

## Utilización de la ACTH como una droga anticonvulsivante.

Jose Luis Elsitdié M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Profesor de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador; y <sup>2</sup>Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital de Niños "Baca Ortiz", Quito-Ecuador.

### Resumen

El uso de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la práctica clínica como droga anticonvulsivante es efectiva en formas de epilepsia de difícil control como el espasmo infantil, el síndrome de Landau-Kleffner y el síndrome de Lennox-Gastaut, con un efecto similar o superior al que se obtiene con las benzodiazepinas, vitamina B6 o vigabatrin, mediante un doble mecanismo de acción: inhibiendo la espiga a través de su acción sobre el receptor GABA<sub>A</sub> y por el efecto inhibitorio principal, reduciendo la amplitud de toda la actividad electrocerebral. En el presente artículo se revisa su mecanismo de acción en comparación con otras drogas anticonvulsivantes. **Rev Fac Cien Méd (Quito) 2001; 26(1): 3-5**

**Palabras Claves:** Hormona adrenocorticotropa, ACTH, anticonvulsivante, epilepsia

### Abstract

Clinical use of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as an anticonvulsivant drug is effective in difficult treatment epilepsy forms like infantile spasm, Landau-Kleffner and Lennox-Gastaut syndromes. It has a similar or superior effect than benzodiazepines, vitamin B6 or vigabatrine due to a double mechanism of action: inhibition the spike through its action on the GABA<sub>A</sub> receptor and by its main inhibitory effect, reducing the amplitude of all other brain electrical activity. In the present paper is reviewed its mechanism of action in comparison to other antiseizures drugs. **Rev Fac Cien Méd (Quito) 2001; 26(1): 3-5**

**Key words:** Adrenocorticotrophic hormone, ACTH, antiseizures, epilepsy.

### Introducción

La mayoría de drogas anticonvulsivantes ejercen sus efectos siguiendo una misma vía de acción, por modulación del receptor GABA<sub>A</sub> que se consigue por hiperpolarización de la membrana celular debido a la apertura del ionóforo cloro. En el receptor GABA<sub>A</sub> el GABA actúa como un ligando para el ionóforo cloro. El ion cloro (Cl<sup>-</sup>) entra a la célula a través del ionóforo cloro incrementando los aniones en la célula. Esto significa que la célula presenta más dificultad para despolarizarse y así es menos proclive para desencadenar un potencial de acción. El GABA por vía del canal de cloro es el principal mecanismo inhibitorio para todas las neuronas en el SNC. Como resultado de esta inhibición este grupo de drogas suprimen las espigas en el EEG en comparación con la acción de drogas anticonvulsivantes que poseen un diferente modo de acción y que no lo hacen.

El ionóforo cloro es una estructura compuesta y no obstante estar regulado por el GABA como su principal ligando su acción está también modulada por si-

tios receptores para benzodiazepinas, barbitúricos y neuroesteroides.<sup>5</sup> La parte proteica del ionóforo esta compuesta de tres principales polipéptidos: la cadena "alfa" une GABA y benzodiazepinas; la cadena "beta" une principalmente GABA y se piensa que la cadena "gama" tiene una alta afinidad en la capacidad de unión benzodiazepínica.

Un neurotransmisor clásico como el GABA o el glutamato pueden actuar como ligandos en muchos tipos de receptor, pero por añadidura coexisten con un neurotransmisor menor del tipo péptido, así que todas las vías anatómicas pueden ser bioquímicamente específicas, por ejemplo la dopamina parece estar asociada con la colestoquinina y el neurotensin; el GABA está asociado con ACTH, somatostatina, colestoquinina y la sustancia Y; mientras que la acetilcolina está asociada con la sustancia P, enkefalina, hormona liberadora de la hormona luteinizante y péptido intestinal vasoactivo.

