

LA CORTISONA

por el

DR. F. ALVAREZ DE EULATE

615.3

Hench, de la Clínica Mayo, observó en 1929 que una enferma que sufría artritis reumatoide mejoró considerablemente al sufrir un ataque de ictericia. Dos años después tuvo oportunidad (1931) de hacer la misma observación en una mujer durante su embarazo, lo que parecía demostrar que la artritis reumatoide no era incurable como se creía, y que debía existir una substancia que coincidiera en la ictericia y en el embarazo.

Hench, en colaboración con Kendall, llegaron a la conclusión de que podía tratarse de una substancia que contiene colesterol, ácidos biliares, hormonas sexuales, esteroides suprarrenales y algunos alcaloides. Pero no fué sino hasta 1948 cuando Kendall acuciado por las noticias de que a los pilotos alemanes de la Luftwaffe se les inyectaban principios de la corteza suprarrenal para resistir mejor a la fatiga y a las grandes alturas, pudo—decimos—probar que uno de los compuestos por él ensayados, el E, (dehidro-hidroxi-corticosterona) proporcionaba iguales efectos; hormona o compuesto E conocidos abreviadamente con el nombre de cortisona.

Los primeros resultados en los enfermos artríticos fueron sorprendentes y espectaculares, curando su sintomatología, de manera que está justificada la popularidad de este remedio, que llega en corto tiempo a igualar a la de los antibióticos más conocidos.

El lóbulo anterior de la hipófisis (1) segrega una hormona estimulante de la corteza suprarrenal, conocida por hormona

(1) Es notable el pequeño tamaño de la pituitaria (*hypophysis cerebri*) y la importancia de sus interrelaciones—escribe López Hernández (Nont. Farm.)—. Engel, en 1839, notó trastornos en los órganos genitales cuando existían lesiones hipofisarias. En años

adrenocorticotropa (ACTE). La corteza, a su vez, segrega un considerable número de esteroides, algunos de ellos de acción hormonal, y que han sido clasificados de acuerdo con su actividad metabólica, en tres grupos.

1.° Esteroides que ejercen efecto predominante sobre el equilibrio de los electrolitos y los líquidos (corticoides minerales). El esteroide más potente de este grupo es la 11 desoxicorticosterona, que fué sintetizada y usualmente se emplea en forma de acetato para el tratamiento de la enfermedad de Addison. Pertenece a este grupo el compuesto S de Reischtein (17 hidro, 11 desoxicorticosterona).

2.° Esteroides comprendidos en el metabolismo intermedio de las proteínas y los hidratos de carbono (glucocorticoides). Efectuándose la utilización de las grasas, aumento de la glicemia, y control del tejido linfoide y los eosinófilos y circulantes (disminución en la cantidad de linfocitos y eosinófilos).

Se demostró recientemente que los 11 oxiesterooides y los 11, 17 exiesterooides son importantes para proteger el organismo de la tensión. Como tipo se puede presentar el compuesto E de Kendall denominado Cortisona.

3.° Esteroides que tienen actividad andrógena o anabólica. Los esteroides de este grupo se hallan relacionados con la testoterona. Tienen efecto similar al de los andrógenos testiculares: masculinización, retención del nitrógeno, el fósforo, el potasio, el sodio y el cloruro.

Los esteroides cuando se administran por vía entérica no son destruidos por los jugos gastro-intestinales. Son bien absorbidos de los intestinos, aun en ausencia de bilis. Son comparativamente inactivos cuando se administran oralmente a causa de su rápida absorción y excreción en la orina y en la bilis. Es un asunto especulativo en cuál forma las hormonas esteroides circulan en la sangre. Siendo más bien insolubles en

sucesivos, Fichers, Cushing, Zondek y Aschheim, demuestran los cambios y trastornos sexuales consecutivos a la hipofisectomía. Administrando extractos acuosos de pituitaria, Evans y Long, en 1921, comprueban la luteinización de los ovarios en la rata. Steinhach y Kun, en 1928, producen pubertad precoz en ratas macho. Esta glándula de secreción interna situada en la fosa pituitaria en la base del cerebro consiste en: el lóbulo posterior y la parte intermedia. Son tan numerosas como importantes las distintas hormonas de la pituitaria. Del lóbulo anterior: estimulante del folículo ovárico; luteinizante; tirotrópica; reguladora del metabolismo de los glúcidos; del crecimiento; prolactina, y adrenocorticotrófica. Del lóbulo posterior: vasopresora y ocitócica.

agua es probable que formen ésteres hidrosolubles o que estén unidos a la proteína.

En el hombre se deprime la función de la corteza suprarrenal por lo menos transitoriamente por la cortisona, lo que se había comprobado en las ratas. La sobreestimulación de la corteza por continua gran administración de la ACTH pudiera conducir a agotamiento y por lo tanto a insuficiencia cortical. Esto más bien con alteraciones fisiológicas que reacciones indeseables.

En el tratamiento de la artritis reumatoide se ha utilizado, con resultados favorables, estas tres hormonas: pero es indiscutible que los efectos más rápidos y constantes se han obtenido con la Cortisona, (asociada al ácido ascórbico).

