

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA



Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LXII

15 DE JULIO DE 1956

NUMERO 1

## REVISIONES DE CONJUNTO

### HIGADO Y SUPRARRENALES. CORRELACIONES FISIOPATOLOGICAS Y APLICACIONES TERAPEUTICAS

C. HERNÁNDEZ GUÍO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ. Policlínica B de Aparato Digestivo.

En estos últimos años, numerosos hechos fisiopatológicos y terapéuticos sobre la corteza suprarrenal y sus hormonas han abierto un vasto campo de posibilidades prácticas y conceptuales a todo lo largo de la Medicina Interna.

Por otra parte, son numerosísimas las experiencias que han demostrado la indudable interrelación entre muchas de las funciones del hígado y de la corteza suprarrenal.

Tomando como base estas interrelaciones, así como el efecto probablemente inespecífico que la cortisona y el ACTH tienen sobre la anorexia y el estado de nutrición, y considerando, además, la situación muy próxima en que están algunas hepatopatías con relación a las denominadas enfermedades de "disreacción", es por lo que se han venido empleando en el transcurso de estos últimos años los esteroides suprarrenales en el tratamiento de algunas enfermedades hepáticas.

En el presente trabajo hemos tratado, revisando la literatura sobre el problema, de concretar los resultados que esta terapéutica ha proporcionado, así como las bases en que su aplicación está fundada.

#### I. CORRELACIONES FISIOPATOLOGICAS ENTRE EL HÍGADO Y LAS SUPRARRENALES.

Está demostrado que la hipofisectomía produce atrofia pronunciada del hígado en todos los mamíferos; esta disminución del tamaño del hígado no puede ser imputada solamente al descenso metabólico que la hipofisectomía lleva consigo.

Por otra parte, la hipofisectomía disminuye también los fenómenos de regeneración hepática en la rata parcialmente hepatectomizada, y es asimismo

capaz de prevenir la infiltración grasa que se produce en ratas sometidas a diversos "stress".

Se ha tratado de investigar por qué mecanismo la hipófisis influiría sobre estos fenómenos. Numerosas experiencias han demostrado que es a través de la secreción de ACTH y la acción ulterior de ésta sobre las suprarrenales.

BERMAN y colaboradores<sup>1</sup> demostraron cómo la adrenalectomía disminuye la aposición de grasa y el depósito de proteínas, a la vez que previene el aumento del número de hepatocitos en ratas parcialmente hepatectomizadas, examinadas a las veinticuatro horas de la intervención. Los extractos suprarrenales son capaces de sustituir este aspecto de la función suprarrenal.

Se ha demostrado también que la adrenalectomía disminuye en las ratas la actividad de la catalasa hepática.

LIPSETT y colaboradores<sup>2</sup>, experimentando con tejido hepático en perfusión, pudieron demostrar cómo la adrenalectomía provoca una disminución del contenido en hidratos de carbono y cuerpos cetónicos en el tejido hepático.

Por otra parte, SELYE y su escuela<sup>3</sup> vieron cómo las lesiones que en el hígado de animales se producen por diversos "stress", son inhibidas mediante la suprarrenalectomía.

En un principio vemos, pues, que cabría pensar en una cierta acción "hepatotrófica" de las suprarrenales.

A la inversa, HARRIS y colaboradores<sup>4</sup> observaron un aumento del tamaño del hígado en animales tratados con ACTH y cortisona. Esta hepatomegalia, como consecuencia del tratamiento con hormonas suprarrenales, ha sido descrita también, entre otros, por ARCOS PÉREZ<sup>5</sup> y CHAPMAN y colaboradores<sup>6</sup>, quienes comprobaron que era debida a un aumento de la aposición de grasa, proteínas e hidratos de carbono, si bien tampoco puede descartarse, como factor importante, la existencia de un cierto edema intrahepático.

Es justo pensar que esta interrelación de funciones entre el hígado y las suprarrenales se verifica a través de influencias recíprocas, coincidentes o concluyentes, sobre el metabolismo intermediario<sup>7</sup>.

1.º *Suprarrenales, hígado y metabolismo proteico.*—De todos es conocida la acción que el hígado tiene sobre el metabolismo proteico así como las alteraciones que la insuficiencia hepática irroga sobre este metabolismo.

Son muy interesantes, entre otras, las alteraciones que ciertas afecciones hepáticas originan sobre el espectro electroforético; de esto se va teniendo hoy día amplia experiencia; en efecto, el patrón del espectro que sería común a muchas afecciones hepáticas, se traduce por un aumento de las globulinas con disminución concomitante de las albúminas; en ciertas hepatopatías es muy significativo el aumento específico de la gamma globulina. Otra alteración muy frecuente en los enfermos hepáticos es la disminución en la formación de urea. Pues bien, es digno de señalarse a este respecto la influencia que las hormonas suprarrenales tienen sobre esas funciones.

