiciones matinales abundantes,
 apetito regular, peso corporal 48,700 kg. Presión ar
 terial máx. 120; mín. 100. Se indica agregar al régi
 men poca cantidad de sal.

CASO III : M.M., español-41 años - obrero de
 Y.P.F.- Fecha de ingreso 10-XI-52.

Antecedentes hereditarios: padre hipertenso
 de 67 años; madre de 63 años, se encuentra bien. Tie

ne dos hermanos, uno padece de úlcero duodenal.

Casado con esposa sana, dos hijos sanos.

Antecedentes personales: A los dos años sarampión, a los seis años tos convulsa, ambas tratadas y curadas bien. A los dos años fué operado por infarto ganglionar, retromaxilar izquierdo.

Con relativa frecuencia, cuantos febriles de ocho adiez días de duración, y que desaparecen con medicación antipirética. Hace siete años fué amigdalectomizado. Hace cuatro años, porceso infla^mmatorio en la bolsa prerrotuliana izquierda, siendo operado, y extrayéndose gran cantidad de pus. Luego otro abceso en región precordeal. En 1932 episodio caracterizado por temperatura alta, tos, expectoración mucopurulenta y gran astenia. Se hizo examen de esputos, desconociendo el resultado, pero lo tratan con neumotorax durante un año y tres meses. Radiológicamente le informan que la lesión había cicatrizado dos años después.

Desde hace tres años presenta cuadro fobriles con anginas. Es medicado en distintas oportunidades con penicilina, estreptomycin. La última angina roja la padeció en enero de este año.

Hábitos de vida: nacido en Zamora - España - se trasladada al año a Argentina, viviendo en La Plata y Neuquén durante ocho y diez años; en la actualidad reside en Berisso, trabajando en la destilería, pero en



tareas administrativas.

Alimentación mixta con muy buen apetito has
ta su enfermedad actual. Bebedor de un vaso de vino
por comida, y de bebidas blancas pero en poca cantidi
dad. No es fumador.

Catársis: era estreñido de dos a tres días y
actualmente precisa de laxantes. A veces sangre al
final de la defecación por hemorroides. Diuresis:
micturia.

Enfermedad actual: desde hace un año, y por
informes de gente amiga, observan que cambia de co-
lor, siendo de un tinte más oscuro, como " quemado
por el sol", en cara y manos. En abril de este año,
molestia epigástrica imprecisa, inmediatamente des-
pués de la comida. Vé faluctativo, quien lo trata con
colagogos, pero no mejora; hasta entonces perdió alrede
dor de 6 kg. (80, a 74 kg.) en dos o tres meses.
EN AGOSTO nota que la melanodermia se intensifica, a
pareciendo manchas pequeñas distribuidas en ambas piede
nas y en la mucosa labial de color azuladas. Además
cansancio, encontrándose imposibilitado para los es-
fuerzos comunes. Esta astenia aparece sobre todo a la
tarde. Por este motivo, se interna en el Hospital Itali
ano durante 22 días, donde desmejora rápidamente,
perdiendo 10 kg., aumentando en forma evidente la as
tenia, desapareciendo el apetito y presentando vómito
casi inmediatamente después de comer. Sin gran mejoría
resuelve irse del hospital, y días después se intensifi

63

fica la astenia y la coloración de la piel, apareciendo nuevas manchas distribuidas por la cara y todo el cuerpo. El cansancio ahora le imposibilita hacer esfuerzos mínimos, como vestirse, afeitarse, agacharse, etc. Los vómitos continuaron hasta la actualidad. Desde hace 20 días mareos muy rebeldes e insomnio.

10-XI- 52 Presión arterial máx. 90; mín 70.

14-XI-52 Presión arterial máx. 110; mín. 70 Peso ----- corporal 64 kg.

15-XI-52 Presión arterial máx. 110; mín. 70 .Peso ----- corporal 64,570 kg.

22-XI-52 Presión arterial máx. 110; mín.70. Peso ----- corporal 64,750 kg.

24-XI-52 Se reanueva la implantación de cuatro pellets de 100 mgr. cada uno.

25-XI-52 Presión arterial máx. 100; mín. 70.

29-XI-52 Presión arterial máx. 95; mín. 70. Peso ----- corporal 62,700 kg.

1-XII-52 El enfermo comienza con astenia, dolor de garganta, dolores musculares en pantorrilla; estado febril 39° y aftas en mucosa gingival. Se indica penicilina. estreptomocina. amigdobismol y DOCA 5 mgr. adicionales.

3-XII-52 Comienza a mejorar desapareciendo la fiebre.

4-XII-52 Presión arterial máx. 90; mín. 80.

2

6-XII-52 Presión arterial ma. 90; min. 100

----- Dosaje de 17-cetosteroides 2,86 mgra.

11-XII-52 Presion arterial: max. 100; min. 60

18-XII-52 Desde ayer tiene dolor en las articulaciones interfalángicas y del codo. Presenta dificultad para mover los dedos.

22-XII-52 Presión arterial: max. 120;min. 78. Peso

----- corporal 63 kilos.

Se nota muy mejorado, desapareciendo los dolores articulares, pero quedando cierta torpeza al mover los dedos.

