

# OBSERVACIONES RESPECTO A LAS ACCIONES TERAPEUTICAS Y FARMACOLOGICAS DE LA FLUOCORTOLONA

FAUSTO GARMENDIA, HÉCTOR VALDIVIA, DESIDERIO AGÜERO y NORBERTO QUESADA \*

En comunicaciones previas hemos dado a conocer los resultados de nuestros ensayos preliminares con la fluocortolona (Ultralan) (1), (2), derivado sintético de la corticosterona, que ha mantenido como propiedad de este esteroide una poca potencialidad para producir síndrome de Cushing (3), en cambio, las modificaciones impuestas a su estructura química han determinado un incremento de su actividad anti-inflamatoria, comparable a las de la prednisolona y prednisona (4), (5), (6).

En el presente trabajo damos a conocer nuestra experiencia global con un número mayor de pacientes y bajo el uso de dosis diferentes a las utilizadas anteriormente.

## MATERIAL Y METODO

La casuística comprende 30 pacientes divididos de la siguiente manera:

1. Tuberculosis: 18  
Pleurésia serofibrinosa con derrame: 12

Meningoencefalitis: 4  
Siembra miliar: 2

2. Procesos de hipersensibilidad: 6  
Sensibilidad a drogas: 3  
Síndrome de eritema nodoso: 1  
Asma bronquial: 2
3. Enfermedades del colágeno: 3  
Lupus eritematoso sistémico (LES): 2  
Dermatomiositis: 1
4. Leucemia  
Mieloides aguda: 1  
Mieloides crónica: 1  
Eritroleucemia: 1

A excepción de un caso, (I. T.), todos los pacientes fueron del sexo masculino, la edad fluctuó entre 14 y 65 años, (promedio: 27.3).

Todos los pacientes recibieron la dosis total de fluocortolona en la mañana, entre 8 y 10 a.m., cuando ella no exca-

---

\* Del Departamento de Medicina, Servicio Julián Arce, Hospital "Dos de Mayo", Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

CUADRO Nº 1

NOMBRE	R.L	E.Q	M.S	C.M	A.G	A.C	J.S	M.C	C.C	D.M	A.T	C.H	H.M	E.Q	A.H	W.F	V.R	L.C-
	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	M	M	M	M	SM	SM
DIAGNOSTICO																		
TIEMPO DE TRATAMIENTO	45	28	21	20	18	20	31	33	26	15	20	40	33	53	38	26	35	37
DOSIS INICIAL mg.	40	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	60	40	60	30	30	30
DOSIS DE MANTENIMIENTO	40	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	40	40	30	30	30	30
POBIS TOTAL	1510	720	620	530	540	540	930	890	680	340	490	1090	1300	1115	1015	955	990	955
AUMENTO DE PESO kg.	4.4	3.6	2.5	0.4	2.0	1.9	2.0	3.7	0.0	1.0	0.0	2.5	2.0	2.0	6.5	4.3	5.5	2.4
FASCIES CUSHINGOIDE	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-
ESTRIAS ATROFICAS	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ARDOR EPIGASTRICO	-	-	-	-	+	-	++	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+
EQUIMOSIS	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MOLESTIAS NEUROLÓGICAS	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+++	-	-	-	-	-	+	-
MOLESTIAS OCULARES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPERTENSION ARTERIAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INFECCION	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ACNE		+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-
HIPERGLUCEMIA		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GLUCOSURIA		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DESMINERALIZACION OSEA		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INDICE Na/K*	33	35	34	35	-	-	32	30	29	30	29	32	38	34	32	33	33	33

P = pleuresia; M = meningocefalitis; SM = siembra militar.  
 \* Después de cumplido el tiempo de tratamiento.

dió de 60 mgms.; por encima de esta cantidad en los pacientes I. T., F. P. con LES y L. B. con dermatomiositis, la dosis fue dividida para ser dada en la mañana y a las 4 p.m.