Existe una variedad de opiniones sobre si el ACTH es superior a los glucocorticoides adrenales o a los esteroides sintéticos como la prednisona. Se ha demostrado que el ACTH actúa como anticonvulsivante en ausencia de tejido adrenal. Recientemente se

Dirección para correspondencia: Dr. José Luis Elsitdié M, Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital de Niños "Baca Ortiz", Apartado Postal No. 17-07-9701, E-mail: elsitdie@pi.pro.ec, Quito-Ecuador.

ha sugerido que el ACTH es definitivamente superior a los esteroides adrenales en el tratamiento del espasmo infantil.<sup>4</sup> Por otra parte, los estudios inmunocitoquímicos también han demostrado grandes concentraciones de receptores ligantes a ACTH en el hipocampo, particularmente en las neuronas subiculares, en pacientes con esclerosis temporal mesial.<sup>7</sup> La acción del ACTH no parece depender a la estimulación sobre las glándulas suprarrenales sino que tiene una acción anticonvulsivante por su propia naturaleza bioquímica.<sup>11</sup> La ACTH es un polipéptido de 39 aminoácidos el cual es una pieza del gigante polipéptido pro-opiomelanocortin (265 residuos de aminoácidos) producido en la pituitaria anterior como un precursor de ocho hormonas y neurotransmisores por hendimiento o separación usando enzimas proteasas específicas en siete sitios. La gran molécula precursora es producida por un simple gen y da origen a ACTH, beta-lipoproteína, beta-endorfina, a las hormonas alfa-melanocito-estimulante y beta-melanocito-estimulante, met-enkefalina y el péptido intermedio corticotrofin-parecido.

La célula corticotrofin, en el lóbulo intermedio de la pituitaria, separa la molécula de ACTH del gran precursor bajo la influencia de la hormona corticotrofin-liberadora del hipotálamo. Esta a su vez requiere de ADH y angiotensina II como hormonas ayudadoras. Por consiguiente no es impensable sugerir que el ACTH se encuentre en gran parte de la molécula original y pueda tener diferentes propiedades fisiológicas en diferentes partes de la molécula y ser capaz de posteriores separaciones como en hormona alfa-melanocito estimulante y lóbulo protein intermedia-rio-parecida.

Las propiedades antiepilépticas del ACTH parecen residir en la secuencia<sup>1,16</sup> de su molécula. Allí puede estar una parte de la molécula de ACTH (39 aminoácidos) en la sección<sup>1,24</sup> (Synachten 24 aminoácidos) que estimula la glándula adrenal, pero en un diferente fragmento<sup>4,16</sup> actúa como neurotransmisor.

Aunque la ACTH es un efectivo anticonvulsivante produce significativos efectos colaterales como el síndrome de Cushing y la inmunosupresión. Los efectos colaterales tipo Cushing son obesidad, hirsutismo, acné, hiperglicemia, hipocalcemia, debilidad, miopatía esteroide, irritabilidad, depresión, detención del crecimiento con baja estatura, osteoporosis y deshidratación cerebral, todos estos son efectos indeseables en un niño en crecimiento sobre un largo periodo de tiempo. La inmunosupresión es particularmente peligrosa si el niño es expuesto a infección viral de varicela-zoster. Es de algún consuelo saber el hecho de que los efectos indeseables producidos por el ACTH son reversibles a condición de discontinuar el uso de la droga. No se puede decir lo mismo para el vigabatrin que induce lesión de retina permanente.<sup>2</sup> Además hay temor de administrar esta droga por el riesgo de inducir mieloclastosis cuando se

da a niños en el tiempo pico para la mielinización. También hay escasa información sobre el desarrollo cognitivo a largo plazo en infantes con el síndrome de West tratados solamente con vigabatrin.<sup>8</sup>

El ACTH tiene un modo de acción dual, primeramente inhibiendo la espiga a través de la acción sobre el receptor GABA<sub>A</sub> de manera similar a las benzodiazepinas, y en segundo lugar por el efecto inhibitorio principal, reduciendo la amplitud de toda la actividad electrocerebral, éste es un efecto diferente a lo que ocurre con las benzodiazepinas.

