

Clínica Médica «B». — Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina de Barcelona
(Prof. M. Soriano)

Antagonismo entre la hormona del crecimiento y cortisona*

por J. M. Cañadell

(Recibido para publicar el 28 de diciembre de 1953)

En 1921, Evans y Long (3) demostraron que la inyección de un extracto salino del lóbulo anterior de hipófisis de buey es capaz de estimular el crecimiento de la rata. Ulteriormente, Smith (12) demostró que las ratas hipofisoprivas, tratadas con dichos extractos, reanudan su crecimiento, interrumpido a raíz de la extirpación de la glándula. A partir de estas experiencias, se han llevado a cabo una serie de trabajos cuyo resultado ha sido la obtención en forma pura de la hormona del crecimiento o somatotrofina (abreviadamente, STH).

La demostración de la existencia de otro principio hipofisario capaz de estimular el desarrollo y actividad funcional de las suprarrenales se remonta a 1930, cuando Smith (13) demostró que la hipofisectomía causa atrofia suprarrenal y que la administración de extractos hipofisarios corrige este fenómeno y llega a causar hipertrofia cortical. Esta hormona adrenocorticotrófica (abreviadamente, ACTH) se obtiene en la actualidad en forma pura y encuentra un amplio empleo en terapéutica clínica.

La hormona somatotrófica (= STH) y la hormona corticotrófica (= ACTH), a pesar de su distinto campo de acción, ejercen

(*) Debemos agradecer al doctor S. Pagés Maruny el suministro de la hormona del crecimiento que empleamos en estas experiencias. Esta hormona somatotrófica se obtuvo a partir de adenohipófisis bovina y su eficacia ha sido ampliamente comprobada, tanto en experiencias de valoración como en el tratamiento de varios casos de infantilismo hipofisario.

efectos diametralmente opuestos en lo que atañe al crecimiento somático. En 1937, Moon (10) demostró que los extractos hipofisarios, ricos en ACTH pueden inhibir el desarrollo corporal. Según Albright (1), una de las características clínicas más importantes del síndrome de Cushing, del niño o del adolescente, es la detención del crecimiento. La reacción de alarma y el síndrome de adaptación de Selye comportan una hipersecreción de ACTH y una detención del desarrollo y pérdida de peso (11). Marx y colaboradores (9) y Engel y su grupo (2) han demostrado que la ACTH pura es capaz de anular totalmente los efectos de la STH.

La acción inhibitoria del crecimiento que posee la ACTH no es de tipo primario. Por un lado, se anula extirpando las suprarrenales; por otro lado, Ingle, Higgins y Kendall (4) vieron que la administración de extractos corticales o de 11-oxicorticoides tiene idénticos efectos que la hormona hipofisaria.

El mecanismo metabólico por el cual la STH favorece el desarrollo somático se atribuye a un aumento de la retención nitrogenada [Lee y colaboradores (5, 6); Young (16)], mientras que la detención del desarrollo y la pérdida de peso producidas por la ACTH y los 11-oxicorticoides, se deben a un aumento del catabolismo proteico y al consiguiente equilibrio nitrogenado negativo [Long, Katzin y Fry (8); Lewis y colaboradores (7); Sprague (14)].

Según lo expuesto, por lo que se refiere al crecimiento corporal y al metabolismo proteico, la ACTH y los 11-oxicorticoides, por un lado, y la STH, por otro, tienen acciones diametralmente opuestas. Partiendo de este punto procedimos a confirmar la existencia del mencionado antagonismo e intentamos demostrar la posibilidad de anular totalmente la pérdida de peso y la eliminación de nitrógeno causadas por la cortisona mediante la administración simultánea de hormona del crecimiento. Para ello efectuamos las experiencias que a continuación detallamos.

Material y métodos

Se prepararon cinco lotes de tres ratas machos, adultos, de un peso comprendido entre 230 y 268 g. Todos los animales recibieron la alimentación habitual en nuestro laboratorio en cantidad sobrada y agua *ad libitum*. Diariamente se comprobó la comida consumida y el peso de cada uno de los quince animales. Cada noche, a las nueve, se retiraron los animales de las jaulas donde habían pasado el día y se colocaron separadamente en cajas especiales con embudo para la recogida de la orina. Cada día, a las nueve de la mañana, después de haber pasado las doce horas de la noche en dichas jaulas, los animales eran trasladados a las jaulas ordinarias, en donde quedaban durante las doce horas del día.

A fin de evitar que pasaran restos alimenticios en la orina, durante las doce horas de recogida de la misma suprimíamos el alimento, el cual, como ya indicamos, se suministraba en cantidad sobrada durante las doce horas siguientes.

Diariamente, en la orina emitida por los distintos grupos de ratas, procedimos a la determinación del nitrógeno total. Para ello empleamos el método de Kejeldahl, modificado por Wong (15), utilizando un aparato de destilación con dispositivo de arrastre de vapores.