Las dosis iniciales, de mantenimiento y total, y el tiempo de tratamiento

Los pacientes con tuberculosis recibieron previamente, durante y después de la suspensión del tratamiento con esteroides, medicación antituberculosa, comprendiendo para la mayoría de casos, estreptomocina, isoniacida y PAS; en todos, por lo menos, las 2 primeras dro-

NOMBRE	V.M.	D.C.	M.S.	V.M.	A.V.	J.A.	I.T.	F.P.	L.B.	P.D.	E.E.	J.A.
DIAGNOSTICO	H	H	H	H	AB	AB	LES	LES	D	L	L	L
TIEMPO DE TRATAMIENTO	13	28	14	28	7	10	36	49	60	42	33	38
DOSIS INICIAL	60	60	30	30	30	30	40	60	30	60	40	100
DOSIS DE MANTENIMIENTO	40	60	30	30	30	30	60	100	100	60	40	100
DOSIS TOTAL	520	1150	370	840	210	300	1970	4440	4300	3030	1370	3740
AUMENTO DE PESO	0	0	2.5	1.0	1.6	0.8	2	3.5	-	0	4	2
FASCIES CUSHINGOLDE	-	-	-	-	-	-	(*)	+	++	-	-	-
ESTRIAS ATROFICAS	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-
ARDOR EPIGASTRICO	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
EQUIMOSIS	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	(+++)	-	(+)
MOLESTIAS NEUROLÓGICAS	-	+	-	-	-	-	(+++)	(+)	+	++	-	++
MOLESTIAS OCULARES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPERTENSION ARTERIAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INFECCION	(+)	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ACNE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPERGLICEMIA GLUCOSURIA	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DESMINERALIZACION OSEA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INDICE Na/K		30			30		25		42		39	

CUADRO N° 2

H= hipersensibilidad, AB= asma bronquial, LES= lupus eritemoso sistémico, D= dermatomiositis, L=leucemia.

cada paciente se puede encontrar en los cuadros N° 1 y 2. La mayoría de pacientes recibió 30 mgms. como dosis promedio, pero se llegó hasta 100 mgms. en 3 pacientes.

gas. El tiempo de tratamiento con los tuberculostáticos siguió pautas convencionales.

Aparte de los exámenes auxiliares correspondientes al diagnóstico y evolu-

ción de cada tipo de enfermedad, los pacientes fueron sometidos a los siguientes controles:

1. Diario: peso, diuresis, presión arterial y determinación de glucosa en orina.

2. Al inicio y luego semanalmente hasta el final del tratamiento: determinaciones en sangre de sodio, cloro, potasio, reserva alcalina, calcio, fósforo, proteínas totales y fraccionadas; numeración y fórmula, dosaje de hemoglobina y velocidad de sedimentación.

3. Antes y al final del tratamiento: electrocardiogramas, examen oftalmológico y radiografías de pelvis.

4. En la orina de 24 horas de 17 pacientes se efectuaron determinaciones de: 17-hidrocorticoides por una modificación del método de Silber y Porter (7), utilizando diclorometano en vez de cloroformo (8) y 17-cetoesteroides por el método de Dreker y col. (9).

A 10 de estos pacientes, se administró 30 mgms. diarios de fluocortolona durante 4 semanas; las muestras de orina fueron recolectadas de la siguiente manera: día basal, primer día, segundo día y luego cada 7 días hasta el final del tratamiento con el corticoide; la última muestra se recolectó tres días después de la suspensión del mismo. Cinco pacientes sufrían de pleuresía con derrame, dos siembra miliar, dos meningitis y uno síndrome de eritema nodoso.

En otros dos sujetos los controles fueron verificados de la misma manera, pero recibieron dosis mayores de 60 mgms. En 5 personas las recolecciones con estos fines no fueron tan frecuentes y no han sido tomadas en cuenta para su estudio comparativo.

## RESULTADOS

### 1. Tuberculosis:

Para mayores detalles ver (2). La mayoría de este grupo de pacientes recibió 30 mgms. de fluocortolona como dosis de mantenimiento.

a) *Pleuresía serofibrinosa*: casi todos los pacientes exhibieron, tanto clínica como radiológicamente, una notable disminución del derrame a los 7 días de tratamiento, que desapareció casi totalmente a los 14 días.