Es muy conocido el efecto catabólico que tiene la cortisona sobre el material proteico (detención de los fenómenos de crecimiento y cicatrización de las heridas, fusión del tejido linfoide, balance negativo de nitrógeno, etc.). Como vemos, ya en un principio resulta curioso que muchos de estos fenómenos sean contrarios a los que originan ciertas enfermedades del hígado. Como ocurre, por ejemplo, con el espectro electroforético, que en la mayoría de las enfermedades hepáticas es en todo opuesto al que origina la aplicación de ACTH y cortisona en sujetos a los que se les aplica por diversas enfermedades. Como sabemos, generalmente la terapéutica con esteroides viene empleándose en enfermos "disreactivos", cuyo módulo electroforético es, en la mayoría de los casos, una hipergammaglobulinemia con hipoalbuminemia; en todos los casos tratados en estas circunstancias con hormonas suprarrenales se observa casi sistemáticamente, como respuesta al tratamiento, una inversión del patrón del espectro, es decir, disminución de las globulinas, sobre todo de la gamma, con aumento de las albúminas<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100</sup>.

DEMEULERAERE y WIEME<sup>14</sup> han encontrado en los espectros electroforéticos de sus enfermos tratados con cortisona, una proteína de situación intermedia entre las albúminas y las globulinas, al parecer completamente inhabitual.

Siendo en la mayoría de las pruebas de labilidad plasmática, expresión de la situación del espectro electroforético; en ese momento es natural que su positividad y negatividad vayan paralelas a lo que más arriba decimos sobre las alteraciones del espectro en las enfermedades hepáticas y su tendencia a la normalización, después del tratamiento con hormonas córtico-suprarrenales. FORSTER<sup>15</sup> ha descrito la normalización de la prueba de KUNKEL, después del tratamiento con cortisona, en enfermos de artritis reumatoide.

2.º *Hígado, suprarrenales y metabolismo de los hidratos de carbono.*—El hígado es, con el tejido muscular, el principal almacén de reserva de glucógeno y están muy descritas las alteraciones en el contenido de glucógeno hepático, así como las anomalías del metabolismo intermediario de los glúcidos, en las diversas hepatopatías. Pues bien, la elevación de la glucemia, a veces con glucosuria, la glucogénesis hepática aumentada y una cierta intolerancia por la glucosa, figuran entre los efectos más estudiados de la administración cortisónica<sup>10 y 11</sup>.

3.º *Hígado, suprarrenales y metabolismo de los lípidos.*—El hígado y las suprarrenales se imbrican

también en los complejos procesos del metabolismo intermediario de los lípidos. El hígado, por una parte, interviene de manera muy activa en los fenómenos de movilización de la grasa (esterificación de la colesteroína, "turn over" de los fosfolípidos, etc.).

Por otra parte, la administración continuada de extractos suprarrenales es capaz de producir como fenómenos más constantes: esteatosis hepática, elevación del colesterol y acción aetógena.

El papel de las suprarrenales en la esteatosis hepática parece evidente; la administración de cortisona es capaz de producir dicha esteatosis en el animal normal, aunque no logre originarla en el suprarrenalectomizado, al menos que haya recibido dosis altas de cortisona<sup>16, 17 y 18</sup>.

Esta acción va unida a un aumento de los lípidos del plasma<sup>1, 19, 20, 21 y 22</sup>. Parece lógico pensar que la hipercolesterinemia originada en estas circunstancias obedece a un proceso de movilización de los lípidos desde los tejidos hacia el hígado.

DEMEULERAERE y colaboradores<sup>14 y 23</sup> han observado cómo la hipercolesterinemia originada por la administración de cortisona y ACTH no se presenta en las ratas que han sido tratadas previamente con testosterona, ni en las que simultáneamente al tratamiento cortisónico se les administraba estreptomicina. Por el momento, la explicación de este hecho no parece clara.

Todos los hechos hasta aquí referidos sugieren que lo más complicado y sustancial del metabolismo intermediario—procesos, sin duda, enzimáticos—se realiza probablemente en el hígado, estando regulados estos procesos por una serie de factores neurohormonales, entre los que figuran de manera muy ponderante las hormonas de la corteza suprarrenal.

4.º *Hígado, suprarrenales y metabolismo de los esteroides.*—La ginecomastia, los spider, la atrofia testicular y la disminución de la libido, son síntomas que se encuentran con cierta frecuencia en enfermos crónicos del hígado<sup>24</sup>. Generalmente estos síntomas han sido imputados a la elevación de los estrógenos sanguíneos, pues se ha supuesto que el hígado es el encargado de inactivar dichos estrógenos.

Según DEMEULERAERE<sup>25</sup>, la estrona se transformaría en el hígado en alfa-estradiol o estriol, o se conjugaría con un radical sulfato o gluconato, siendo de esta forma escretada por la bilis.

También parece demostrado que la progesterona se metaboliza principalmente en el hígado, dando lugar a pregnandiol.

WEST y colaboradores<sup>26</sup> han demostrado que el hígado es capaz de inactivar la testosterona y que esta función está disminuida en los enfermos hepáticos (experiencias realizadas inyectando testosterona por vía endovenosa).