7

1

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bañuelos M.- Manual de Patología Médica. Editorial Científica Médica. Barcelona. Tomo 1. 1943
- 2.- Bergmann G., Staehelin R., Salle V.- Tratado de Medicina Interna. Editorial Labor. Tomo VII. 1945.
- 3.- Currens J. H. and White P. D.- Congestive heart failure and electrocardiographic abnormalities resulting from excessive desoxycorticosterone acetate therapy in the treatment of Addison's disease. Amer. Heart Jour., 27:611, 1944.
- 4.- Fournier Mussio J. C.- Trat. de End. Clínica. Editorial Kraft. Tomo II 1950.-
- 5.- Genes L., Mahoudeau D. y Bricaire, Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris.-63:532, 1947.-
- 6.- Genes L. De, Mahoudeau D., Tavernier et Vila.- Maladie d'Addison. Premiers essais et résultats - d'une cortine de synthèse. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 1:502, 1939.-
- 7.- Genes L. De, - Le traitement des insuffisances glandulaires par les implants hormonaux. Rev. A.M.A. 61:556, 1947.-
- 8.- Goodman L y Gilman A. - Bases farmacológicas de la terapéutica. Edit. Hispano-Americana México. 1945.
- 9.- Kendall E, C.- The function of the adrenal cortex. J.A.M.A., 116:2394, 1941.-
- 10.- Knowlton Abbie I.- The Modern treatment of

Addison's disease.- The Medical Clinics of North America.1952.-

11.- Loeb, R.F., Treatment of Addison's disease. J.A. M.A. 112:2511, 1939.-

12.- Mc Cullagh E.P. and Ryan E.J.,- The use of desoxycorticosterone acetate in the Addison's disease.J. A.M.A. 114:2530,1940.-

13.- Mc Gavack T.H. Change in heart volume in Addison's disease andtheir significance. Am. heart. J. 21: 1,1941.-

14.- Mc. Gavack T.H.,- The size of the heart as a guide to the treatment of Addison's disease with desoxy - corticosterone acetate.Am. Heart J. 24:99, 1942.-

15.- Mc Gavack T.H. and Babcock L.- A planned dietary in the treatment of Addison's disease with desoxy corticosterone acetate. Am. J. Dig. Dis. 10:385,1943.-

16_Mac GavackT.H.- Critical evaluation of cardiac mensuration in the treatment of Addison's disease with desoxycorticoicosterone acetate. Am. HeartJ. 27:331,1944.

17.- Molhuysen J.A., Gerbrandy J., Vries L.A. de, Jong J.C. de, Lenstra, J.B., Turner, K.P.,Borst J. G. G., A liquorice extract with deoxycortone-like action.San cet 2:381:1950 .-

18.- Pasqualini R.Q.- Stress. enfermedades de la adaptación ACTH y cortisona.Editorial Ateneo. 1952.-

- 19.- Pasqualini R.Q. y Perez B.- Tratamiento de la Enfermedad de Addison. Injerto subcutáneo de los comprimidos de acetato de desoxicorticosterona. La Prensa Médica Argentina. 30;82,1943.-
- 20.- Perera G.A., Knowlton A.I., Lowell A. and Loeb E. F. - Effect of desoxycorticosterone acetate on the blood pressure of man. J.A.M.A. 125; 1030,1944.-
- 21.- Raab W.- Cardiovascular effect of desoxycorticosterone in man. Am. Heart J. 24; 365, 1942.-
- 22.- Rivoire R.- Le traitement de la maladie d'Addison. Presse Med. 56;1122, 1935.-
- 23.- Rivoire R.- Le traitement de la maladie d'Addison. Presse Med. 1;2;, 1939.-
- 24.- Rospide P.C.- Artritis por desoxicorticosterona en el curso del tratamiento de un caso de enfermedad de Addison. Prensa Médica Argentina 38:18, 1950.-
- 25.- Rynearson E. H.,-The treatment of Addison's disease. J.A.M.A. 111:897, 1938.-
- 26.- Shaposnik F.- Progresos terapéuticos en medicina interna durante el año 1947. Endocrinología. La Prensa Médica Argentina. 35;10,11,1948.-
- 27.- Shaposnik F.- Progresos terapéuticos en medicina interna durante el año 1950. Endocrinología. La Prensa Médica Argentina. 38; 18, 1951.-
- 28.- Shaposnik F.- Progresos terapéuticos en medicina interna durante el año 1951. Endocrinología. La Prensa Médica Argentina. 39;25, 1952.-

29.- Schaposnik F.- Tratamiento de la enfermedad de A
ddison por implantación de desoxicoticosterona. La Pre
sa médica Argentina. 35; 27, 1948.-

30.- Selye H. Sylvester O. and Leblond C.P.- Hormonal
production of arthritis. J.A.M.A. 124;201,1944.-

31.- Silvette H., Britton S.W. and Kline R.- Carbohy-
drate changes in various animals following potassium
administration. Am. J. Phys. 1938, 122 524-529

32.- Swingle W. Parkins W.N. Taylor A.R. and Hays H.
W.- Study of circulatory failure of adrenal insuffi-
ciency and analogous shock-like conditions. Am. J. Phy.
1938, 123, 659-667.-

33.- Thorn G.W. and Firor W.M.- Desoxycorticosterone a
cetate therapy in Addison's disease. J.A.M.A. 114; 2517
1940.-

34.- Thorn G.W.- Clinicals use of extracts from adre -
nals cortex and of synthetics products having similar
action. J/A.M.A. 125;10, 1945.-

35.- Urbach.- Possible endogenous-allergic mechanism
of hormonal arthritis. J.A.M.A. 124;731, 1944.-

36.- Zondek B.- Intravaginal implantation of hormone
pellets Lancet. 2;423;1947.-

Ernest L. Harvey *Harvey*

Seu 74 fajal -



[Handwritten signature]