Las manifestaciones clínicas, así como las cifras de velocidad de sedimentación y hemograma mostraron un curso paralelo.

b) *Meningoencefalitis*: La restitución del compromiso de la conciencia así como las manifestaciones clínicas correspondientes a la irritación meníngea e hipertensión endocraneana, fueron de un curso evolutivo rápido. Dentro del cuadro patológico, la fiebre fue la manifestación que con mayor velocidad desapareció en 3 pacientes, sólo uno exhibió algunos repuntes no importantes hasta después de 2 semanas. Al final del tratamiento con la fluocortolona, estando los pacientes libres de sus alteraciones neurológicas, no se había obtenido aún una normalización de las alteraciones del LCR.

c) *Siembra miliar*: La acción favorable del esteroide es digna de recalcar no sólo en los meningíticos, sino especialmente en los 2 pacientes con esta forma clínica de tuberculosis, los cuales ingresaron al hospital en pésimas condiciones de salud, muy adelgazados, disneicos, con cianosis, fiebre alta, anorexia y aste-

nia marcada. A los pocos días ya se pudieron notar evidentes progresos en su mejoría. Los cambios radiográficos fueron controlados semanalmente y ya en los primeros 7 días se objetivizó aclaramiento de las lesiones, las que después de 4-5 semanas habían desaparecido casi totalmente. Clínicamente las manifestaciones toxi-infecciosas remitieron rápidamente.

## 2. Procesos de hipersensibilidad:

α) *Sensibilidad a drogas:* En tres casos las alteraciones fueron desencadenadas por drogas; en uno por mesantoina, otro por penicilina y sulfas y el tercero, que revistió las características de un síndrome Stevens-Johnson típico, después de la ingestión de aspirina.

El primero mostró lesiones eczematiformes impetiginosas generalizadas con ligero compromiso de la mucosa oral, a más de dolor articular y edema articular y el segundo presentó un cuadro de eritrodermia descamativa.

En estos tres casos junto con la fluocortolona se administró cloramfenicol con el objeto de evitar una difusión de la infección cutáneo-mucosa. Después de 2-3 días de tratamiento esteroideo los síntomas más molestos como, prurito, ardor y sensación de hinchazón, disminuyeron. Progresivamente hubo marchitamiento de las lesiones inflamatorias de hipersensibilidad. A los 7 días las lesiones estuvieron secas y comenzó una descamación lamelar y foliar. Después de ese tiempo únicamente quedaba la desaparición de las lesiones residuales de descamación y las producidas por las infecciones sobregregadas.

En los 2 primeros casos se utilizó inicialmente dosis de 60 mgms. por la inten-

sidad del cuadro clínico. En el paciente con síndrome de Stevens-Johnson, únicamente 30 mgms., dosis realmente baja para la magnitud del cuadro nosológico. El tiempo de tratamiento requerido fue de 2 semanas en 2 casos (V. M. y M. S.) y de 4 en uno (D. C.).

b) *Síndrome de eritema nodoso:* Se trata de un paciente (V. M.) de 34 años con artralgias y otras molestias muy similares a las de una artritis reumatoide, además de nódulos eritematosos en las piernas. Los tests para artritis reumatoide, fiebre reumática y LES fueron negativos. La administración del corticoide fue decisiva para la desaparición de la sintomatología, la misma que no volvió a hacerse presente después de la suspensión de la fluocortolona. Pensamos que se trató de un cuadro de hipersensibilidad, cuyo origen no se pudo determinar.

c) *Asma bronquial:* Se escogió 2 pacientes en status asmaticus, que por cierto no respondían a la medicación sintomática broncodilatadora. La mejoría no fue inmediata, haciéndose presente recién al tercer día. Necesitaron 7 días de tratamiento para salir completamente aliviados de sus molestias.

## 3. Enfermedades del colágeno:

α) *Lupus eritematoso sistémico (LES):* La paciente I. T. había comenzado su enfermedad 2 años antes y presentaba un cuadro clínico grave y de muy mal pronóstico. Cuando se empezó el tratamiento con la fluocortolona tenía compromiso renal (síndrome nefrótico con insuficiencia renal, hipertensión arterial) osteoarticular, pleuropulmonar y cutáneo; anteriormente había estado recibiendo metilprednisolona y era evidente

que se había desarrollado un síndrome de Cushing iatrogénico con fascies de luna llena, obesidad central, estrías atróficas. Se instauró el tratamiento con 30 mgms. para ir aumentando hasta 60 mgms. cantidad con la que se mantuvo por 32 días. En las primeras semanas se notó una mejoría de las condiciones generales de la paciente y la sintomatología disminuyó, sin embargo, la insuficiencia renal siguió progresando rápidamente, al finalizar la cuarta semana la urea alcanzó a ser de 178 mgms.%. Al inicio de la quinta semana se presentaron síntomas psiquiátricos caracterizados por estado confusional, temblor generalizado, cefalea, depresión, los cuales duraron aproximadamente una semana en la cual se fue disminuyendo progresivamente la dosis de fluocortolona, notándose una mejoría de tal sintomatología. Se decidió cambiar la medicación esteroide, posteriormente los síntomas psiquiátricos mejoraron algo, pero ya con el otro esteroide (dexametasona), la paciente falleció en insuficiencia renal.

