

CORTISONA Y ACTH

RESUMEN DE LA LITERATURA

Dr. RAMÓN M. SUÁREZ

Santurce (Puerto Rico)

NUNCA antes en la historia de la medicina, se había observado tanto progreso, ni comprobado tantos cambios fundamentales en la teoría y práctica de la profesión, como los que hemos visto crecer y desarrollarse durante la presente generación. Muchas enfermedades han desaparecido del escenario, otras han disminuído tanto, que son actualmente consideradas como curiosidades médicas, otras han perdido sus manifestaciones típicas o clásicas, y aparecen ahora tan modificadas, que a veces es difícil reconocerlas, y, por fin, nuevas entidades han surgido, y otras, que no son nuevas, han sido remozadas con nuevos nombres y con un mayor interés en las mismas. Entre estas últimas están las llamadas «enfermedades del colágeno».

Pasó la era de las «autointoxicaciones» y de los mal llamados «antisépticos intestinales», la tifoidea casi ha desaparecido de todos los países civilizados del mundo, la pulmonía lobular ya no cura por crisis en siete o nueve días, el cirujano no opera un caso de mastoiditis hace mucho tiempo, la peritonitis ya no es siempre fatal, la difteria disminuye rápidamente, el tifus exantemático se trata con éxito. No pasará mucho tiempo sin que, como resultado de las actividades sanitarias, y como consecuencia de un más alto nivel económico del pueblo y de más educación y mejor nutrición, desaparezcan también las diarreas y enteritis, las enfermedades carenciales, y la mayor parte de las anemias, y disminuya la tuberculosis. A los médicos de la próxima generación les quedarán las enfermedades seniles degenerativas, la hipertensión, la arterioesclerosis, el cáncer, las leucemias, y las ya mencionadas enfermedades colágenas: la artritis reumatoide, lupus eritematoso, poliartitis nudosa, fiebre reumática, etc.

El descubrimiento de la Cortisona y el ACTH, y los ensayos clínicos efectuados durante el último año, principalmente en los Estados Unidos de Norte América, han dado un gran impulso al estudio e investigación de estas últimas enfermedades.

Ha pasado o está debilitándose la «era de las vitaminas», estamos viviendo actualmente la fiebre de la «era de la quimioterapia y de los antibióticos», y hemos entrado de lleno con un entusiasmo extraordinario, en una etapa de investigaciones médicas, que pudiéramos legítimamente llamar la «era de los esteroides» o la «era de las hormonas».

En mayo de 1937, el Dr. EDWARD E. KENDALL y sus socios de la Clínica Mayo, aislaron y le asignaron su fórmula química a una hormona de la corteza de la glándula suprarrenal, que ellos llamaron el «Compuesto E», y que conocemos hoy día como Cortisona. Por tres años permaneció la hormona olvidada en los laboratorios de KENDALL, hasta que en el 1940, durante la última Guerra Mundial, se propagó el rumor de que a los pilotos alemanes de la Luftwaffe se les inyectaba extractos de corteza de la suprarrenal, para que pudieran volar sin dificultad a alturas de más de 40,000 pies sobre el nivel del mar. Los laboratorios de la Fundación Mayo y de la casa Merck intensificaron

la preparación de la hormona, y por fin, en el 1948, pudieron producirla en suficiente cantidad para poderse usar en investigaciones clínicas, tras un proceso largo y costoso de síntesis parcial, teniendo como base inicial algunos ácidos biliares.

Aún así, la cantidad del producto sintetizado es muy pequeña, y se investiga actualmente la posibilidad de obtener la hormona por métodos más sencillos, teniendo como base benceno o naftaleno, o extrayéndola de ciertos tubérculos o plantas de las familias Estrofantó y Dioscórea. Hasta donde nosotros hemos podido averiguar, la casa Merck es la única que prepara la Cortisona hoy día.

Esteroides es el nombre que se le da a un grupo de compuestos extensamente distribuidos en la naturaleza, semejantes químicamente al colesterol, y que contienen carbón, oxígeno e hidrógeno, esto es: un sistema hidrogenado de ciclo penteno-fenantreno. Algunas de las sustancias incluidas en el grupo de los esteroides son: las hormonas sexuales, las agluconas cardíacas, los ácidos biliares, las saponinas, los esteroides propios, los venenos del sapo, y algunos de los carburos carcinogénicos. Tienen los esteroides una estructura química similar a la de la Cortisona (17-hidroxi-11 dehidrocorticoesterona). Esta sustancia se conoce también como el «Compuesto E. de Kendall», «Compuesto F de Wintersteiner y Pfiffner» y «Sustancia Fa de Reichstein».

