

NUEVOS ESTEROIDES CORTICALES EN TERAPEUTICA ANTIRREUMATICA: PREDNISONA Y PREDNISOLONA

Dr. C. ALEGRE MARCET

CON la introducción en la terapéutica de la cortisona en 1949 pareció haberse solucionado el problema del tratamiento de muchas enfermedades reumáticas hasta aquel entonces sólo atendidas sintomáticamente. Poco después, sin embargo, se reconocía ya el fracaso de la misma como terapéutica causal, pero subsistía el convencimiento de haber dado un gran paso en el camino de la solución de cierto tipo de afecciones. Investigando en el mismo sentido, comenizóse a utilizar en clínica la hidrocortisona en 1951, comprobándose que sus efectos locales en aplicación tópica e inyección intraarticular eran muy superiores a las del primer corticosteroide, ventajas que han logrado que quedase ya de manera firme en el arsenal terapéutico del reumatólogo como arma de verdadero valor.

Sin embargo, hasta 1954 no se llegó a encontrar el derivado cortisónico que verdaderamente tuviera más poder antiflogístico que la hidrocortisona, a pesar de los múltiples ensayos en clínica entre los más numerosos aun sinte-

tizados. Se halló entonces que mediante la introducción de un átomo de fluor en la posición 9 alfa de la molécula de hidrocortisona, se obtenía un cuerpo con actividad antiinflamatoria diez veces superior a la de ésta, lo mismo por vía oral que administrada intraarticularmente o en aplicación tópica sobre la piel. Sin embargo, sus efectos secundarios, principalmente el edema y la hipertensión, son tan marcados que, aún no viéndose corrientemente los síntomas de Cushing, tales como el acné, hirsutismo, redondeamiento de la cara, etcétera, la hacen prácticamente inutilizable en la clínica. Por otra parte, este corticoide, alfa 9 fluorohidrocortisona, posee, igual que la cortisona, un efecto inhibitor sobre la función suprarrenal cortical. Produce un fuerte aumento de la excreción de potasio y de la retención de sodio y cloro, con una elevación consecutiva de peso por retención de agua. Asimismo disminuye la excreción de 17 cetosteroides.

Ante la variación de actividad y de efectos secundarios que se ob-

servaron al introducir modificaciones en la fórmula de la hidrocortisona, se ensayaron en clínica nuevos derivados de los primitivos corticosteroides, hallando que mediante la introducción de un doble enlace entre los carbonos 1 y 2 de la molécula de hidrocortisona y de la cortisona, se obtenían unos cuerpos denominados, respectivamente, metacortandralona o prednisolona y metacortandracina o prednisona, cuyos efectos en la clínica se demostró eran de tres a cinco veces superiores a los de la cortisona administrados por vía oral y que por vía intraarticular la prednisolona era mucho más activa que le prednisona, como lo es la hidrocortisona respecto a la cortisona, aunque sólo dos veces más que la hidrocortisona. Por ello es razonable el pensar que el grupo hidróxilo del carbono 11 es el que confiere el poder de acción local de estas substancias.

A pesar de este aumento notable de la actividad de los nuevos preparados, puede afirmarse, sin lugar a duda, que sus más importantes características son la carencia absoluta del poder de retención de sodio y líquidos y el no ejercer acción alguna sobre la eliminación de potasio a dosis normales. Con dosis muy superiores a las terapéuticas se ha observado, no obstante, un ligero aumento de la excreción de potasio y calcio. Respecto al metabolismo del sodio, incluso se ha observado un aumento en su eli-

minación, así como en la diuresis durante los primeros días del tratamiento. Esta acción sobre el metabolismo de los electrólitos parece debida a una alteración de la reabsorción en el aparato tubular, puesto que el «clearance» de creatinina endógena permanece inalterable.

La eliminación de nitrógeno permanece asimismo invariable, a menos que se administren grandes dosis, en cuyo caso aumentará discretamente.

Igual que con la cortisona, pero con dosis mucho menores de prednisona y prednisolona, se observa una inhibición de la corticotrofina endógena con excreción disminuída de 17 cetosteroides y corticoides. Estos nuevos esteroides causan una hipofunción tiroidea aun cuando no varíe el metabolismo basal (HOLLANDER).

Asimismo igual que con los primitivos corticosteroides, con su administración se observa una disminución en el número de eosinófilos circulantes, efecto éste muy evidente en animales, en los que se ha comprobado, además, un aumento en la aposición del glucógeno hepático, involución del timo y atrofia de suprarrenales.

En el hombre se observa un aumento de la glucemia acusando las curvas glucémicas y piruvicémicas cierta disminución de tolerancia a la glucosa. En ocasiones se observa la aparición de ligeras y transitorias glucosurias. Asimismo pro-

duce un aumento de la secreción gástrica de ácido clorhídrico libre sin que varíe la secreción de pepsina y uropepsina.

Sobre los elementos formes de la sangre producen un aumento gradual, pero lento en el número de hematíes, a semejanza de lo que ocurre con la cortisona y de la misma forma se eleva la cifra de proteínas plasmáticas, descendiendo la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y el título de antiestreptolisinas.