### **Neuroesteroides y abolición de la espiga por la ACTH**

Los receptores ACTH en el cerebro no son parte del GABA<sub>A</sub> o receptor de la benzodiazepina sino que son receptores metabotrópicos separados los cuales activan un segundo mensajero G, proteína dentro de la célula, y éste activa la ciclase adenilato para producir el monofosfato de adenosina cíclica.

Ahora se conoce que las neuronas producen también esteroides de colesterol llamados neuroesteroides y el ACTH puede tener un efecto directo en la producción de estas sustancias por parte de la neurona. Los más potentes esteroides neuroactivos que se producen naturalmente son metabolitos de la progesterona y de la desoxicorticosterona. Con el objeto de distinguir esta nueva clase de esteroides de los esteroides hormonales clásicos, se acuñó el término "epalon", una forma abreviada correspondiente a "epialopregnanolona". Estos esteroides son los ligandos endógenos del sitio de reconocimiento esteroide el cual está acoplado a los receptores GABA<sub>A</sub>.<sup>5</sup> Estos neuroesteroides no interactúan con ninguno de los clásicos receptores hormonales citosólicos. Este trayecto es todavía otra vía en la cual el ACTH puede influir en la transmisión GABAérgica para producir inhibición en el SNC. Por el hecho de que ésta es un vía indirecta que requiere de la síntesis de metabolitos intermediarios, probablemente sea la causa para el retraso de más de 72 horas en la abolición de la espiga, comparado con el efecto casi instantáneo de las benzodiazepinas.

Aunque el ACTH puede regular la producción de neuroesteroides por las neuronas, la manufactura intracelular actual del esteroide depende de otros receptores ubicados en la membrana externa mitocondrial, de particular importancia es el segundo tipo de receptor de benzodiazepina el cual se encuentra sobre la membrana mitocondrial. Ello parece esencial para la incorporación de colesterol dentro de los neuroesteroides.

### **Adenosina y aplanamiento del EEG**

Es bien conocido que la forma más rápida para aplanar el EEG es por medio de un periodo de hipoxia/isquemia. El único otro método experimental conocido

es producir un aumento en adenosina cuando se lo liga al receptor A1 adenosina.

La adenosina es un nucleósido de purina endógena que ejerce una acción inhibitoria característica sobre la proporción de activación neural, la transmisión sináptica y liberación de neurotransmisores en el SNC.<sup>9</sup> Ejerce alguna de sus acciones inhibiendo el flujo de calcio, hacia la neurona. También hay evidencia que los receptores de adenosina modulan el complejo GABAa-benzodiazepina-canal de cloro, por consiguiente actúan aumentando la inhibición y decreciendo la excitación.

La concentración de adenosina se incrementa dramáticamente después de un breve periodo de pocos segundos de hipoxia e isquemia. El ATP es la principal fuente de energía para la síntesis de proteína y la regulación de las bombas de la membrana celular. Si hay una falla de energía surgen primero el ADP y luego la adenosina. En este momento de pérdida de energía y como un recurso de protección celular intervienen las hormonas esteroideas bajo el control de ACTH produciendo una reducción en la utilización de la glucosa celular, una reducción en la síntesis proteica y un movimiento desde el uso de la glucosa como la mayor fuente de energía a los ácidos grasos de los adipositos o a los aminoácidos de los músculos. Hay evidencia considerable que la adenosina y los análogos de la adenosina poseen propiedades anticonvulsivantes.<sup>1</sup> Como queda indicado la depleción de ATP es una potente vía para producir adenosina, la cual puede ser medida en sus productos de degradación: xantina e hipoxantina. Se encuentran altos niveles de estas sustancias en el status epiléptico convulsivo, vinculados a la hipoxia y a la depleción de ATP, y bajos niveles en los periodos no convulsivos, lo que significa una disminución de adenosina.