Mientras la cortisona dormía olvidada en los laboratorios de Kendall, otros investigadores de la Clínica Mayo, encabezados por PHILIP S. HENCH, se esforzaban por averiguar el mecanismo de la reversibilidad de las manifestaciones de la artritis reumatoide, producidas por la ictericia y por el embarazo. No podía ser la hormona femenina, se dijeron, ni la hiperbilirubinemia, puesto que estas sustancias no son comunes al embarazo y a la ictericia. Basándose también en que algunos procedimientos, tales como la administración de anestesia general u operaciones quirúrgicas que estimulan la corteza de la suprarrenal, pueden producir remisiones transitorias en enfermos de artritis reumatoide, llegaron a la conjetura de que el agente hipotético responsable de la mejoría o remisión, era probablemente una hormona suprarrenal y decidieron probar el efecto del compuesto E o Cortisona, con los resultados tan dramáticos ya conocidos por todos.

Fué una suerte que tuvieran HENCH y sus colaboradores suficiente Cortisona, para haber podido usar dosis relativamente altas (300 mg. diarios) en sus primeros pacientes. De haber usado dosis pequeñas, los resultados beneficiosos no hubieran sido observados, y la hormona hubiese quizás regresado al laboratorio, a dormir el «sueño de los justos».

Al mismo tiempo que HENCH empieza sus ensayos clínicos con la Cortisona (otoño de 1948), el Dr. JOHN R. MOTE DE ARMOUR & Co., preparaba suficiente hormona adrenocorticotrófica de la glándula pituitaria de cerdos, para entregar a un número selecto de investigadores. Esta hormona, conocida hoy como ACTH, fué usada primeramente por THORN en Boston, como una prueba funcional de la glándula suprarrenal en la enfermedad de Addison.

La ACTH y la Cortisona, siendo completamente distintas entre sí, producen efectos muy similares. El efecto clínico y las alteraciones fisiológicas que se observan, se deben a un aumento de cortisona en el organismo. Este aumento se obtiene inyectando la cortisona sintética o estimulando la corteza de la glándula suprarrenal a segregar más cortisona por medio de la ACTH. La cortisona, por lo tanto, como terapia de sustitución, puede actuar aún en ausencia de las suprarrenales, mientras que para que la ACTH sea efectiva, se necesita que existan glándulas suprarrenales funcionalmente intactas. En otras palabras, la Cortisona actúa directamente y la ACTH actúa indirectamente.

Son ya muchas las contribuciones que acerca de estas hormonas han aparecido durante el pasado año de 1949, y lo que va del actual, en la literatura médica (y es mayor aún la publicidad exagerada que desgraciadamente le ha dado la prensa diaria). Hemos mencionado ya el informe original de HENCH, KENDALL y colaboradores, y el de THORN. Mencionamos ahora las comunicaciones de BOLAND y HEARLEY³, MARKSON⁴, THORN⁵, SPRAGUE, POWER, MASON, ALBERT METHIESON, HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY⁶, SPIES y STONE,^{7 8} SPIES, STONE, DREIZEN y MORTON⁹, y ELKINTON¹⁰, todos en los Estados Unidos de Norte América, y MCNEE¹¹, C. H. LI¹² en Inglaterra, y dos notas editoriales en el *British Medical Journal*^{13 14}.

De todos esos trabajos se desprende que el descubrimiento de los efectos clínicos de la Cortisona y ACTH han abierto un nuevo y amplio camino a la investigación y una esperanza para muchos enfermos crónicos, y para algunos que padecen de ciertas enfermedades agudas.

La Cortisona, según SPRAGUE, POWER y colaboradores⁶, tiene los siguientes efectos en los animales de experimentación: (1) mantiene la vida a animales adrenalectomizados, (2) aumenta su resistencia a «stresses» (que traducimos como tensión emocional, infecciones, intoxicaciones, etc.), (3) afecta al metabolismo de los prótidos y carbohidratos y produce hiperglucemia, glucosuria y balance azoico negativo, (4) destruye los corpúsculos blancos, sobre todo los linfocitos, los eosinófilos y los ganglios linfáticos, (5) afecta el metabolismo de los electrolitos, (6) reduce atrofia y deprime el funcionamiento de la corteza suprarrenal y produce atrofia del timo, (7) aumenta la capacidad para el esfuerzo muscular en animales adrenalectomizados, pero no así a los que tienen sus suprarrenales intactas, y (8) aumenta la actividad antihialuronidasa. La ACTH, (1) afecta el metabolismo de los prótidos y carbohidratos, (2) actúa también sobre los leucocitos, (3) altera el metabolismo de los electrolitos, (4) produce atrofia del timo, pero no de las suprarrenales, a la cuales estimula, y (5) aumenta la actividad antihialuronidasa.