EISENSTEIN y SCHNEIDER<sup>27 y 28</sup> han comprobado cómo el hígado metaboliza también la cortisona e incluso la hidrocortisona. Estas hormonas serían atacadas en el hígado por sendas cadenas enzimáticas, dando lugar a la formación de 17-hidroxis.

Numerosos autores han evidenciado un aumento de la eliminación urinaria de "corticoides reducidos" en diversas hepatopatías<sup>2, 21, 29 y 31</sup>. Este hallazgo podría ser explicado por dos únicos mecanismos: o bien los corticoides reducidos (17-hidroxis) se eliminan casi en su totalidad por la bilis y al perturbarse el funcionamiento del hígado aumenta su nivel sanguíneo y por ende urinario (a favor de esta hipótesis va el que se haya visto ir paralela la elevación de 17-hidroxis a la retención de BSP y que



ARTMAN y WISSE<sup>22</sup> hayan demostrado, inyectando por vía endovenosa hidrocortisona a enfermos hepáticos y sujetos normales, cómo la tasa sérica de 17-hidroxis está elevada durante más tiempo en los enfermos hepáticos que en los normales), o lo que ocurre es que en las hepatopatías hay una cierta hiperfunción del sector de la suprarrenal que produce los glucocorticoides (esta última es la opinión de BONGIOVANNI, FRANKSON y FINESTONE).

Por el contrario, la eliminación urinaria de 17-cetosteroides está generalmente disminuida en los enfermos hepáticos<sup>9, 23, 24, 25, 26 y 27</sup>. Sobre esto no existe ninguna duda en la actualidad. Caben también dos hipótesis para explicar esta último hallazgo. Lo primero que se pensó, es que en los enfermos hepáticos estaba alterado el metabolismo de las hormonas córtico-suprarrenales y testiculares, responsables de la eliminación de 17-cetosteroides; ésta es la opinión de algunos autores, que han podido demostrar cómo la disminución en la eliminación de 17-cetosteroides va paralela a la retención de la BSP y a una bilirrubinemia alta. En apoyo de esta opinión va el hecho de la mala metabolización de la testosterona inyectada por vía endovenosa en enfermos hepáticos que han referido WEST y colaboradores<sup>28</sup>. Sin embargo, es posible otra explicación, y es que hubiese en estos enfermos una cierta insuficiencia testicular (la atrofia testicular, como más arriba decimos, es un fenómeno relativamente fácil de observar en muchos enfermos hepáticos), o *córtico suprarrenal*. Esta insuficiencia suprarrenal ha sido demostrada por FINESTONE y SHUMAN<sup>29</sup> en diez enfermos cirróticos con las pruebas de la adrenalina y la prueba cutánea de la fluoresceína. Además, el solo hecho de la insuficiencia testicular no explicaría la disminución de la eliminación urinaria de 17-corticosteroides en enfermos con cirrosis.

BONGIOVANNI y EISENMENGER<sup>9</sup> han señalado cómo muchos de los trastornos del metabolismo hidrosalino, observados en enfermos con cirrosis portal, son muy similares a aquellos que se provocan con la hiperdosificación de DOCA (retención de agua y sodio, aumento de la excreción de potasio, menor excreción de sodio por la saliva y el sudor, etc.); estos trastornos son precisamente los que se acentúan con la aplicación de esteroides suprarrenales y ACTH. Hasta el punto de que estos autores han llegado a pensar si, al menos en estos enfermos con cirrosis portal, habría una hiperfunción de los mineralocorticoides.

No se puede asegurar, hoy al menos, si en los enfermos hepáticos hay una neta hiper o hipofunción suprarrenal; quizá más aconsejable parece ser hablar de una disfunción suprarrenal en las hepatopatías. Así opinan BONGIOVANNI<sup>9</sup> y FINESTONE<sup>29</sup>.

Vemos, pues, cómo numerosos hechos de gran interés conceptual evidencian una marcada interdependencia del hígado y las suprarrenales, hechos que, aunque hoy no están suficientemente estudiados, pueden resultar decisivos en un futuro próximo.

Hoy podemos adivinar, basándonos en tesis plenamente demostradas<sup>30</sup>, cómo el hígado y las suprarrenales intervienen e influyen las complicadas cadenas enzimáticas, ordenadoras y ejecutoras de todo el metabolismo intermediario. Ya hemos visto cómo la adrenalectomía disminuye la actividad de la catalasa hepática; pues bien, la aplicación de cortisona es capaz de modificar la acción de la colinesterasa hepática y del suero y la monoaminooxidasa hepática y la fosfatasa alcalina son también influidas por la acción de las suprarrenales o sus incretas.

## II. EL TRATAMIENTO DE LOS ENFERMOS HEPÁTICOS CON CORTISONA Y ACTH.

Hasta aquí hemos visto las relaciones fisiopatológicas existentes entre el hígado y las suprarrenales. Ahora bien, esto, sin más, no justificaría el empleo de drogas, no exentas de peligros, de una manera habitual en los enfermos hepáticos, enfermos que no pocas veces se encuentran en una situación muy crítica.