Como se vé, la Cortisona es —como consideran algunos— una hormona, pero no se puede hablar de terapéutica de sustitución, ni cabe suponer que la artritis reumatoide y las otras enfermedades que se benefician con la Cortisona, sean debidas a falta de esta hormona o de algún otro esteroide, ni tampoco a insuficiencia funcional de la corteza suprarrenal, ya que no se observan manifestaciones orgánicas en este sentido. Además, las dosis terapéuticas de la cortisona son sumamente elevadas, por encima de los 100 miligramos en 24 horas, cantidad que es muy superior a las que el organismo utiliza al estado fisiológico. No conoce, pues, el mecanismo de acción de la cortisona, pero es muy probable que se trate de una acción química o enzimática a nivel de los tejidos afectados.

La naturaleza de esta hormona es la de una proteína compleja que hasta ahora no ha podido ser sintetizada y se obtiene también de las pituitarias de cerdos (2). Se ha logrado escindir su molécula obteniéndose péptidos menos complejos, lo cual es un adelanto en el conocimiento de su estructura, y siendo cada una de estas partes menos compleja podría llegarse a la síntesis de alguna de ellas, que han demostrado tener utilidad clínica.

La Cortisona se utiliza como acetato, en suspensión salina sobresaturada que contiene 25 miligramos por centímetro cúbico, por síntesis del ácido desoxicólico obtenido de la bilis de buey.

A dosis elevadas como las que se usan en el tratamiento de la artritis reumatoide, la Cortisona tiene también efecto secundario sobre los electrolitos, reteniendo el sodio y el cloro, con los que se retiene el agua, y eliminando el potasio; muestra también su acción sobre la producción y almacenamiento de las grasas en el organismo, y, por último, efecto virilizante si las dosis elevadas se mantienen por períodos prolongados. Clínicamente, esta acción se manifiesta por edemas, tendencia al síndrome de Cushing, excitación cerebral, hirsutismo, acné, etc.

Como la hormona hipofisaria ACTH es estimulante de la corteza suprarrenal, para que se manifieste su acción, es indispensable que estas últimas glándulas posean integridad orgánica y funcional; así, por ejemplo, su efecto es nulo en la enfermedad de Addison. Los efectos fisiológicos de la hormona hipofisaria y su acción terapéutica son iguales a los de la cortisona y al hacer referencia a ellos se les cita indistintamente. Sin embargo, se tendrá en cuenta las siguientes diferencias: el ACTH se emplea en dosis 3 ó 4 veces menores que la cortisona; las dosis máximas son de 60 a 80 miligramos fraccionados en tres o cuatro inyecciones; el ACTH no provoca hipofunción suprarrenal como se produce cuando se emplea la cortisona en dosis altas por períodos prolongados.

La cortisona y la hormona adrenocorticotropa son capaces, sin embargo, de inhibir las reacciones tisulares de defensa (por lo cual sólo debe ser administrada por personas de responsabilidad. También la insulina y la testosterona administradas inadecuadamente pueden producir reacciones indeseables). De todas formas, los resultados terapéuticos con la cortisona han sido comparados, decimos, a los obtenidos con la insulina en la diabetes, o a los del extracto de hígado en la anemia, es decir, que podría ser considerado como una terapéutica de sustitución según autores, es decir: mientras se emplea desaparecen los síntomas, cuando cesa el tratamiento, vuelven. Y así es cuando Kendall aconseja la instauración de tratamientos "intermitentes".

Y no son estos sus solos inconvenientes. Por efecto de la cortisina pueden desaparecer, sí, las manifestaciones clínicas reumáticas: fiebre, dolor, pero también impedir, repetimos, la

reacción inflamatoria que delimite el proceso microbiano; o la retención de agua, con visible edemas; la exagerada excreción de potasio, o la agravación de la glucosuria en los diabéticos cuando no la suspensión del tratamiento puede ir seguida de la aparición de una intensa astenia acompañada o no de hipoglucemia.

Para obtener resultados más definitivos parece ser necesario producir un cierto grado de hiperadrenalismo, lo que por otro lado puede ocasionar la inhibición del desarrollo de algunos tejidos de tipo de granulación, aunque esto no haya sido aceptado todavía sin reservas.

Pero estas dosis altas necesarias, pueden provocar erupciones de acné en la cara, semejante al que se presenta en la adolescencia. También puede ser influenciada la actividad ovárica con la disminución y alejamiento de los menstruos o con su total abolición, o, como en ciertos casos, con el desarrollo de barbas y bigotes; sintomatología reversible con la supresión del tratamiento.

Porque, para que el tratamiento con esta hormona produjera un efecto favorable y menos transitorio, sería necesario atacar simultáneamente al agente causal o, siendo desconocido los límites posibles de su período de actividad. Pero la acción de la cortisona se limita al terreno: acelerando el normal mecanismo de reabsorción de la inflamación, es decir: retirando la barrera defensiva.