El otro caso (F. P.) mostró una mejor evolución pese a presentar un cuadro clínico asimismo grave. Se trataba de un paciente del sexo masculino de 28 años, presencia del fenómeno L. E. en abundante cantidad con fiebre intensa, síndrome cutáneo, articular, derrame pleural, anorexia, anemia, síndrome renal (hematuria macroscópica, síndrome nefrótico, sedimento telescópico).

El tratamiento se inició con 60 mgms. durante 6 días, luego 100 mgms. diarios durante 28 días y se terminó bajando a 80 mgms. por 16 días adicionales, al término de los cuales se reemplazó por otro corticoide a dosis similar (no se contaba con una cantidad mayor de fluocortolona). La mejoría comenzó a hacerse no-

toria a partir del noveno día de tratamiento, por disminución de la fiebre, de los dolores y de la limitación de los movimientos de las manos, incremento del apetito y disminución de la disnea. La hematuria franca fue disminuyendo gradualmente hasta hacerse únicamente microscópica, pero sin haber desaparecido totalmente. A partir de la cuarta semana de tratamiento el paciente se encontraba ya francamente aliviado, únicamente con esporádicas y pequeñas elevaciones de la temperatura, discreto dolor torácico y articular.

b.) *Dermatomiositis*: El tratamiento con la fluocortolona se inició con una dosis de 30 mgms. diarios para luego ir aumentando progresivamente hasta 100 mgms. Durante las primeras cuatro semanas no se notó ninguna mejoría, por el contrario, la pérdida de la fuerza muscular y las mialgias se hicieron cada vez más notables hasta el punto de que el paciente no podía sentarse y menos levantarse, asimismo mostraba casi una completa incompetencia para movilizar los miembros, especialmente los superiores. La disfagia, inicialmente a los sólidos, se hace, al comenzar la quinta semana, incluso para los líquidos. A partir de ese momento se objetivizó una progresiva mejoría en la motilidad primero de los miembros inferiores y luego de los superiores, así como de las otras molestias. Al finalizar el tratamiento con la fluocortolona el paciente estaba mucho mejor, pero todavía no se podía tener en pie. El edema y mialgias han disminuido notablemente. Por otra parte, la administración de una dosis grande del esteroide determinó la aparición de rasgos indudables de síndrome de Cushing con la cara rubicunda y redondeada, sin embargo, faltan el acné y las estrías atróficas.

En estas condiciones por limitaciones en la cantidad de fluocortolona se decide administrar prednisona.

#### 4. *Leucemia:*

Desde el punto de vista terapéutico la fluocortolona no ha tenido buenos resultados. Únicamente en el paciente E. E. con leucemia linfóide crónica, quien ingresó con gran hemorragia bucal después de la extracción de una pieza dentaria, se pudo evidenciar un efecto favorable en la detención del síndrome hemorrágico así como en gran parte de la sintomatología, sin embargo, su mejoría fue más notable cuando se le administró ciclofosfamida.

En el paciente J. A. con eritroleucemia se notó también un incremento moderado del número de hematíes y de la hemoglobina.

El paciente P. D. no mostró ningún beneficio, falleció con una hemorragia digestiva.

#### *Manifestaciones secundarias:*

En los cuadros 1 y 2 se ha resumido la aparición de las manifestaciones secundarias al uso de la fluocortolona y las dosis administradas a cada paciente.

Cinco pacientes no mostraron incremento de peso a pesar que recibieron tratamiento durante dos a cuatro semanas y en una dosis total de 490 a 3030 mgms.; en uno (L. B.), no se le pudo establecer por imposibilidad de poder ponerlo de pie. En los otros se constató un aumento de 0.4 a 6.5 Kg. El promedio global fue de 2.21 gms. con un incremento semanal promedio de 0.57 kgms. Los pacientes con tuberculosis mostraron mayor incremento de peso (promedio total: 2.59

kgms.; promedio por semana: 0.59 kgms.), que el conjunto del segundo grupo (promedio total: 1.58 kgms.; promedio por semana: 0.54 kgms.).