Si nos paramos a pensar la razón verdadera de por qué se introdujeron en la terapéutica de los enfermos hepáticos las hormonas suprarrenales, tenemos la impresión de que esta actuación se ha llevado a cabo con un criterio más empírico que racionalmente fundado.

En algunas circunstancias los dos síntomas más difíciles de combatir en los enfermos hepáticos son la astenia y la anorexia, y sabemos cómo la cortisona y la corticotrofina modifican estos síntomas en cualquiera clase de enfermos.

Tenemos, por otro lado, una serie de hepatopatías, cuyo patrón anatomopatológico, e incluso clínico, se caracteriza por una exaltación mesenquimal; cabría pensar que, al menos en estos procesos, está plenamente indicado el tratamiento con esteroides suprarrenales. Esto es indudable. Pero en seguida tendríamos que ponernos de acuerdo hasta dónde se puede admitir este hecho, porque si, concretamente en todas las cirrosis (ésta es la afección a la que nos venimos refiriendo en el presente párrafo) existe una exaltación del tejido conjuntivo, otra cosa muy distinta es pensar que en todas las cirrosis es esto lo primitivo y fundamental. Creemos que en la práctica pueden deslindarse siquiera sea dos tipos de cirrosis; en las primeras, lo primitivo es el daño del parénquima hepático, aunque ulteriormente se acepte el mesénquima; las segundas, cirrosis retoteliales o mesenquimales de JIMÉNEZ DÍAZ, se iniciarían, por el contrario, con exaltación primitivamente mesenquimal. Son precisamente estos procesos los que se nos presentan en la práctica con un cuadro clínico y cortejo de síntomas bioquímicos en mucho parecidos a los de otros procesos "disreactivos", procesos que entran de lleno en la apasionante Patología del Colágeno y en los que la terapéutica con las hormonas suprarrenales ha dado tan brillantes resultados. Es, pues, en estas hepatopatías donde la terapéutica con cortisona y ACTH estaría más racionalmente indicada, y es curioso también observar que es precisamente en estos procesos donde rinda mayores beneficios.

También las hormonas suprarrenales se han empleado para tratar el coma hepático.

Existe en la actualidad la suficiente literatura médica para poder sacar conclusiones respecto al tratamiento con cortisona y ACTH de los enfermos hepáticos.

A) *Respecto a la hepatitis*, WEBSTER<sup>31</sup> comunicó en 1950 el uso favorable de extractos suprarrenales en enfermos con hepatitis infecciosa y hepatitis arsenical. Observando reacciones colaterales, como diabetes, hipertensión, edemas, estado cushinoide, etcétera; por otra parte, su trabajo no permite sacar conclusiones, ya que no detallaba la potencia ni naturaleza exacta del preparado.

COLBERT y colaboradores<sup>32 y 33</sup> refirieron en 1951 una serie pequeña de casos de hepatitis a virus tratadas precozmente con ACTH. Observaron una rápida recuperación del apetito, remisión de la astenia, del prurito y de la ictericia. Asimismo, las prue-

bas de función hepática parece ser que volvieron a la normalidad más rápidamente de lo que es habitual en sujetos tratados con otros medicamentos. Sin embargo, probablemente porque las dosis empleadas fueron altas, observaron en algunos enfermos, como fenómenos sobreañadidos, astitis, edema sacro, hipertensión, glucosuria y cara de luna llena.

BUTT y colaboradores<sup>30</sup> tratan un caso de hepatitis sérica con acetato de cortisona sin obtener mejoría y, en cambio, se presentó una retención de sodio con aumento de la eliminación urinaria de potasio.

Cuatro casos de hepatitis por suero homólogo han sido tratados con ACTH y cortisona por RIFKIN y colaboradores<sup>31</sup>. Estos autores creen que las pruebas de HANGER y MAC LAGAN regresan a la normalidad más rápidamente con el tratamiento con corticotrofina. Sin embargo, un caso evolucionó, a pesar del tratamiento, hacia la hepatitis crónica. EVANS y colaboradores<sup>32</sup> refieren un rápido descenso de la bilirrubinemia en 18 casos de hepatitis a virus tratados con hormonas suprarrenales; al mismo tiempo observan rápida y completa desaparición de la ictericia y retorno a la normalidad de la prueba de la BSP. Estos autores observaron, al mismo tiempo, que la respuesta era tanto más efectiva cuanto más precoz fuese el tratamiento. Como complicaciones señalan la incidencia de glucosuria con hiperglucemia en ayunas en 16 de sus pacientes. Todos los enfermos tratados guardaban reposo en cama, dieta sin sal y se les administraba potasio suplementario.