De las consideraciones anteriores se desprende que el ACTH se convierte en una droga anticonvulsivante muy útil en la práctica clínica, su uso no estaría confinado al tratamiento del espasmo infantil sino también debería aplicarse a otras formas de epilepsia, pues de acuerdo a sus propiedades farmacocinéticas, su principal función parece estar relacionada con la regulación en la producción de neuroesteroides, los cuales modulan a los receptores GABAa. Estos neuroesteroides actúan a través del sistema adenilato ciclasa, incrementando la concentración de adenosina extracelular, la cual está también involucrada en la modulación del complejo de receptores GABAa. Probablemente la adenosina es responsable para el aplanamiento acentuado de los potenciales que se observa en el EEG.

### **Administración del ACTH en el tratamiento de la epilepsia**

En la práctica clínica se utiliza el acetato de tetracosactrin (Synachten Depot). El tetracosactrin está constituido por los primeros 24 aminoácidos corres-

pondientes a la secuencia de la hormona corticotropina natural y posee las mismas propiedades fisiológicas del ACTH natural. La dosis recomendada, de acuerdo a los estudios de O'Regan et al, es de 0.5 mg diariamente por dos semanas y si al cabo de este tiempo no hubiera respuesta clínica ni electroencefalográfica se suspenderá el tratamiento. Si se obtiene una respuesta positiva se reducirá la dosis de una manera gradual, en las semanas sucesivas.

El criterio para considerar una respuesta clínica positiva se fundamenta en la reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas y la mejoría en la comunicación verbal y no verbal, así como la desaparición de las manifestaciones clínicas del status epilépticus no convulsivo.<sup>6</sup>

El monitoreo electroencefalográfico debe practicarse en vigilia y sueño, al mismo tiempo que se disminuye la dosis de ACTH. El criterio para considerar una respuesta positiva electroencefalográfica es la abolición de las descargas de espiga. Los efectos del ACTH causan un marcado decremento en la amplitud de toda la actividad eléctrica del cerebro, a menudo menor que 25 micro voltios.

### **Bibliografía**

1. Dragunow M: Adenosine and epileptic seizures. In: Phyllis JW editor. "Adenosine and Adenine Nucleotides as Regulators of Cellular Function". Boca Raton : CRC Press. 1991; p.367-799.
2. Eke T, Talbot JF, Lawden MC: Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Br Med J. 1997; 314:180-1.
3. Gastaut H, Roger A: Symposium sur les convulsions de l'enfance: etude electroencephalographique des convulsions infantiles. Pédiatrie 1953; 8: 603-9.
4. Goldman H, Berman RF, Murphy S: ACTH- related peptides, kindling and seizure disorders. In: Nerrozz D. Goodwin D, Costa E, editors. "Dysfunction in Neuropsychiatry Disorders". New York: Raven Press. 1987; p 317.
5. Lan NC, Gee KW: Neuroactive steroid actions at the GABAa receptor. Horm Behav 1994; 28: 537- 44.
6. Livingston JH, Brown JK: Diagnosis and management of non-convulsive status epilepticus. Pediat Revi Commun 1988; 2: 283-315.
7. Lynd-Balta E, Pilcher WH, Joseph SA: Adrenocorticotrophic hormone immunoreactivity in the hippocampal formation of temporal lobe epilepsy patients. Epilepsia 1996; 37:1072-87.
8. O' Regan ME, Brown JK: Is ACTH a key to understanding anticonvulsant action? Develop Med Child Neurol 1998; 40: 82-89.
9. Phyllis JW, Wu PH: The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission. Progr Neurobiol 1981; 16: 187-239.
10. Sorel L, Dusaucy-Bauloye A: A propos de 21 cas d'hypsarhythmia de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH. Acta Neurol Psychiat Belgica 1958; 58: 130-40.
11. Wasserman MJ, Belton NR, Millichap JG: Effects of corticotrophin (ACTH) on experimental seizures. Adrenal independence and relation to intracellular brain sodium. Neurology 1965; 15: 1136 -41.