Como ustedes ven, los efectos fisiológicos producidos por la Cortisona se parecen mucho a las alteraciones que se observan en el síndrome de CUSHING, que son: disminución en la tolerancia de los carbohidratos, debilidad y atrofia muscular, osteoporosis, piel delicada y estriada con tendencias a magullarse y formar cardenales al más leve traumatismo, linfopenia, eosinopenia, y aumento en la excreción de corticoesteroides en la orina. La cara redonda (moon face), característica del síndrome de Cushing, es uno de los efectos secundarios (side-effects) que se observan en los enfermos que han estado recibiendo esta hormona por mucho tiempo. La alteración de las facciones se debe a la acumulación de grasa en las mejillas. También se ha observado la aparición de acné y de hirsutismo como efecto androgénico, keratosis pilaris, pigmentación melanófera, hipopotasemia y amenorrea.

Aunque se han informado casos serios de hipertensión arterial como complicación del tratamiento, SPRAGUE, POWER, la observaron en un solo caso y éste probablemente tenía sus riñones enfermos antes de empezar el uso de la Cortisona. Creen esos autores que el efecto de la Cortisona y ACTH sobre la presión arterial es insignificante.

La mayor parte de los sujetos estudiados en los Estados Unidos han sido sometidos a un gran número de investigaciones bioquímicas, fisiológicas y metabólicas, que incluía entre otras:

- (1) La administración de distintos menús, limitando la ingestión de agua a 1.500 cc. diarios.
- (2) Medir orina y heces fecales eliminadas cada 24 horas.
- (3) Determinación de 17 cetoesteroides y corticoesteroides en sangre y orina.

- (4) Estudio del balance metabólico de potasio, sodio, cloruros, nitrógeno, calcio y fósforo.
- (5) Determinación de los electrolitos en el plasma y orina.
- (6) Estudio frecuente del hemograma con especial atención al cómputo de los eosinocitos.

Se pudo observar que la Cortisona, usada en seres humanos por largo período de tiempo, aumenta el número de leucocitos, y no produce cambio significativo en los linfocitos y eosinófilos, mientras que la ACTH produjo una total desaparición de los eosinófilos, del 4.º al 6.º día de administración, y que esta eosinopenia se prolongó durante todo el período de administración de la hormona.

La Cortisona produce un aumento en la excreción de corticoesteroides en la orina, también de creatina y ácido úrico, y puede provocar una alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica. Al principio ocurre una retención de sal, pero más tarde la eliminación de sal se aumenta. En un caso se observó un aumento en el calcio y el fósforo fecales. La ACTH aumenta la secreción de 17-hidrocorticoesterona (Compuesto F de Kendall). Administrada en dosis de 10 mg. cada 6 horas, de acuerdo con THORN, provoca retención de sodio y de cloruros, pérdida inicial de potasio, aumento en 11-oxiesteroide urinario y en la cantidad de 11, 17 oxiesteroides, aumento en la glucemia, disminución en los eosinófilos circulantes, aumento en la excreción de ácido úrico y de 17-ceto-esteroide urinario.

Las hormonas se han usado, como ya hemos dicho, en casos de artritis reumatoide, donde su acción ha sido de un dramatismo nunca antes visto con el uso de ninguna droga. Pacientes inválidos han vuelto a tener el uso de sus articulaciones anquilosadas y deformes, se han tornado eufóricos y han obtenido remisiones casi completas de su enfermedad, para volver a recaer cuando se suspende el uso de las hormonas. Se han tratado con éxito algunos casos de lupus eritematoso disseminado, fiebre reumática aguda, corea, gota, colitis ulcerativa crónica, dermatomiositis, esclerodermia, linfadenopatías (linfosarcoma y Hodgkin's), leucemia, miastenia gravis, status asmaticus, periarteritis nudosa, nefrosis y glomerulonefritis.