Del estudio detenido de los efectos metabólicos antedichos cabía esperar una menor toxicidad de la prednisona y prednisolona. En realidad, el número y la intensidad de los efectos tóxicos de estas sustancias es mucho menor que con la cortisona e hidrocortisona, a pesar de que deben siempre ser tenidos en cuenta, incluso a veces por su relativa severidad. Analizando los efectos secundarios que veíamos con los primitivos esteroides y comparándolos con los que se aprecian al administrar estos derivados, salta a la vista, en primer lugar, la rareza de la presentación de edemas, que sólo en algunos escasísimos casos han sido observados y aun cuando se utilizaban dosis superiores a los 30 mg. durante períodos de tiempo bastante prolongados y precisamente en enfermos en los que, por otra parte, existía una alteración del cuadro proteico plasmático, al que muy

bien pudiera estar ligada esta anomalía.

Asimismo no aparecen ni hipertensión ni psicosis, de relativa frecuencia en los tratamientos cortisonicos. Ciertamente es que se observan otros síntomas de la esfera psíquica, tales como euforia, irritabilidad, inquietud, insomnio, inestabilidad vasomotora en mujeres menopáusicas, quizás esta última con mayor frecuencia que en los tratamientos con hidrocortisona, pero siempre ceden con la disminución ligera de la dosis y nunca hacen necesaria la interrupción del tratamiento. De la misma forma e igualmente intrascendente desde el punto de vista de la prosecución de la medicación es la presentación de acné, estrías vasculares, hirsutismo y redondeamiento de la cara.

Los dos efectos secundarios más desagradables e importantes son sin duda el efecto diabetógeno de estas sustancias y su acción sobre el tracto gastrointestinal. Respecto al primero, debe tenerse en cuenta que el paciente diabético sometido a esta terapéutica necesita mayor cantidad de insulina cuando se le administra prednisona y casi el doble cuando prednisolona. Desde luego, poseen mucha mayor acción diabetógena que la cortisona e hidrocortisona, respectivamente.

En cuanto a los trastornos gastrointestinales, son frecuentes, con sensación de hiperacidez gástrica y, en ocasiones, hambre dolorosa

que, si bien en general se controlan fácilmente con antiácidos, a veces obligan a la suspensión de la medicación persistiendo, en casos raros, la dispepsia después de ello. Se ha descrito asimismo la presentación de úlceras gástricas en ocasiones asintomáticas descubiertas sólo por exámenes radiológicos rutinarios, pero que, a pesar de ello, llevan consigo el peligro de la perforación o de la hemorragia.

Aparte de éstos, los demás efectos secundarios de intolerancia o toxicidad parece son escasos y sin la importancia suficiente para suspender el tratamiento.

En cuanto a su utilización en clínica reumatológica, son muchos los cuadros en que se encuentran indicadas la prednisona y la prednisolona, pero de forma indudablemente primordial debe señalarse el reumatismo poliarticular agudo, ya que es a las pocas horas de iniciado el tratamiento cuando se manifiestan los síntomas de regresión del proceso y por el hecho, mucho más importante todavía, de no producir retención de líquidos e hipertensión, cualidades que hacen que, hoy por hoy, sea el medicamento de elección para esta enfermedad. Rápidamente hay una remisión de la fiebre, con desaparición de los dolores y de la afectación exudativa de las articulaciones, produciéndose un aumento de la diuresis que mejora las condiciones circulatorias, desapareciendo en algunos casos las alteraciones electro-

cardiográficas que hubieran podido establecerse. Posteriormente a la mejoría del estado general, aparecerá una disminución de la velocidad de sedimentación y más tardíamente se irá normalizando la proteína C reactiva y el título de antiestreptolisinas. La dosis inicial o de ataque creemos que debe ser la de 30 mg., seis comprimidos de los preparados usuales, que paulatinamente se irá reduciendo hasta hallar la dosis de sostén, que oscilará alrededor de los 15 mg. o incluso inferior. Esta se mantendrá largo tiempo por el peligro, siempre real, de la presentación de nuevos brotes.

En la poliartritis crónica progresiva es quizá donde se han observado respuestas más espectaculares por su intensidad o por el fracaso anterior de la terapéutica cortisónica. En la mayoría de los pacientes, antes ya de las primeras veinticuatro horas del comienzo de la terapéutica, aparece una sensación de bienestar con sedación parcial o casi total de los dolores y aumento evidente de la movilidad. No suele presentarse la euforia excesiva a que estábamos acostumbrados con la terapéutica cortisónica, ni tampoco el aumento desmesurado de apetito, pero sí una mejoría notable del estado general, que afirma la confianza del enfermo en el medicamento con que está tratándose. También rápidamente desaparecen o disminuyen las fluxiones articulares, los nódulos

los subcutáneos, se corrigen las leves deformidades en flexión y el enfermo en fases precoces del proceso, puede reanudar sus ordinarios quehaceres. Con mayor lentitud se aprecia una mejoría del síndrome humoral con aumento de las proteínas plasmáticas, hematíes, etcétera.