Los cinco lotes de animales fueron tratados diariamente de la siguiente forma :

- Lote 1.* Testigos. Suero salino 0'10 c. c.
- Lote 2.* Hormona somatotrófica 0'05 c. c. (equivalente a 1 u. r.).
- Lote 3.* Acetato de cortisona 1'25 mg.
- Lote 4.* Hormona somatotrófica 0'05 c. c. + acetato de cortisona 1'25 mg.
- Lote 5.* Hormona somatotrófica 0'05 c. c. + acetato de cortisona 2'50 mg.

Resultados y comentario

Las curvas de la figura 1 indican las variaciones del peso corporal medio de los cinco grupos de animales durante los diez días de la experiencia. Los animales del lote testigo presentaron muy escasas variaciones de peso, comenzando por 259 g. y terminando en 262 (aumento de 3 g.). Los animales del lote 2 (tratados únicamente con STH) presentaron un aumento constante de peso, pasando de 252 a 278 g. (aumento de 26 g.). Los animales del lote 3 (tratados con cortisona), después de una fase de estabilización, perdieron peso de una forma gradual, pasando de 242 a 230 g. (pérdida de 12 g.). La curva ponderal de las ratas del lote 4 (hormona somatotrófica + cortisona 1'25 mg. ascendió lentamente, pasando de 244 a 254 g. (aumento de 10 g.). Finalmente, el peso de los animales del lote 5 (hormona somatotrófica + cortisona 2'50 mg.) quedó prácticamente estacionado, pasando de 246 a 243 mg. (pérdida de peso de 3 g.).

La primera parte de nuestra experiencia confirma la tesis expuesta anteriormente acerca del antagonismo entre la STH, por un lado, y la ACTH y la cortisona y otros 11-oxicorticoides, por el otro. En la misma vemos que el aumento de peso producido por la administración diaria de una dosis de hormona del crecimiento equivalente a 1 unidad rata, queda totalmente anulado por la inyección conjunta de 2'50 mg. de acetato de cortisona; la administración de dosis inferiores de esta última no llega a anular totalmente los efectos de la STH.

Las gráficas de la figura 2 corresponden a la segunda parte de nuestra experiencia y se refieren a la eliminación urinaria de ni-

