

ACCIONES SECUNDARIAS DE LOS DIVERSOS CORTICOIDES. ESTUDIO COMPARATIVO.

J. ROTÉS-QUEROL E. LIENCE

Aunque en la práctica nos hemos tenido que enfrentar con toda clase de accidentes producidos por los corticosteroides es muy difícil establecer una valoración de los mismos partiendo únicamente de nuestra experiencia personal, en especial si se pretende comparar la naturaleza, frecuencia e importancia de las acciones secundarias de los diversos esteroides actualmente utilizados en la terapéutica reumatológica. Para lograr esta finalidad hemos tenido que proceder a una revisión de los trabajos aparecidos en los últimos tres años en las revistas: *Arthritis and Rheumatism*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, *Lancet*, *Journal of the American Medical Association* y en los dos volúmenes del último Congreso de la Liga Europea contra el Reumatismo que tuvo lugar en Roma. A fin de poder establecer una valoración hemos considerado la frecuencia de los accidentes señalada en las series comparativas tratadas durante un período de tiempo suficiente. Alguna de las acciones secundarias estaba expresada en cifras pero, en general, y a fines de la presentación, nos ha sido necesario establecer una gradación dentro de la intensidad de dichas acciones secundarias; las hemos expresado por una cruz (+) cuando existían pero eran poco manifiestas, por dos cruces (+ +) cuando se daban con alguna frecuencia y por tres cruces (+ + +) cuando eran frecuentes e intensas. En las acciones secundarias que son señaladas por algunos autores mientras que otros ni siquiera las constatan, empleamos el signo más-menos (\pm). Cuando había discordancia en los distintos trabajos hemos establecido valores promedio o bien, si el desacuerdo era notable, hemos citado las dos opiniones. Para determinadas acciones secundarias toda valoración fue imposible y tuvimos que limitarnos a señalar su presencia. Junto a las valoraciones indicamos con un número la referencia bibliográfica que nos ha servido para su establecimiento.

Insistimos en que no hemos pretendido llevar a cabo un análisis de todas las acciones secundarias posibles, sino de aquéllas más importantes y de mayor interés para el estudio comparativo de los diversos corticosteroides.

Convencionalmente hemos formado cuatro grupos (cuadro I). El *primer grupo* se refiere al ACTH, hormona que aún viene siendo empleada sistemáticamente por algunos en el tratamiento de la poliartritis crónica (24, 29, 34); sus principales inconvenientes radican en la aplicación por

Corticoesteroide	Equivalencia en miligramos	Acción favorecedora		Retención Sodio Edemas	Hipertensión	Dispepsia Úlcus Complicaciones	Osteoporosis Fracturas	Excitación Insomnio otros trastornos psíquicos	Cefalea Vértigo Sotocaciones	Acción sobre apetito y peso	Equimosis	Acción diabética	Miopatías	Hipersuprarenalismo farmacológico
		infecciones	Accidentes Trombo-embólicos											
A. C. T. H.	10-40 U.	sí	sí	++ (24, 34)	+++ (24, 34)	+	0 (24)	0 (24)	0 (24)	↑ (24)	0 (29, 34)	+	0	++ (24, 34)
Prednisona-prednisolona	5	sí	s	+	+	++ (26, 27, 28, 33, 36)	+	+	0	↑ (33) 0 (36)	+	+	± (30)	++ (28, 33, 36)
6-metil-prednisolona	4	sí	s	± (4, 36)	± (36)	+	+	±	0	± (36)	+	±	0	++ (36)
Triamcinolona	4	sí	sí	0 (1, 22, 36)	0 (1, 36) + (21, 25)	++ (1, 9, 23, 36)	+	0 (1, 36) Deprime (1)	++ (1, 16)	↓↓ (1, 22, 33, 36)	++ (1, 16, 36)	± (1, 36)	+++ (10, 13, 31, 36)	++ (1) ± (33)
Dexametasona	0,75	sí	sí	± (2, 3, 4, 20, 32, 33)	0 (2) + (3)	+	++	++	0	↑↑↑ (2, 3, 19, 20, 33)	+++ (3)	+	0	+++ (3, 20, 33)
Betametasona	0,63	?	?	?	?	+	?	?	+	?	?	?	0	+
Parametasona	1,5	?	?	0 (8, 14)	0 (9)	± (8, 9, 14)	?	?	±	?	± (8)	0 (8)	0	+

