

Viñeta Histórica:

HISTORIA DE LOS CORTICOIDES

DR. FRANCISCO PIZARRO. I. | Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes.

La historia de los corticoides comienza con la descripción que Thomas Addison (1793-1860) realizó sobre la *melanodermia*, más tarde conocida como Enfermedad de Addison (figura 1): “Un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y cambio peculiar de coloración en la piel”. Estos pacientes evolucionaban indefectiblemente a la muerte. Las autopsias confirmaban las alteraciones en las glándulas suprarrenales, lo cual hizo pensar a Addison que existía alguna sustancia producida por esta glándula que sería responsable de esta condición mórbida. La glándula fue descrita en 1564 por Bartolomeo Eustachi y durante los siglos XVII y XVIII muchos investigadores no lograron demostrar la importancia funcional de las glándulas suprarrenales hasta la descripción que realizó Addison en 1855, en su libro “*On the constitutional and local effects of the supra-renal capsules*” (figura 2). Los estudios de Addison le valieron cierto prestigio internacional. Fue invitado a París para participar del tratamiento de un paciente. Mientras estaba en la ciudad recibió un homenaje de parte de sus anfitriones: Auguste Nelaton y Arman Trousseau. Fue este último quien propuso el nombre de Enfermedad de Addison para describir la insuficiencia suprarrenal. A pesar de los descubrimientos, las revistas científicas de la época no le dieron importancia lo cual, sumado a la personalidad depresiva de Addison, determinó que atentara contra su vida en más de una oportunidad. Se suicidó el 29 de junio de 1860, a la edad de 72 años.

A principios del Siglo XX se desarrollaron estudios experimentales en animales que demostraron que al removerles las glándulas suprarrenales, desarrollaban una enfermedad parecida a la Enfermedad de Addison y que al administrarles extracto de la corteza suprarrenal presentaban mejorías. Gracias a estas observaciones, se infirió que existía un compuesto en la corteza de las glándulas suprarrenales que mejoraba la Enfermedad de Addison y se trabajó con solventes con el objetivo de obtener un extracto purificado para tratar la enfermedad. Los hechos se fueron sucediendo en forma simultánea en varios centros de desarrollo científico y tecnológico, siendo la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, donde se conjugó la presencia de clínicos y científicos, que permitieron el desarrollo y el estudio de los corticoides, aplicado a la práctica clínica.

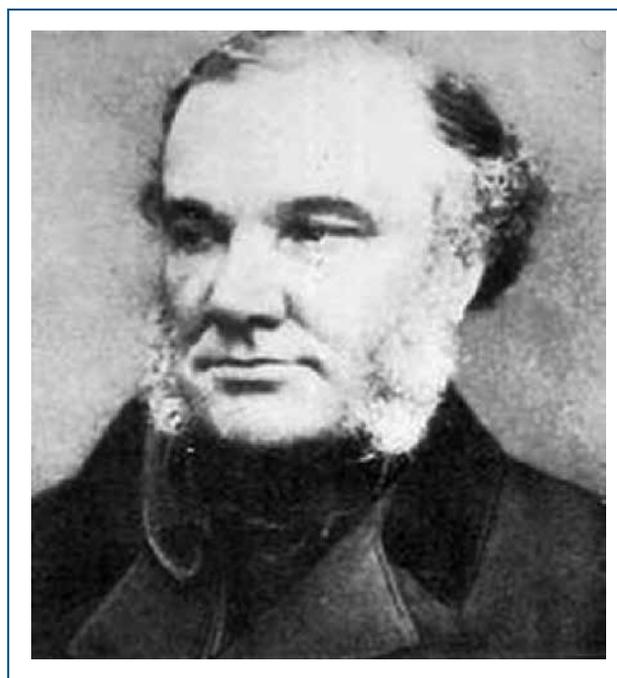


Figura 1. Thomas Addison.

En 1925, el reumatólogo norteamericano Phillip S. Hench (1896-1965), en ese entonces Jefe del Departamento de Enfermedades Reumatológicas de la Clínica Mayo, notó síntomas de apatía e hipotensión en pacientes que padecían Artritis Reumatoidea (AR) y Enfermedad de Addison; sin embargo, en su autopsia no se encontró ninguna alteración estructural de las glándulas suprarrenales, lo que generó el abandono de dichas observaciones.

Más tarde, en 1929, algo más volvió a llamar la atención de Hench: la remisión de los síntomas de pacientes con AR que a la vez presentaban ictericia, situación que también se observó en mujeres embarazadas con AR. Fue así como postuló la relación entre estos fenómenos con una