Más recientemente, JOHNSON y BENNETT<sup>33</sup> tratan 54 casos de hepatitis con ACTH, al mismo tiempo que estudian 32 enfermos que mantienen como control. Los únicos efectos útiles que obtienen son una regresión más rápida en las pruebas de HANGER y MAC LAGAN. No ven diferencia, respecto a los controles, en la sintomatología clínica; tampoco varían la bilirrubinemia, el nivel de fosfatasa alcalina ni la prueba de la BSP. En cambio, el tiempo de protrombina aparece alargado en los sujetos tratados con ACTH. A cambio de estos pequeños beneficios las complicaciones que han observado son verdaderamente impresionantes. En un caso, perforación de úlcus; en otros, exacerbación de diabetes, agudización de osteomielitis, síndromes psicóticos de tipo depresivo, gastrorragias, reactivación de tuberculosis pulmonares, hipertensión, insuficiencia cardíaca por retención de sodio, dispigmentosis, hirsutismo, cara de luna llena, etc.

Concluyen categóricamente estos autores que de ninguna manera debe ser aconsejado el uso habitual de ACTH en estos enfermos.

Otro amplio trabajo sobre el problema ha sido referido por SBOROV y colaboradores<sup>34</sup>, quienes han tratado 49 casos de hepatitis a virus con ACTH y cortisona al mismo tiempo que mantenían 36 pacientes como control. Observan invariablemente un descenso rápido de la bilirrubina sérica que se inicia a las cuarenta y ocho horas de comenzar el tratamiento; también regresa más rápidamente que en los sujetos no tratados el "test" del timol. La prueba de HANGER no parece modificarse. Los enfermos recuperan más rápidamente el apetito. Observan, como otros autores, efectos colaterales (cara de luna llena, glucosuria, hipertensión e insomnio). En los casos en los que la supresión de la terapéutica se hizo de una manera brusca observaron artralgias. Los resultados de las biopsias no son demasiado demostrativos, aunque los autores tienen la impresión de que el "patrón inflamatorio" desaparece antes en los su-

jetos tratados con ACTH que en los no tratados. Estos autores han estudiado separadamente seis casos de hepatitis colangioliática tratados con ACTH; según parece, evolucionaron más rápidamente que lo que es habitual en estos casos.

B) También en los enfermos crónicos del hígado se ha utilizado la terapéutica con cortisona y corticotrofina.

BONGIOVANNI y EISENMENGER<sup>35</sup> tratan con ACTH diversos enfermos con cirrosis hepática, cuyo cuadro clínico permitía dividirlo en tres grupos diferentes: el primero comprendía varios enfermos con cirrosis tipo Laenec, con ascitis y retención de sodio; el segundo grupo estaba formado por enfermos con cirrosis biliar o xantomatosa; el tercer grupo incluía a cinco mujeres cuya edad era de treinta y cinco años como término medio, con discreta ictericia, algunas con hirsutismo, acné, estrías abdominales, obesidad, amenorrea y cara de luna llena. Estas enfermas tenían como característico en su espectro electroforético un aumento de la gamma-globulina con disminución simultánea de la albúmina plasmática. Después del tratamiento ven una marcada elevación del nivel de glucosa basal en algunos casos. En los primeros grupos de pacientes no observan ninguna mejoría ni clínica ni bioquímica. Donde obtienen mejores resultados es en las pacientes del tercer grupo. Los efectos beneficiosos consistían fundamentalmente en descenso de la bilirrubinemia, disminución de la hipergammaglobulinemia y aumento de las albúminas. Todos estos efectos fueron temporales.

WILLIAMS y FLINK<sup>36</sup> vieron disminuir el nivel de ácidos biliares en la sangre de sus enfermos con cirrosis; tratados con corticotrofina, paralelamente disminuyó el prurito. También comunican un descenso de la gamma-globulina con aumento de las albúminas como respuesta al tratamiento; sin embargo, los resultados obtenidos por ellos no son muy alentadores, máxime que en algunos de sus enfermos sobrevienen complicaciones, hemorragias digestivas, retención hidrosalina, etc.

Pensando modificar la reacción hiperérgica mesenquimal, emplean CHAPMAN y KARK<sup>37</sup> el acetato de cortisona para tratar tres enfermos con cirrosis de Laenec; estos pacientes recibían al mismo tiempo dieta privada de sal; obtienen muy discretos efectos beneficiosos y, desde luego, éstos, en caso de producirse, son muy pasajeros. Los balances de nitrógeno y potasio se hicieron negativos con el tratamiento. Como dato interesante refieren que en un caso aumentó de forma muy notable el tamaño y la consistencia del hígado. Este aumento en el tamaño del hígado como consecuencia del tratamiento con ACTH y cortisona ha sido señalado también más recientemente por ARCOS PÉREZ<sup>38</sup>, el cual tampoco vió mejorar notablemente a sus enfermos con este tratamiento; la anatomía patológica estudiada por punción biopsica tampoco demostró de manera cierta una evolución marcadamente favorable de los casos tratados.