inyecciones y, por otra parte, en la frecuencia con que produce hipertensión, además y fenómenos de hipersuprarrenalismo farmacológico; sus ventajas radican especialmente en la poca frecuencia con que da lugar a manifestaciones dispépticas o ulcerosas y a equimosis.

El *segundo grupo* se refiere a la *prednisona*, *prédnisolona* y *6-metilprednisolona* (deltacorticoides) de potencia «antirreumática» parecida, sólo ligeramente más alta para la 6-metilprednisolona, y acciones secundarias bien conocidas por haber sido éstos los esteroides más empleados durante los últimos años. Vemos que en ellos la retención de agua y sodio que era un gran problema con la primitiva cortisona (de la cual no hacemos ya referencia por haberse abandonado casi totalmente) es escasa, sobre todo a dosis bajas. Incluso se observa a veces una acción paradójica. En cambio, siguen presentando toda la serie de acciones secundarias indeseables que suponen un grave inconveniente para su administración a largo plazo, aún a dosis mínimas.

El *tercer grupo* está formado por la *triamcinolona*, esteroide fluorado, que si bien en potencia «antirreumática» es parecido a los anteriores muestra algunas particularidades como son que no aumenta el apetito ni induce aumento de peso ni hipertensión, sino al contrario, lo que hace de él un esteroide a tener en cuenta en obesos e hipertensos. No obstante, la triamcinolona tiene ciertas desventajas como son el que motive debilidad muscular o auténticas miopatías muy peculiares que hacen que deba administrarse con precaución y durante poco tiempo, ya que el fenómeno puede establecerse a las dos o tres semanas de tratamiento, y además otro efecto de menor cuantía son las molestas sofocaciones y congestión facial a que da lugar.

Y finalmente, el *cuarto grupo* está formado por la *dexametasona*, *betametasona* y *perametasona*. Al igual que la triamcinolona los tres contienen fluor en su molécula pero manifiestan un marcado aumento de la acción «antirreumática». Respecto a la dexametasona, la más antigua de las tres, ya se ha podido precisar que sus acciones secundarias aumentan en igual o mayor proporción que la acción antirreumática; su empleo no ofrece ventajas sobre los deltacorticoides y sí, en cambio, algunos inconvenientes.

La betametasona y la parametasona, las últimas aparecidas en el mercado, poseen una potencia «antirreumática» algo mayor la primera y algo menor la segunda, y parece ser que sus acciones secundarias son menos frecuentes. La experiencia que poseemos es demasiado breve e insuficiente para que podamos enjuiciarlas de manera definitiva. A este respecto tampoco pueden aceptarse por completo las conclusiones a que llegan los investigadores extranjeros que primero las han estudiado. En nuestra opinión una terapéutica de larga duración sólo puede ser valorada por una experiencia prolongada; de ello es un ejemplo bien demostra-