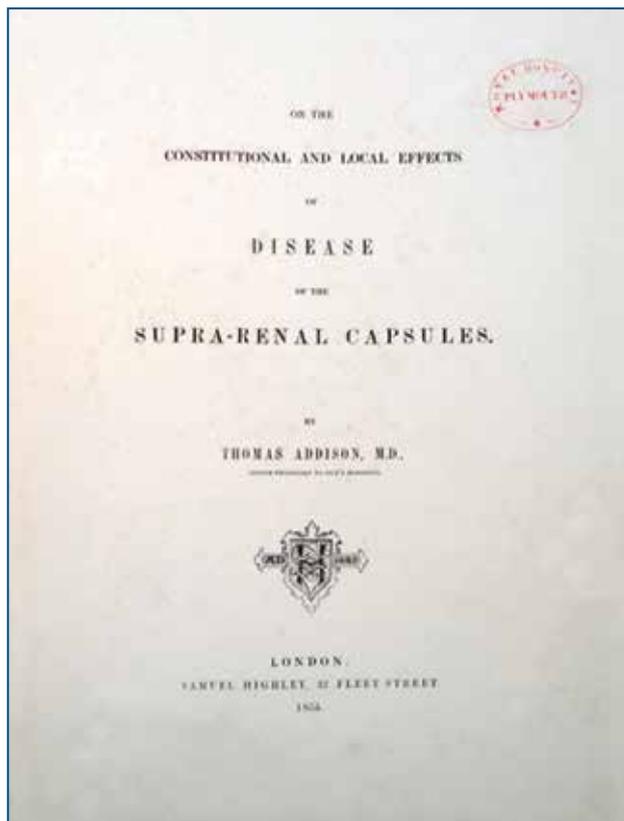


Figura 2.

determinada “sustancia x” antirreumatoidea, que inicialmente asoció a disfunción hepática. Su naturaleza de clínico y los numerosos acercamientos a la investigación en cadáveres, no pudieron darle explicación a las asociaciones antes mencionadas ni determinar la misteriosa “sustancia x”.

A principios de los años 30, Edward Calvin Kendall (1886-1972) junto a su equipo en la Clínica Mayo, logró preparar, a partir de los extractos de suprarrenales, un compuesto cristalino conformado por unas 30 sustancias. Para Kendall y su equipo era difícil saber cuál de todas estas sustancias, cuando estaba ausente, determinaba la Enfermedad de Addison. A medida que purificaba estos compuestos los denominaba A,B,C,D,E, etc. Probando los distintos compuestos fabricó en 1947 el compuesto E, que logró aliviar a un paciente con Artritis Reumatoide. Decidió denominarlo cortisona, ya que derivaba de la corteza suprarrenal.

Posiblemente éste es el primer informe sobre el aislamiento de la cortisona. Casi simultáneamente, el doctor Arthur Grollman del John Hopkins, informó que aisló un compuesto cristalino de la corteza suprarrenal de las ratas. Por otro lado, Laboratorios Parke Davis colaboró con Kendall suministrándole semanalmente extractos de suprarrenal del buey. Entre 1933 y 1936 se lograron avances importantes y Kendall separó 30 compuestos de la corteza suprarrenal del buey, de los cuales se lograron purificar cinco de ellos.

No sólo el grupo de la Clínica Mayo trabajó en este propósito sino que J.J Pfiffner y W.W Swingle junto con el Dr. Oscar Wintersteiner de la Universidad de Columbia, fueron los primeros en aislar unos pocos miligramos del compuesto E. Sin embargo ni ellos, ni Tadeus Reichstein (1897-1996), de la Universidad de Basilea en Suiza, pudieron reconocer el compuesto activo; un logro que sí pudo realizar Kendall, quien ya en 1935, utilizaba el compuesto E para la prueba de trabajo muscular.

En la década de 1940, las dificultades para Kendall eran la separación de estos compuestos de la glándula suprarrenal, debido a la mezcla con grasa, proteínas, agua y otros materiales glandulares y por ello, pensó en su síntesis parcial. Así, en 1944, en los laboratorios de investigación de la Clínica Mayo, se sintetizó una pequeña cantidad de dehidrocorticosterona o compuesto A. La compañía farmacéutica Merck y Co. Inc. produjo una mayor cantidad del compuesto A y se utilizó para la Enfermedad de Addison. No obstante, este descubrimiento no fue bien utilizado y no se obtuvieron los resultados deseados.

Antes de que los norteamericanos entraran en la contienda de la II Guerra Mundial, a causa del ataque de los japoneses a *Pearl Harbor* en el otoño de 1941, los departamentos médicos del Ejército y la Marina requirieron de los servicios del *National Research Council* para que les proveyera grandes cantidades de hormona de la corteza adrenal, ya que podría ser útil en las operaciones militares. Esto se debió a que existía el rumor de que los pilotos alemanes de la *Luftwaffe* se inyectaban extractos de suprarrenales, lo cual les permitía volar hasta una altura mayor de 40.000 pies, disminuir la fatiga e incrementar la energía corporal. De esta manera, el *National Research Council* encargó a varios laboratorios norteamericanos la preparación de hormonas de la corteza adrenal, para lo cual se realizaron reuniones preparatorias en Washington que contaron con la participación de diversos investigadores que aportaron algunas contribuciones. Todas estas noticias, respecto a estas hormonas, resultaron falsas, pero le permitió a Estados Unidos, gracias al desarrollo de la industria farmacéutica, la posibilidad de obtener hormonas sintéticas.