Un trabajo más extenso sobre este problema ha sido realizado por HAVENS y colaboradores<sup>39</sup>. Los datos presentados en su comunicación indican que el tratamiento de pacientes con enfermedad crónica del hígado por períodos de ocho a quince días con ACTH y cortisona, proporciona una mejoría transitoria del apetito y del estado de nutrición. Respecto a las pruebas de función hepática, mejora la tasa de bilirrubinemia sérica y la prueba de la BSP. Al mismo tiempo han visto en algunos casos retención hidro-



salina y glucosuria con curvas de glucosa de tipo diabético; esta tendencia es más acusada en los enfermos hepáticos que en otros enfermos tratados con ACTH y cortisona, lo que sugiere que probablemente el hígado enfermo es incapaz de almacenar el exceso de material hidrocarbonado, movilizándolo u originado, por la acción de los glucocorticoides. Otras complicaciones más serias observadas por HAVENS y colaboradores fueron: edemas, ascitis, síndromes psicóticos, etc. En la mayoría de los enfermos tratados con ACTH aumentó la eliminación urinaria de 17-cetosteroides. Los autores sugieren que quizá la pequeña mejoría observada sea dependiente únicamente de la mejoría del apetito. En vista de las complicaciones y de la pobreza y transitoriedad de los resultados beneficiosos obtenidos, no creen que merezca la pena emplear estos medicamentos de forma rutinaria en los enfermos hepáticos.

SBOROV y colaboradores<sup>42</sup> han tratado 18 casos de hepatitis crónica con ACTH y cortisona, solas o combinadas con otras terapéuticas. En siete enfermos no obtuvieron el menor resultado. La mayoría parecían mejorar de momento, pero volvían a recaer rápidamente una vez suspendido el tratamiento. En ocho pacientes la mejoría fue más definitiva, recuperaron el apetito, se normalizaron las pruebas de función hepática y ganaron peso. En otros dos enfermos la afección siguió un curso progresivo, aumentó la ascitis y el edema y uno de ellos murió en coma. El último caso mejoró precisamente cuando se suprimió la aplicación de ACTH y cortisona. Este efecto ha sido descrito también por otros autores. La complicación más frecuente observada por los autores es la retención hidrosalina, que no han podido prevenir a pesar de la restricción de sodio y la aplicación de potasio suplementario. La hipokaliemia en los enfermos hepáticos ha sido observada por diversos autores como efecto de la medicación con cortisona y ACTH (ARTMAN y WISE<sup>43</sup>, entre otros).

En el mismo trabajo refieren los autores los resultados obtenidos con el tratamiento a base de esteroides suprarrenales en nueve casos de cirrosis hepática. Cuatro enfermos mejoran sólo de momento. En otros cuatro el cuadro clínico no sufrió la menor variación, y el último enfermo falleció al poco tiempo de instaurarse el tratamiento a causa de una hemorragia esofágica; el enfermo tenía varices de esófago. Estos autores no sacan conclusiones definitivas respecto a la utilidad del tratamiento, pero se muestran impresionados por este último caso, que falleció por hemorragia, advirtiendo los autores que siempre se deben tomar precauciones muy rigurosas (restricción de sodio y administración de potasio suplementario, etc.).

Un caso de cirrosis biliar primaria con períodos de ictericia sin sintomatología dolorosa, con hepatoesplenomegalia, xantomas, anemia, astenia y pérdida de peso, hipercolesterinemia, hiperbilirrubinemia y aumento de la fosfatasa alcalina, ha sido tratado más recientemente por CARMAN y GIANIRACUSA<sup>44</sup>. El tratamiento con ACTH mejoró la sintomatología clínica y las alteraciones bioquímicas; sin embargo, el paciente volvió a recaer una vez interrumpido el tratamiento.

C) Los primeros autores que comunicaron resultados favorables del *tratamiento de enfermos hepáticos en estado de coma* con ACTH y cortisona, fueron DUCCI y KATZ<sup>45</sup>; estos autores, que tienen una amplia experiencia de casos de hepatitis fulminante, seguida de coma, no habían visto mejorar

ningún caso con los diversos tratamientos empleados. En su comunicación refieren, en primer lugar, un caso de coma fulminante posthepatitis, tratado únicamente con cortisona; con esta terapéutica obtienen una mejoría teatral que se inicia a las nueve horas de comenzar el tratamiento. En días sucesivos regresa el cuadro clínico y los "test" de función hepática (Hanger, Mac Lagan, Kunkel y bilirrubinemia). También con el tratamiento descendió la cifra de gammaglobulina y aumentaron las albúminas del plasma. En el segundo caso emplean, además de la cortisona, ACTH, terramicina y aureomicina. Los resultados obtenidos son muy similares a los referidos sobre el primer caso. Después comunican otros tres casos, uno de atrofia amarilla aguda, otro de cirrosis de Marchan y un tercero de hepatitis subaguda, en los que no obtienen mejoría alguna, sino que, por el contrario, mueren a las pocas horas de iniciar el tratamiento. El sexto caso por ellos comunicado es de una cirrosis portal, y mejora momentáneamente con la cortisona, para recaer, por fin, y morir de una hematemesis.

Los autores insisten mucho en que la evolución de los dos primeros casos es, en su experiencia, sorprendente. El fracaso del tratamiento en los demás casos le explican por tratarse, probablemente, de lesiones de tipo irreversible.