Una apariencia cushingoide franca, tanto por la redondez y rubicundez de la cara como por el aumento de grasa en el tronco, se observó únicamente en paciente (L. B.), quien, por su dermatomiositis, recibió 4,300 mgms. de fluocortolona en el tiempo de 49 días. La paciente I. T. con LES ya tenía un síndrome de Cushing establecido cuando se inició el tratamiento con fluocortolona, que no se modificó importantemente durante la administración de la misma. En otros 5 casos se notaron algunos rasgos sugestivos pero no francos de hábito cushingoide.

Ningún paciente exhibió la aparición de estrías atróficas. La paciente I. T. ya las tenía antes de la administración de la fluocortolona y no se incrementaron con la administración de ella.

Manifestaciones de fragilidad capilar atribuibles directamente al uso de la fluocortolona únicamente se presentaron en un paciente, en otros dos con leucemia y en uno con LES, ya se habían presentado antes y/o eran parte del cuadro clínico. Nerviosidad o insomnio de intensidad moderada se presentaron en 7 pacientes. Insomnio persistente y marcado en dos (A. T. y P. D.), y desarrollo de psicosis en dos (lupus eritematoso y eritroleucemia).

Ninguno exhibió modificaciones subjetivas y objetivas de la función visual.

La paciente I. T. tenía hipertensión arterial antes de iniciar el tratamiento con fluocortolona, no se notó agravación de la misma durante la terapia con este esteroide.

En los pacientes con tuberculosis se notó simplemente incremento de la pre-

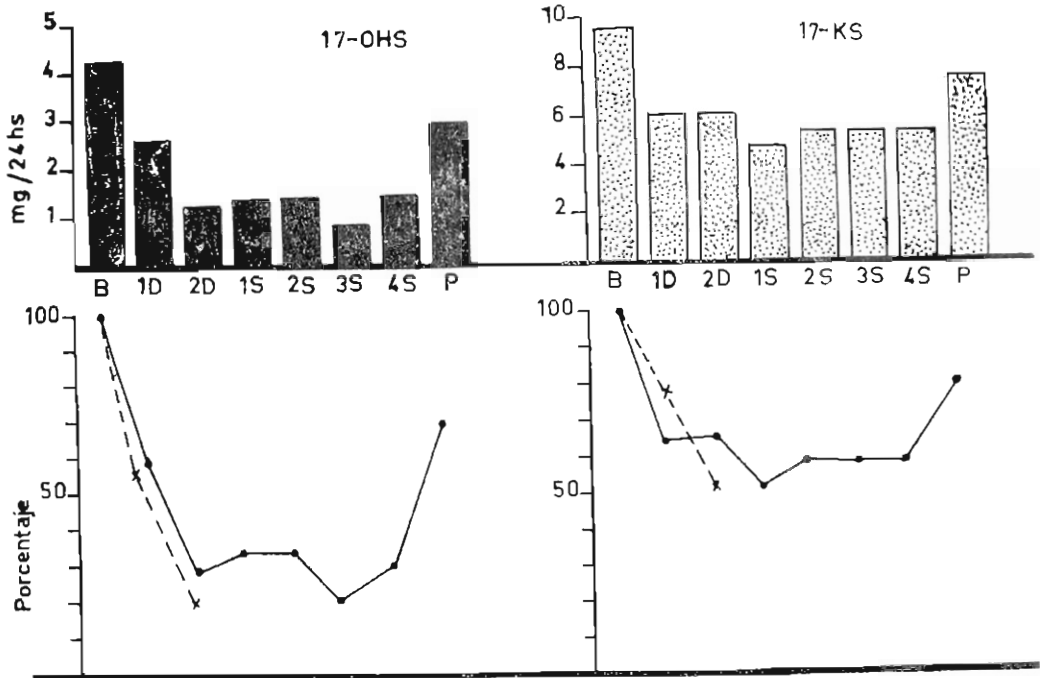
sión arterial dentro de límites normales, dado que por la naturaleza de su enfermedad ella se encontraba en límites bajos de normalidad y aún de hipotensión arterial. Por lo tanto en ningún paciente se pudo notar la aparición de hipertensión arterial.