El profesor F.C Kuch de la Universidad de Chicago, logró con Kendall mostrar que se trataba de un esteroide. Con la ayuda de las compañías Merck, Armour y el laboratorio Upjohn, se comenzó la producción de la cortisona por vía parenteral. En mayo de 1949 Upjohn pudo lograr la presentación oral.

Tadeus Reichstein, Edward Kendall y el médico Phillip Hench recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1950. En 1949 los trabajos de Kendall y Hench mostraron el espectacular efecto de la cortisona en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Después se mostró que la cortisona (así como la insulina en la *Diabetes Mellitus*), no cura la enfermedad, pero el descubrimiento de la actividad de la cortisona fue un gran paso que nos condujo al moderno conocimiento sobre las hormonas de la corteza de las suprarrenales y sus usos en medicina.

El equipo de la Clínica Mayo y los investigadores de Merck quisieron que el compuesto E se utilizara en otras partes de Estados Unidos, para lo cual Hench invitó a cinco investigadores americanos a analizar las observaciones de su equipo. Hasta la clínica acudieron los doctores Walter Bauer de Boston; Edward Boland de Los Ángeles; Richard Freyberg de Nueva York; Paul Holbrook de Tucson; y Edward Rosenberg de Chicago. Durante cinco días observaron dos pacientes con Artritis Reumatoide tratados con el compuesto E y revisaron los expedientes de los pacientes tratados con los compuestos E, el compuesto F y la ACTH. La compañía Merck les proporcionó el compuesto E, para que estudiaran a dos pacientes en dos semanas, analizaran los resultados y se los enviaran a Hench y sus colaboradores con el objetivo de ser presentados en el VII Congreso Internacional de Enfermedades Reumáticas, que se llevó a cabo en 1949 y al cual asistieron 500 médicos e investigadores. Fue el primer congreso importante de reumatología después de la II Guerra Mundial y el tema más relevante fue la presentación del trabajo de Hench, Kendall, Slocumb y Polley, previamente anunciado en la Clínica Mayo, el 20 de abril de 1949.

El impacto de la presentación del compuesto E en el tratamiento de la Artritis Reumatoide fue extraordinario y ocupó las páginas del *New York Times*; periódico que colaboró en ese momento con la difusión del conocimiento sobre el reumatismo. Junto al *Times* de Inglaterra, fueron los primeros en informar a los médicos sobre el descubrimiento de la cortisona en la Clínica Mayo. Las noticias que aparecieron en las publicaciones científicas después del *Proceeding of the Staff Meeting of the Mayo Clinic*, consistieron en un pequeño resumen de la revista inglesa *Lancet* publicado el 23 de abril de 1949. Una semana después, el 30 de abril de 1949, un total de 22 líneas fueron publicadas en una edición del *Primer on Rheumatic Diseases* en JAMA. La fecha exacta en la que Hench presentó los hallazgos de la cortisona fue el 30 de mayo de 1949, en el VII

Congreso Internacional de Enfermedades Reumáticas, que se desarrolló en Nueva York. Con la publicación sobre la acción de la cortisona, sobre todo en la Artritis Reumatoide, los médicos recibieron la presión de los pacientes por los informes aparecidos en los periódicos, como nunca antes se había observado en el lanzamiento de un producto.

El descubrimiento de los compuestos E, F y la ACTH y su aplicación en el tratamiento de la Artritis Reumatoide, el lupus eritematoso, la fiebre reumática y otras enfermedades autoinmunes, permitió que se ampliaran los estudios clínicos no sólo en Estados Unidos, sino en otras partes del mundo. En el VII Congreso Internacional de Reumatología, al cual asistieron los primeros reumatólogos de muchos países de Latinoamérica, se inició la difusión de los hallazgos en estas latitudes y se mostró la importancia del uso oral de la cortisona.

En Latinoamérica, los primeros en utilizar los esteroides fueron los chilenos Rodolfo Armas-Cruz, Joaquín Harnecker y Esteban Parrochia, quienes empezaron a estudiar a los pacientes con lupus en 1944. En 1951 comenzaron a utilizar la cortisona en 25 de ellos.

Posteriormente, se realizaron grandes aportes al descubrimiento de los corticoides, como la identificación del receptor de los glucocorticoides; los mecanismos de acción, tanto genómicos como no genómicos; el desarrollo de la técnica de uso local de corticoides, con la consecuente disminución de efectos sistémicos. Esto permite en nuestros días una amplia gama de usos terapéuticos en distintas áreas de la medicina como la reumatología, neumología, neurología, endocrinología, oncología, traumatología, inmunología, trasplante de órganos, oftalmología, medicina del deporte, dermatología y cuidado intensivo, en fin, en suma, prácticamente en todas las áreas terapéuticas de la medicina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Glyn J. The discovery and early use of cortisona. *J R Sc Med* 1998;91:513-7.
- Martínez H et Al Historia de los Glucocorticoides *Rev Col reum* 2010; 17: 147-171.
- Lovas K., Husebye E., Addison's disease *The Lancet* 2004; (365)9475: 2058-2061.
- Armas-Cruz R, Harnecker, Parrochia. Cortisona en el lupus eritematoso generalizado. *Rev Med de Chile* 1952;80:442-449.