Cinco casos de coma hepático, apenas iniciado, han sido tratados por GAUCHIE<sup>46</sup> con cortisona. En todos los casos observó el autor, además de la mejoría clínica caracterizada por la desaparición del estado de obnubilación, regresión de la ictericia, etc.; mejoría concomitante de las pruebas de floculación plasmática, descenso de la bilirrubinemia, regulación del espectro y elevación del colesterol. En los cuatro primeros casos se presentó retención hidrosalina con aumento de la ascitis; sin embargo, en el último caso la ascitis y el edema disminuyeron; en este último caso se elevó la cifra de glucemia basal. El autor concluye diciendo que cree se debe ensayar esta terapéutica en enfermos en estado de coma inicial.

También SBOROV y colaboradores han visto mejorado momentáneamente dos casos de coma hepático, mediante el tratamiento con ACTH. Sin embargo, estos autores encontraron dificultades para mantener dicho tratamiento por presentarse retención hidrosalina. Al suprimir el tratamiento los enfermos volvían a recaer.

#### RESUMEN.

Después de esta sucinta revisión de casos de diversas hepatopatías, tratados con hormonas suprarrenales por diferentes autores, vemos cómo los resultados globales que se recogen no son precisamente muy alentadores.

1.º En los enfermos con hepatitis, parece ser que se acorta la evolución del proceso, regresa antes la ictericia y se recupera más prontamente el apetito y la energía. También las pruebas de función hepática vuelven antes a la normalidad. Sin embargo, siendo la hepatitis aguda una enfermedad de curso generalmente benigno, que suele evolucionar favorablemente con los cuidados habituales, nos parece a todas luces desmedido, cuando no temerario, emplear para su tratamiento una medicación que, como hemos visto, no siempre es inocua. Por otra parte, esta medida terapéutica requiere una extrema vigilancia que no puede ser ejercida más que en condiciones muy particulares.

2.º *Sobre las cirrosis*, los resultados comunicados por la mayoría de los autores sugieren una mejoría muy parcial y, desde luego, transitoria. Los resultados beneficiosos más unánimemente observados se refieren a la mejoría del apetito y estado general, disminución de la ictericia con descenso de la bilirrubina sérica, así como de la colesteroquina y fosfatasa alcalina. Quizá el resultado más constante es la tendencia a la normalización del espectro electroforético. Pensamos nosotros que quizá donde únicamente pudiera estar indicada la terapéutica con ACTH y cortisona es en los enfermos con cirrosis primariamente mesenquimal; en estos casos, rodeados de tan particulares circunstancias etiopatológicas, clínicas y bioquímicas, es en los que se ve una indicación más racional y mejor fundada.

3.º *Respecto al coma hepático*, los resultados que DUCCI y KATZ han referido, son realmente sorprendentes; sin embargo, no hay que olvidar que en la mayoría de sus casos se empleó simultáneamente el tratamiento con terramicina y aureomicina, así como que se trataba de comas posthepatitis apenas iniciados. Ulteriores experiencias no han podido confirmar estos resultados tan favorables en otras circunstancias (comas más avanzados por cirrosis portal o biliar y atrofia amarilla aguda).

Una vez más hemos de recalcar, y nos interesa fijar sobre esto la atención de manera reiterada: las complicaciones que los diferentes autores han referido con el tratamiento cortisónico y ACTH en enfermos hepáticos. Casi todas muy difíciles de prevenir y muy peligrosas una vez instauradas. Es imprescindible reflexionar sobre este problema, hoy que ya se posee una amplia experiencia sobre el mismo.

No creemos incluso que drogas más activas de esta serie puedan solucionar el problema que hoy día está planteado sobre el tratamiento de la mayoría de los enfermos hepáticos. De cualquier forma los casos deberían ser cuidadosamente escogidos y esmeradamente vigilados.