tivo el trabajo de KANTOR (6). Este autor ha podido seguir 36 casos durante más de 6 años, las hormonas empleadas fueron la cortisona, hidrocortisona o prednisona, a dosis de mantenimiento lo más bajas posibles. Observó una o varias acciones secundarias mayores en 22 casos, es decir, en el 80 por ciento. El autor incluye entre las complicaciones mayores la muerte que fue observada en 11 pacientes. Termina señalando que hace 6 años publicó un primer trabajo en el que el tiempo de observación era breve y en el que llegó a la conclusión de que el tratamiento con esteroides era beneficioso en la poliartritis crónica; con una experiencia prolongada llega a la conclusión opuesta. Este trabajo nos hace reflexionar, no porque demos a sus cifras un valor superior al de las demás estadísticas, sino porque pone de manifiesto un hecho que está totalmente de acuerdo con nuestras experiencias y que es el siguiente: *el enfermo de poliartritis crónica sometido largos años a un tratamiento con dosis medianas o elevadas de corticoesteroides tiende a deteriorarse*, y no nos referimos con ello a una deterioración clínica articular propia de la misma enfermedad, sino a una tendencia del proceso a tomar un curso más grave que se manifiesta por una necesidad progresiva de dosis mayores o porque al tener que suprimir el tratamiento a causa de algún accidente el enfermo no sólo presenta un «rebound» de la enfermedad sino que ya no responde a otros tratamientos ni a los anagésicos como antes o bien porque con esteroides o sin ellos la enfermedad adquiere un curso maligno con fiebre, poliarteritis, polineuritis, etc. y no raramente sobreviene la muerte, como ocurrió en un caso que comunicamos (35) y en otros tantos que están apareciendo en la bibliografía reumatológica de estos últimos años.

Probablemente la razón de estos hechos —dificultades en el control de la enfermedad, agravación de la misma y «rebound»— se debe a la depresión que se produce en el eje hipofisiosuprarrenal, depresión que aún no se ha precisado exactamente si depende de la atrofia o de la anulación funcional de la suprarrenal, como se venía creyendo, o de la incapacidad de la hipófisis para segregar ACTH, siendo de notar que recientemente se ha demostrado (34) que esta última sigue funcionalmente activa después de tratamientos de larga duración con ACTH y en cambio queda anulada con corticoesteroides administrados por vía oral, con lo que se justifica la observación clínica de que es más fácil suspender un tratamiento con ACTH y controlar posteriormente la enfermedad con otras medidas que realizar lo mismo cuando se han venido dando corticoesteroides orales.

Para nosotros el dato clave que nos permite enjuiciar la posible utilidad de un esteroide en el tratamiento de la poliartritis crónica no es lo que denominamos con cierto embarazo «potencia antirreumática» por miligramo, ni tampoco, aunque tengan su importancia, las acciones secun-

darias habitualmente citadas, sino la relación entre la potencia antirreumática y el poder depresor de la suprarrenal; dato este último que hasta ahora no cita, o cita lo menos posible, la bibliografía divulgada por las casas farmacéuticas.

Hemos pensado que podía ser útil el expresar la relación entre la potencia antirreumática y la potencia de la acción depresora de la suprarrenal mediante un índice que si bien estaría lejos de poseer un valor cuantitativo sí posee un gran valor indicativo.

Este índice lo obtenemos dividiendo la dosis en miligramos de un esteroide que reduce a 0 la secreción de hidrocortisona o compuesto F de la suprarrenal por la dosis en miligramos que posee una acción antirreumática previamente determinada —este índice es independiente del lugar del eje hipofisoprarrenal en que ocurra la depresión hipofisoprarrenal, ya que en realidad siempre será la suprarrenal la que nos sirva de parámetro. Como acción antirreumática hemos tomado convencionalmente la de 5 mg. de prednisona (igual podía haberse tomado dosis superiores o inferiores sin que ello cambie los valores comparativos del índice) y la dosis de los diversos esteroides que poseen acción equivalente (cuadro II).

	Dosis supresiva de la suprarrenal	Dosis antirreumática equivalente	Índice
Prednisona	30 mg/.	5 mg/.	6
Triamcinolona	5 mg/.	4 mg/.	1,25
Dexametasona	1 mg/.	0,75 mg/.	1,34
Parametasona	> 15 mg/.	1,5 mg/.	> 10

A través de este índice puede verse como la triamcinolona y la dexametasona no ofrecen ninguna ventaja sobre la prednisona en un tratamiento prolongado, en cambio, la parametasona permitiría un cierto optimismo y decimos permitiría porque hemos tenido que basar los datos sobre la acción de esta hormona en un sólo trabajo que estudia únicamente 5 casos en los que se controló la secreción de 17-oxiesteroides y de 17-hidroxiesteroides en orina (9); al administrar una dosis de 15 mg. de parametasona se vio que ésta no producía más que una ligera depresión en la excreción de los mismos. Si esto se confirma es posible que se haya dado un gran paso en la búsqueda de un esteroide útil para el tratamiento prolongado de la poliartritis crónica.