Ya pasó, o está pasando, el entusiasmo inicial, y van apareciendo los peligros potenciales que acarrea el uso de estas hormonas. ELKINTON informa un caso en el cual la eosinofilia característica del asma no desapareció con el uso de la ACTH, a pesar de que se produjeron todas las demás evidencias de aumento en la actividad adrenocortical. También informa el mismo autor un caso serio de hipopotasemia y otro de encefalopatía transitoria, coma y convulsiones con aumento de la presión intracraneana; en otro de sus ocho enfermos, un caso con las características del síndrome de Cushing, pero sin hipertensión ni glucosuria y también otro caso que se hizo refractario al tratamiento después de haber experimentado una mejoría inicial. Este último caso presenta extraordinario interés. Se trataba de una mujer blanca, de 29 años de edad, que padecía hacia 8 meses de artritis reumatoide subaguda. Se admite al hospital en estado grave, con fiebre, hepatoesplenomegalia, derrame pleural, hipertrofia del corazón, retinopatía exudativa y hemorrágica, leucopenia y anemia con una hemoglobina de sólo 7 gramos. Se establece un diagnóstico de enfermedad del colágeno generalizada del tipo de lupus disseminado, e hiperesplenismo. Experimenta gran mejoría cuando se le administró ACTH en dosis diarias que variaban entre 75 y 160 mg. A los 14 días de tratamiento hubo que suspender la administración de la hormona, pues cada inyección le producía elevación térmica. Una inyección de prueba produjo prurito generalizado. Al usarse un nuevo lote de la droga recibido a los 26 días de iniciado el trata-

miento, volvió a experimentar una gran mejoría, pero a los 44 días la enferma aparentemente se tornó refractaria el agente terapéutico: subió la fiebre, el hígado y el bazo se agrandaron, la anemia se agudizó, y reaparecieron los derrames pleurítico y pericárdico. A pesar de la administración de 200 mg. diarios por 3 días consecutivos de ACTH, de transfusiones de sangre y de repetidas paracentesis, la enferma murió a los 78 días de hospitalización. El diagnóstico patológico fué «enfermedad del colágeno de tipo indeterminado». Durante el primer curso de tratamiento con la hormona adrenocorticotrópica de la pituitaria, los datos metabólicos indicaban que la corteza suprarrenal había sido estimulada: la enferma presentaba balance positivo de sodio y negativo de nitrógeno, y aumento en la excreción urinaria de 17-cetoesteroides. Durante los últimos días y poco antes de la muerte, cuando se hizo refractoria a grandes dosis de la hormona, la enferma no estaba en balance positivo de sodio, pero en cambio, el balance nitrogenado se hizo más negativo, y aumentó la excreción urinaria de 17-ceaesteroides y de ácido úrico. A pesar de que esos datos parecen demostrar algún aumento en la actividad adrenocortical, el suero de la paciente demostró por medio de una reacción de fijación de complemento en diluciones hasta 1:128 la presencia de un anticuerpo contra la preparación adrenocortical de la pituitaria. No se pudo determinar si esta substancia era una antihormona verdadera, o un anticuerpo contra otra de las proteínas presentes en la hormona. Tampoco se pudo saber si la aparente ineffectividad de la hormona adrenocortical se debía a agotamiento de la corteza de las suprarrenales o a incapacidad de los órganos terminales («end organs») para responder al estímulo de la hormona.

Otros de los efectos secundarios o colaterales de la Cortisona y ACTH son los signos y síntomas del síndrome de Cushing modificado o incompleto, que por suerte desaparecen al suspenderse el uso de la hormona, y que algunos autores creen posible que no se presenten si la droga se administra en dosis pequeñas o se repite en cursos cortos de tratamiento. La cara redonda, el acné, el aumento rápido en peso, el hirsutismo en la mujer y la formación de estrías en la piel, son las manifestaciones más frecuentes. Debemos recordar que el aumento considerable de peso sería perjudicial en enfermos del corazón. La observación que tiene que interesar al cirujano, quizás más que al médico, es que los enfermos (y los animales) que están recibiendo Cortisona o ACTH desarrollan incapacidad para cicatrizar sus heridas y para la formación de tejido granuloso en los abscesos. Este efecto, que es indudablemente beneficioso cuando se trata de tejidos inflamatorios alrededor de las articulaciones, puede ser desastroso cuando se trata de una lesión tuberculosa activa. Aconsejamos, por lo tanto, que no se usen estos productos en ningún caso quirúrgico, ni en ningún enfermo tuberculoso.