Por otra parte el uso prolongado del ACTH determina una resistencia del organismo a su efecto terapéutico, debido a la posibilidad de un agotamiento de la corteza suprarrenal o por alguna formación antihormonal, todo lo cual ha sido, sin embargo, muy discutido.

La cortisona, con cuya administración se ha observado aumento de peso, se emplea por la vía intramuscular pero ha sido también utilizada la oral, hasta el punto de considerarla (Engleman y c.) como de elección. Por esta vía se pretende actúa la cortisona más rápidamente (al cabo de pocas horas). Pero su acción se mantiene menos tiempo. Los autores citados emplearon un jarabe, suspensión de cortisona en jarabe de naranja o cereza. Inconvenientes serían: el aumento de la ten-

sión arterial, la facies de agustia y quizás el edema pulmonar, hiperglucemia, etc.

La dosis en la forma intramuscular sería de 100 mg. de cortisona, o 40 mg. ACTH cada dos o tres días, o al alba durante ocho o diez semanas, como en la fiebre reumática, mientras que en la forma de jarabe la dosis empleada sería la de 100 y 200 mg. por día repartidos en tres o cuatro tomas por lo menos.

Hench empezó, sin embargo, administrando hasta 500 miligramos diarios. Hoy se sigue el siguiente criterio: primer día, 250 mmg. en tres veces; segundo día, 150 mmg. en dos veces; durante diez días, 100 mmg. en una sola toma. Lo que sería un tratamiento de ataque. Tratamiento de sostenimiento sería en 100 mmg. cada dos o tres días, es decir, la menor dosis posible, para evitar los efectos secundarios.

El efecto de la cortisona es tanto mejor cuanto más agudo es el estadio del ataque reumático. Sea por esto o por la escasa observación que todavía se tiene respecto a su repercusión en ciertos estadios paradentósicos concomitantes en los enfermos reumáticos, la cortisona o el ACTH no han repercutido favorablemente, sin que esta afirmación tenga ninguna pretensión.

Como regla general debe mantenerse al enfermo en la adecuada condición de régimen dietético e higiénico así como en reposo físico y mental.

Una nueva aplicación de la ACTH —dice un noticiero americano—

Se ha probado con éxito en los Estados Unidos. Se trata de un medio para predecir cómo reaccionará un paciente a una operación quirúrgica importante. Si una pequeña inyección de la hormona hipofisaria, ACTH, produce en el paciente una reacción similar al shock de la intervención quirúrgica, si esta reacción es normal, se puede confiar en que el enfermo sobrevivirá a la operación y en que la convalecencia será probablemente favorable. Si el enfermo no responde "normalmente" a la inyección de ACTH, su resistencia al shock puede aumentarse mediante tratamiento hormonal preliminar.

El mecanismo de acción de la ACTH. Se cree por estímulo a las suprarrenales para que viertan esteroides en el torrente circulatorio. Estos esteroides permiten al organismo resistir el shock.

La reacción del paciente a la inyección de ACTH puede medirse con bastante facilidad mediante el recuento de los eosinófilos antes y después de la inyección. Normalmente, estas células disminuyen en número cuando se estimulan las suprarrenales, no conociéndose la razón de esta baja.

La no disminución del número de eosinófilos después de la administración de ACTH es una indicación razonablemente segura de que el sistema adrenohipofisario no funciona correctamente.

La nueva prueba de la ACTH debería utilizarse en combinación con la conocida prueba de la adrenalina, que indica la capacidad del organismo para producir ACTH de modo natural. Las dos pruebas combinadas darán una indicación fidedigna del funcionamiento del sistema hipofisiosuprarrenal.

El valor antimicrobiano de la vitamina K₃ ("Rf. Drug. Cosm. Ind.", página 242, 1950.)

Como observaron R. Pratt y sus colaboradores ("J. A. Ph. A.", 39, 127, 1950), varios cuerpos análogos de la vitamina K han sido sintetizados, y respecto a uno de esos, vitamina K₃ (2-clorhidrato metil-4-amino-1-naftol), se ha encontrado que es, no solamente un superior agente antihemorrágico, sino que demuestra una marcada actividad inhibidora hacia un número de microorganismos parásitos y saprófitos. Los estudios de Pratt y sus colegas han demostrado que un cierto número de bacterias patógenas y hongos, lo mismo que bacterias saprofitas, levaduras y hongos-atacantes de alimentos, bebidas y otros productos, son notoriamente inhibidos o muertos por concentración de K₃ desde 10 hasta 300 partes por un millón, según el organismo. La poca toxicidad de la vitamina K₃ sugiere su empleo, no sólo para el tratamiento "in situ" de las infecciones dérmicas, sino también como medio de conservación de productos farmacéuticos, alimentos y bebidas. Al oxidarse el compuesto se decolora y, en soluciones acuosas, forma un precipitado floculento, pero éste se puede evitar usando solventes apropiados. Es posible preparar la vitamina K₃ en estado purísimo, con rendimiento casi cuantitativo, a partir de la vitamina K₂ (2-metil-4-naftoquinona), la cual, a su vez, se obtiene por oxidación directa del 2-metil-naftaleno. (Cabo. Ion 114, XI.)