BIBLIOGRAFIA

1. FREYBERG, R. H., BERNTSEN, C. A. y HELLMAN, L. — *Arthrit. & Reumat.* 1: 215, 1959.
2. BUNIM, J. J., BLACK, R. L., LUTWAK, y PETERSON, R. E. — *Ibid.* 1: 313, 1958.
3. BLAK, R. L. y cols. — *Ibid.* 3: 112, 1960.
4. KELLY, M. y cols. — *Ibid.* 3: 129, 1960.
5. MEAKIN, J. W. y cols. — *Ibid.* 3: 240, 1960.
6. KANTOR, T. G. — *Ibid.* 3: 451, 1960.
7. TRAEGER, C. H. — *Ibid.* 4: 444, 1961.
8. ROBLES GIL, J. y KATONA, G. — *Acti X Congr. Lega Internat. Rheumat. Vol. I*, 359, 1961.
9. Memorias del simposio sobre parametasona y flencilona. — *Lab. Syntex, México*, 1961.
10. STRANDBEG, S. — *Acti X Congr. Lega Internat. Rheumat. I*, 377, 1961.
11. FREYBERG, R. H. y col. — *Ibid.* I, 378, 1961.
12. FORESTIER, J., CERTONCINY, A. y FORESTIER, F. — *Ibid.* I, 395, 1961.
13. SERRE y cols. — *Ibid.* II, 1136, 1961.
14. BONOMO, I. y cols. — *Ibid.* II, 1155, 1961.
15. GLYNN, J. H. y FOX, D. B. — *Ibid.* II, 1161, 1961.
16. CLEMMESEN, S. M. — *Ibid.* II, 1116, 1961.
17. COKE, H. — *Ibid.* II, 1191, 1961.
18. BOLAND, E. W. — *Ibid.* II, 1221, 1961.
19. HOLLANDER, J. L. — *J. Amer. med. Ass.* 172: 306, 1960.
20. COHEN, A. y cols. — *Ibid.* 174: 831, 1960.
21. WEST, H. F. — *Ann. rheum. Dis.* 18: 59, 1959.
22. HART, F. D. — *Ibid.* 18: 59, 1959.
23. THOMPSON, M. — *Ibid.* 18: 60, 1959.
24. SAVAGE, O. y cols. — *Ibid.* 18: 100, 1959.
25. FLADEE y cols. — *Ibid.* 18: 120, 1959.
26. Medical Research Council. — *Ibid.* 18: 173, 1959.
27. HILL, A. G. S. — *Ibid.* 19: 183, 1960.
28. Medical Research Council. — *Ibid.* 19: 331, 1960.
29. WEST, H. F. — *Ibid.* 20: 86, 1961.
30. HARMAN, J. B. — *Lancet* i: 387, 1955.
31. WILLIAMS, R. S. — *Ibid.* i: 698, 1959.
32. SLATER, J. D. H. y cols. *Ibid.* i: 123, 1959.
33. STRESEMANN, E. — *Ibid.* ii: 257, 1959.
34. SAVAGE, O. y cols. — *Ibid.* i: 232, 1962.
35. ROTÉS-QUEROL, J., SURÓS-FORNS, J. y LIENCE, E. — *Med. Clin.*, 32: 130, 1959.
36. NEUSTADT, D. H. — *J. Amer. med. Ass.* 170: 1253, 1959.

Facultad de Medicina de Barcelona. Cátedra de Patología General (Prof. A. FERNÁNDEZ-CRUZ). Departamento de Reumatología (Jefe: Dr. J. ROTÉS-QUEROL).