Pudiera ser que estos peligros, efectos colaterales, y manifestaciones desagradables de las hormonas, no se deban a ellas mismas, sino a impurezas en las preparaciones actuales, o a la presencia de otras substancias hasta ahora desconocidas. Recordemos que algo parecido sucedió cuando se introdujo la insulina por primera vez a la clínica, y que los efectos tóxicos desaparecieron cuando se pudo purificar esa hormona pancreática.

Nos parece que en cuanto al ACTH se refiere, ya vamos por ese camino. El Dr. C. H. Li¹² del Instituto de Bioquímica de la Universidad de California, ha aislado de la ACTH un polipéptido con un peso molecular de solo 1,200, cuando la hormona original, que es también de naturaleza proteica, tiene un peso molecular de 20,000. El nuevo polipéptido se ha usado con el mismo resultado que la ACTH en fiebre reumática por investigadores de Estocolmo, y MORRIS y MORRIS¹⁵ en Inglaterra han aislado del extracto de la hipófisis

un polipéptido aparentemente homogéneo que resultó, por medio de la prueba de SAYERS, SAYERS y WOODBURY, de depleción de ácido ascórbico en las suprarrenales, 8.5 veces más activo que la preparación adrenocorticotrópica standard de Armour, y 10 veces más activo que la hormona proteica de SAYERS, WHITE y LONG.

Nuestra experiencia con estas nuevas hormonas, es, hasta la fecha, muy limitada. Hemos usado la ACTH en casos de esprú, leucemia, fiebre reumática aguda, y en la llamada eosinofilia tropical. Estas observaciones nuestras serán objeto de una comunicación en un futuro cercano.

Mientras tanto, podemos resumir diciendo que aunque el uso de estas hormonas permanecerá por algún tiempo limitado a los ensayos experimentales, los resultados obtenidos hasta la fecha, y las implicaciones que de los mismos se derivan, nos hacen alentar la esperanza de que, como consecuencia del descubrimiento de la Cortisona y ACTH, se haya empezado a escribir un nuevo capítulo en Terapéutica.

Bibliografía

- (1) KENDALL, EDWARD, E. - Observations on Hormone of Adrenal Cortex Designated Compound E. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 24:298-301, May 25, 1949.
- (2) HENCH, PHILIP S. ET AL. Effect of Compound E and of Pituitary Adrenocorticotropic Hormone on Rheumatoid Arthritis. Preliminary Report-Proc. Staff Meet., Mayo Clinic 24:181-197, April 13, 1949.
- (3) BOLAND, EDWARD W. AND HEADLEY, NATHAN E. Effects of Cortisone Acetate on Rheumatoid Arthritis - J.A.M.A. 141:301-308, Oct. 1, 1949.
- (4) MARKSON, DAVID E. - Prolonged Treatment of Rheumatoid Arthritis with Pituitary Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) - J.A.M.A. 141:458-459, Oct. 15, 1949.
- (5) THORN, GEORGE W. et al - Studies on Relation of Pituitary - Adrenal Function to Rheumatic Disease - New England J. Med. 241:529-537, Oct. 6, 1949.
- (6) SPRAGUE, RANDALL G. et al - Observations on the Physiologic Effects of Cortisone and ACTH in Man - Arch. of Int. Med. 85:192-258, Feb. 1950.
- (7) SPIES, TOM D. and STONE, ROBERT E. - Pituitary Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) as a Tool of Clinical and Laboratory Research - The Lancet, Jan. 7, 1950 p. 11.
- (8) SPIES, TOM D. and STONE ROBERT E. - Relief of the Symptoms of Acute Gout and Rheumatoid Arthritis by means of Pituitary Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) - South Med. J. 42:720-722, Aug. 1949.
- (9) SPIES, TOM D. et al - Further Studies with Pituitary Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) South Med. J. 42:991-995 - Nov. 1949.
- (10) ELKINTON, J. R., HUNT Jr. A. D. et al - Effects of ACTH Therapy - J.A.M.A. 141:1273, Dec. 31, 1949.
- (11) MCNEE, J. W. - Cortisone and ACTH: The Present Position in America-Brit. Med. J. Jan. 14, 1950 p. 113.
- (12) LI, C. H. - British Med. J. 1950, 229.
- (13) BRITISH Med. J., 4 Feb. 1950.
- (14) BRITISH Med. J., 18 Feb. 1950.
- (15) MORRIS, PEGGY y MORRIS. - Lancet, 21. Enero, 1950.