## BIBLIOGRAFIA

- BERMAN, D.; SYVESTER, M.; MAY, E. C., y SELYE, H.—*Endocrinology*, 41, 258; 1947.
- LIPSETT, M. N., y MOORE, F. J.—*J. Clin. Chem.*, 192, 743; 1951.
- SELYE.—*Stress*, pág. 1132. Ed. Científico-Médica. Madrid-Barcelona-Valencia, 1954.
- HARRIS, L. J.; BLAND, M. N.; HUGHES, R. E., y CONSTABLE.—*Lancet*, 6.769, 1021; 1953.
- CHAPMAN, R. A.; KARK y cols.—*J. Lab. Clin. Med.*, 40, 744; 1952.
- ARCOS PÉREZ, M.—*Rev. Clin. Esp.*, 52, 253; 1954.
- BASTIENNE, P. A.—*Acta Gastroenterol. Belg.*, 18, 25; 1955.
- SPRAGNE, R. G.; POWER, M. T.; MASON, H. L., y cols.—*Arch. Med. Int.*, 85, 199; 1950.
- BONGIOVANNI, A. M., y EISENMENGER, W. J.—*J. Clin. Endocrinol.*, 11, 153; 1951.
- JOHNSON, E. C., y BENNETT, H. D.—*Gastroenterology*, 28, 264; 1955.
- COLBERT, J. W. JR.; HOLLAND, J. F.; HEISSLER, I., y KNOWLTON, M.—*In. Proc. Sec. Clin. ACTH conf. Philadelphia*. Blakiston Co., 1, 371; 1951.
- COLBERT, J. W. JR.; HOLLAND, J. F.; HEISSLER, I., y KNOWLTON, M.—*New England J. Med.*, 245, 172; 1951.
- WILLIAMS, CH., y FLINK.—*J. Lab. Clin. Med.*, 39, 888; 1951.
- DEMEULERAERE, L., y WIEME, R. J.—*Acta Gastroenterol. Belg.*, 15, 830; 1952.
- FORSTER, F. M., y cols.—*J. Clin. Endocrinol.*, 6, 77; 1946.
- STEINBERG, H.; WEBB, W. M., y RAFSKY, H. A.—*Gastroenterology*, 21, 304; 1952.
- BAKER, B. L.; INGLE, D. L., y EVANS, H. M.—*Am. J. Anat.*, 82, 75; 1948.
- RICH, A. R.; COCHRAN, P. H., y MC. GOON, D. C.—*Bull. John's Hopkins Hop.*, 88, 101; 1951.
- MIGEON, C. J.—*Proc. Soc. Exp. Biol. y Med.*, 80, 571; 1952.
- BLOOM, B., y PIERCE, F. T. JR.—*Metabolism*, 1, 155; 1952.
- PIERCE, F. T. JR., y BLOOM, B.—*Metabolism*, 1, 163; 1952.
- ADLERBERG y cols.—*Proc. Soc. Exp. Biol. y Med.*, 74, 877; 1950.
- DEMEULERAERE, L., y WIEME, R. J.—*Acta Gastroenterol. Belg.*, 17, 16; 1954.
- SCHIEDL, H. P.; DITTO, K., y BEAN, W. B.—*J. Lab. Clin. Med.*, 42, 113; 1953.
- DEMEULERAERE, L., y VERMENLEN, A.—*Acta Gastroenterol. Belg.*, 18, 889; 1955.
- WEST, C. D.; REICH, H.; SAMUELS, L. T.—*J. Clin. Chem.*, 193, 219; 1951.
- EISENSTEIN, A. B.—*J. Clin. Chem.*, 215, 535; 1955.
- SCHNEIDER, J. J., y HORTMAN, P. M.—*J. Biol. Chem.*, 196, 629; 1952.
- TYLER, F. H.; SCHMIDT, C. D.; EIK-NØC, K.; BROWN, H., y SAMUELS, L. T.—*J. Clin. Invest.*, 32, 1517; 1954.
- FRANCKSON, J. R. M.; ROBERT, G.; BERTON, J., y ALBEUX-FERNET, M.—*Sem. Hosp.*, 9, 406; 1953.
- SHADAKSHARAPPA, R.; CALLOWAY, H. O.; KYLE, R. H., y KUTON, B. W.—*J. Clin. Endocrinol.*, 11, 1383; 1951.
- ARTMAN, E. L., y WISE, R. A.—*Am. J. Med.*, 15, 459; 1953.
- FINESTONE, A. J., y SHUMAN, CH. R.—*Am. J. Clin. Path.*, 22, 348; 1952.
- FRASER, R. W.; FORBES, A. P.; ALBRECHT, F.; SULKOWITZ, H., y REIFENSTEIN, E. C.—*J. Clin. Endocrinol.*, 1, 234; 1941.
- AHRENS, E. H.; PAYNE, M. A.; KUNKEL, H. G.; EISENMENGER, W. J., y BOLNDHEIN, J. H.—*Medicine*, 29, 299; 1950.
- GIELDER, H., y HOAGLAND, C. L.—*Proc. Soc. Exp. Biol. y Med.*, 61, 62; 1946.
- HUNTER, G. F.—*Proc. Soc. Exp. Biol. y Med.*, 82, 14; 1953.
- WEBSTER, J. J.—*Ann. Int. Med.*, 33, 854; 1954.
- BUTT, H. R.; CAMFORT, M. W.; POWER, M. H., y MASON, H. L.—*J. Lab. Clin. Med.*, 37, 870; 1951.
- RIFKINS, H.; MARKS, L. J.; HAMERMAN, D. J.; BLUMENTHAL, M. J.; WEIS, A., y WEINGARTEN, B.—*Arch. Int. Med.*, 89, 32; 1952.
- EVANS, A. S.; SPRINZ, H., y NELSON, R. S.—*Ann. Int. Med.*, 38, 1115; 1953.
- SBOROV, V. M.; BLUEME, L. W. JR.; NEEFE, J. R., y GYORGY, P.—*Gastroenterology*, 28, 745; 1955.
- HAVENS, W. P. JR.; MYERSON, R. M., y CARROLL, L.—*Metabolism*, 1, 172; 1952.
- CARMAN, CH. T., y GIANSTRACUSA, J. E.—*Gastroenterology*, 28, 193; 1955.
- DUCCI, H., y KATZ, R.—*Gastroenterology*, 21, 357; 1952.
- GAUCHIE, CH.—*Acta Gastroenterol. Belg.*, 18, 32; 1955.