Las dosis medias de sostenimiento son asimismo de 15 mg., pero hemos visto algunos casos, raros, en los que bastaban sólo 5, fraccionados en dos tomas, para mantener inactivo el proceso y subjetivamente aliviado el enfermo. Debe comenzarse, sin embargo, por dosis de ataque de 30 mg. diarios, fraccionados en varias tomas, que se mantendrán durante cinco o seis días para después ir descendiendo lentamente, hasta hallar la dosis óptima de sostén. En algunas ocasiones, después de varias semanas de estas dosis, parece como si perdieran parte de su efecto, siendo necesario aumentarlas ligeramente durante algunos días. Generalmente se admite que la prednisona y la prednisolona por vía oral tienen la misma actividad. Sin embargo, se ha citado por algunos autores el hecho de que en la artritis reumatoidea la prednisolona sería ligeramente más activa que la prednisona, requiriéndose en algunos casos 5 miligramos menos del preparado para controlar la enfermedad. Sea lo que fuere, el hecho que parece evidente es el de que cuando tras un largo tratamiento con

uno de estos corticosteroides disminuye su acción, puede substituirse por la misma dosis del otro, con aparición de todos sus beneficiosos efectos.

En la espondiloartritis anquilopoyética las mejorías subjetivas y objetivas son similares a las descritas para la poliartritis crónica. Nosotros hemos tenido ocasión de observar dos casos, uno de ellos en el servicio del doctor BARCELÓ, en que, hallándose afectada profundamente la visión, el enfermo recuperaba paulatinamente parte de ella. De todas formas, sirva esto sólo de comentario clínico de estos casos que están pendientes de exploración especializada.

De la misma forma que en las anteriores afecciones, en la gota los efectos de los nuevos esteroides son realmente magníficos, viéndose cómo cede un acceso de podagra a las pocas horas de las primeras dosis. En las periartitis escapulo-humerales en fase aguda se han descrito asimismo resultados brillantes que no hemos tenido ocasión de comprobar, como tampoco en las fases de agudización de las osteoartritis. En estas últimas sería interesante comprobar los magníficos efectos que se han descrito de las inyecciones intraarticulares de estas sustancias, de las que aún no disponemos en esta forma.

En resumen, nos encontramos, pues, ante dos nuevos derivados de la cortisona e hidrocortisona, cu-

yas características pueden condensarse en: 1.º gran aumento de su actividad, y 2.º disminución notable de los efectos desagradables; podemos, pues, preguntarnos: ¿Estamos ante el medicamento ideal de los reumatismos de base inflamatoria? Decididamente, no; podríamos, con muchas reservas, contestar afirmativamente en algún caso de reumatismo poliarticular agudo, pero nunca lo haríamos en la poliartritis crónica progresiva ni en la enfermedad de Bechterew, por sólo citar los más significativos de los reumatismos inflamatorios, en los que estos medicamentos actúan sólo como supresivos de la sintomatología, pero no como curativos, debiendo, por tanto, al

mismo tiempo que se instaura esta terapéutica, continuar con las clásicas, por ejemplo, la crisoterapia en la poliartritis, que son las que consolidarán la curación.

Lo más importante, sin embargo, como afirma HOLLANDER, no es el haber hallado dos sustancias que se han mostrado más eficaces y menos tóxicas que las hasta ahora utilizadas, sino el haber conocido que mediante la alteración de la fórmula de la cortisona e hidrocortisona, se obtienen cuerpos útiles para la clínica, razón por la cual es de creer que, prosiguiendo en este camino, lleguen a descubrirse nuevos métodos con qué aliviar al enfermo reumático.

BIBLIOGRAFIA

- BALLABIO y cols.: Reumatismo, 7 : 113, 1955.
 BALLABIO, C. B. y col.: Rev. du Rhum., 4 : 220, 1955.
 BOLAND, E. W. (President): Proceedings of the annual meeting 1955 of the American Rheumatism Association. Annals Rheum. Dis., 14 : 412, 1955.
 BOLLET, A. J. y cols.: J. A. M. A., 158 : 459, 1955.
 BUNIM, J. J. y cols.: J. A. M. A., 157 : 311, 1955.
 BUNIM, J. J.: Internat. Rec. Med., 7 : 506, 1955. Extractado en Prog. Ter. Clin. IX, 392, 1956.
 DORDICK, J. R. y cols.: J. A. M. A. 158 : 166, 1955.
 DE GENES, L. M. M. y cols.: Press. Med., 63 : 1270, 1955.
 Editorial Lancet, 333 : 6835, 1955.
 HOLLANDER, J. L.: Philadelphia Med., 50 : 671, 1955.
 HOLLANDER, J. L.: Merck Report, 64 : 3, 1955.
 MARGOLIS, H. M. y cols.: J. A. M. A., 158 : 454, 1955.
 ROBECHI, A.: Min. Med., 46-1 : 1457, 1955.
 SALA, G. y cols.: Reumatismo, 3 : 126, 1955.
 SPIES, T. D. y cols.: J. A. M. A., 159 : 7645, 1955.
 SUJOY, B.: Ann. Rheum. Dis., 4 : 427, 1955.
 WARD, L. y cols.: Proc. Mayo Clin., 29 : 649, 1955.