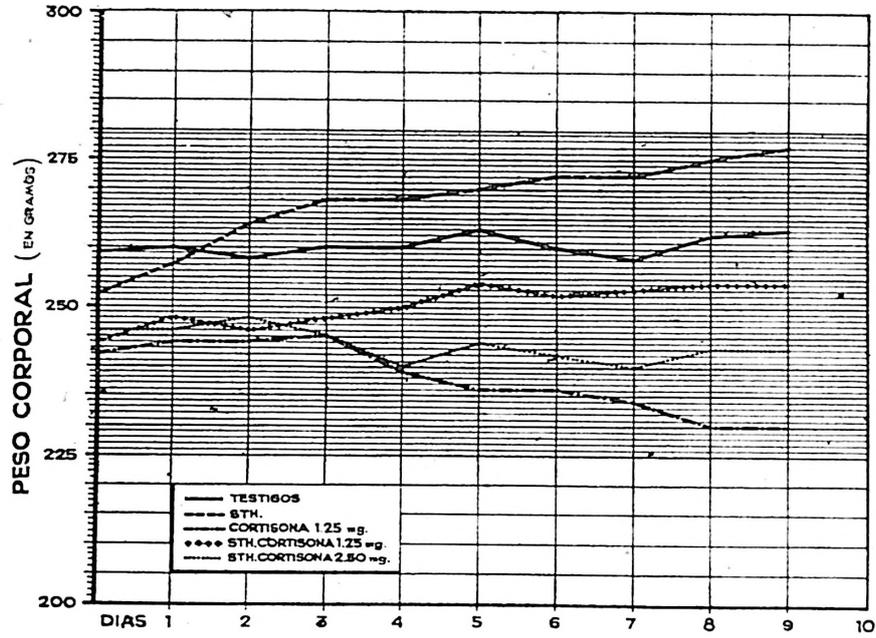


Fig. 1. — Curvas ponderales

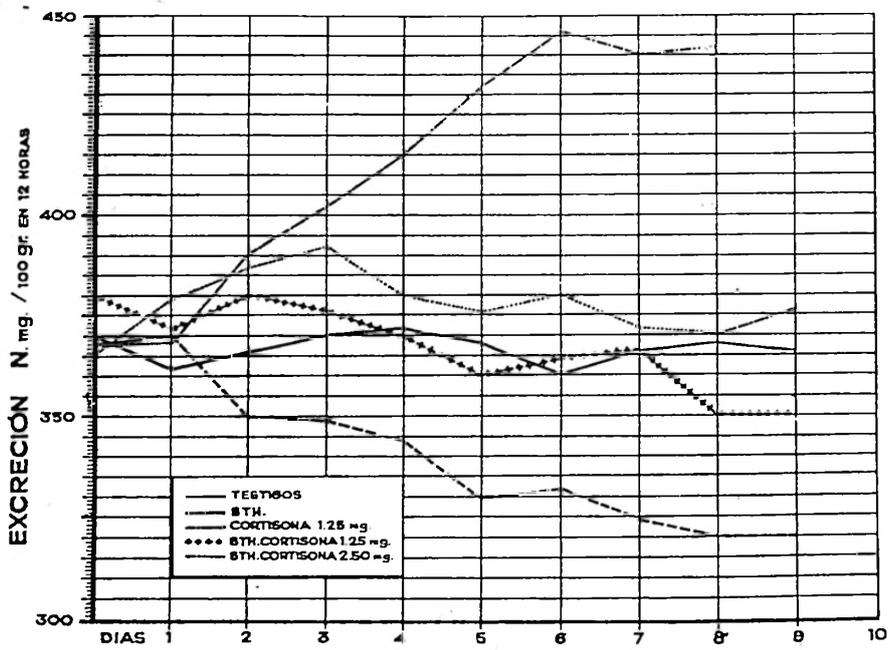


Fig. 2. — Eliminación urinaria de nitrógeno

trógeno total, determinada por períodos de doce horas diarias, expresada en miligramos y calculada en relación a 100 g. de peso corporal. Según vemos, el grupo testigo eliminó una cantidad prácticamente constante, entre 360 y 372 mg. En los animales del lote 2, vimos que el tratamiento con STH se acompaña de una paulatina disminución de la excreción nitrogenada (de 368 a 320 mg.). En las ratas del lote 3, tratadas con cortisona, la excreción de nitrógeno sigue un curso inverso, aumentando progresivamente (de 368 a 442 mg.). En los grupos 4 y 5, tratados con cortisona y STH, los efectos opuestos de ambas hormonas se antagonizan mutuamente y la curva de eliminación sigue un curso horizontal, a un nivel análogo al de la curva del grupo testigo, con una ligera disminución en los animales del grupo 4, que sólo recibieron 1'25 mg. de cortisona.

Esta segunda parte de nuestras experiencias contribuye a confirmar el antagonismo existente entre la STH y la cortisona. Al igual que vimos al estudiar las variaciones del peso corporal, la determinación de la excreción urinaria de nitrógeno demuestra que el catabolismo proteico causado por la cortisona puede anularse totalmente por el efecto anabolizante de la hormona del crecimiento; en este sentido, una unidad rata prácticamente anula los efectos de 2'50 mg. de cortisona.

Resumen

Se demuestra la existencia de un antagonismo entre la cortisona y la hormona hipofisaria del crecimiento en lo que atañe al desarrollo somático y a la eliminación urinaria de nitrógeno total. El efecto catabólico de 2'50 mg. de acetato de cortisona administrados diariamente a ratas adultas puede llegar a anularse mediante la inyección simultánea de 1 unidad rata de hormona del crecimiento.

Summary

The existence is shown of an antagonism between cortison and the hypophysary hormone of growth with regards to the somatic development and the total urinary elimination of nitrogene. The cathabolic effect of 250 mg. of acetate of cortison administered daily to adult rats may be cancelled by a simultaneous injection of 1 U. rat of growth hormon.

Bibliografía

1. ALBRIGHT, F. : *Harvey Lectures*, **38** : 123, 1942-43.
2. ENGEL, M. L., VIAU, A., COGGINS, W., y LYNN, W. : *Endocrinology*, **50** : 100, 1952.

3. EVANS, H. M., y LONG, J. A. : *Anat. Record*, **21** : 62, 1921.
4. INGLE, D. J., HIGGINS, S. M., y KENDALL, E. C. : *Anat. Record*, **71** : 363, 1938.
5. LEE, M. O., y AYRES, G. B. : *Endocrinology*, **20** : 489, 1936.
6. LEE, M. O., y SCHAFFER, N. K. : *J. Nutr.*, **7** : 337, 1934.
7. LEWIS, R. A., KUHLMAN, D., DELBUE, C., KOEPF, G. F., y THORN, G. W. : *Endocrinology*, **27** : 971, 1940.
8. LONG, C. N. H., KATZIN, B., y FRY, E. : *Endocrinology*, **26** : 309, 1940.
9. MARX, W., SIMPSON, M. E., LI, C. H., y EVANS, H. M. : *Endocrinology*, **33** : 102, 1943.
10. MOON, H. D. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **37** : 34, 1937.
11. SELYE, H. : *Stress. Acta Inc.*, Montreal, 1950.
12. SMITH, P. E. : *Anat. Record*, **32** : 221, 1926.
13. SMITH, P. E. : *Anat. Record*, **45** : 205, 1930.
14. SPRAGUE, R. G. : *Proc. Mayo Clinic*, **15** : 291, 1940.
15. WONG, S. Y. : *J. Biol. Chem.*, **55** : 427, 1943.
16. YOUNG, F. G. : *J. Endocrinol.*, **1** : 339, 1939.