En un paciente con pleuresia se notó aparición de infección cutánea y en los tres con toxicodermia medicamentosa. En estos últimos, sin embargo, por el tipo de

Solamente un paciente presentó glucosuria que duró 2 días, ella desapareció sin que mediase una variación de la dosis, se trataba de un portador de toxicodermia medicamentosa sin antecedentes familiares de diabetes.

Las radiografías de pelvis tomadas después de la finalización del tratamiento, no demostraron la aparición de desmineralización ósea.

Únicamente en el paciente que reci-



**Gráfico N° 1.**—Fluctuaciones de la excreción urinaria promedio de 17-hidroxicorticoides y 17-cetoesteroides de 10 pacientes, antes, durante y después de la administración de 30 mg. de fluocortolona. Las variaciones porcentuales están relacionadas a las cifras basales. B= basal; D= día; S=semana; P= 3 días después de la suspensión del tratamiento. ————— = pacientes recibiendo fluocortolona. x - - - - - x = sujetos normales, test de supresión con dexametasona (10).

afección, esta complicación no es atribuible necesariamente al corticoide utilizado.

En 7 pacientes se desarrolló acné. En uno disminuyó el existente. No se encontró una relación directa entre la magnitud de la dosis y el grado o frecuencia de la aparición de este efecto secundario.

bió la mayor dosis total (F.F. = 4.4 gm.) se notó un incremento de índice Na/K, sustancialmente por disminución del K sérico.

*Excreción de 17-cetoesteroides urinarios:* Los valores basales variaron entre



2.40 y 20.4 mg/24 hs. (promedio 9.41). Los valores bajaron bruscamente en un 35.5% el primer día de tratamiento y se mantuvieron más o menos en este rango hasta el fin de la cuarta semana. En el control 3 días después de la suspensión del tratamiento, el valor promedio 7.37 mg/24 hs. (3.84 a 12.48) es menor que

ciones permaneció igual hasta la cuarta semana. Tres días después de la suspensión el promedio fue 2.79 mg/24 hs. (valores extremos 0.32-10.08).

A la dosis de 30 mgms. no se encontró ninguna interferencia en los procedimientos colorimétricos utilizados; pero a dosis mayores se notó que los esteroides

	17-HIDROXICORTI-COSTEROIDES		17-CETOESTEROIDES	
	mg./24 hs.	Porcentaje	mg./24 hs.	Porcentaje
Basal	4.21 (6.41)	—	9.16 (14.19)	—
1er. día	2.46 (3.22)	58.4 (54.93)	5.91 (11.12)	64.5 (77.8)
2do. día	1.18 (1.04)	28.0 (17.10)	5.98 ( 7.24)	65.2 (52.8)
1ra. semana	1.34	31.82	4.60	50.21
2da. semana	1.31	31.11	5.26	57.42
3ra. semana	0.86	20.42	5.23	57.09
4ta. semana	1.29	30.64	5.25	57.31
3 días de suspensión	2.79	66.27	7.37	80.45

CUADRO N° 3

Valores promedio de 17-hidroxicorticoides y 17-cetoesteroides urinarios en 10 pacientes tratados con Fluocortolona, controlados en diferentes momentos de su administración. La expresión porcentual se refiere a la cuantía absoluta alcanzada en relación al valor basal. Los números entre paréntesis pertenecen a sujetos normales, a quienes se practicó un test de supresión suprarrenal con dexametasona (10).

el basal en un 20%. Ver gráfico N° 1 y cuadro N° 3).

#### Excreción de 17-hidroxicorticoides urinarios:

En primer término se notó que los valores basales eran bajos 0.46 a 7.46 mg/24 hs. (promedio 4.21). En el primer día de fluocortolona se observó una caída en el rango de 42%, el segundo día el promedio llegó a ser únicamente 28% del valor basal; con ligeras varia-

medibles como 17-OHS, no llegaron a 0 como era de esperar (ver gráfico N° 2), sino que se mantuvieron por encima de 2 mg/24 hs.

La supresión suprarrenal se ha expresado también porcentualmente con el objeto de comparar estos resultados con los obtenidos en este laboratorio utilizando dexametasona en el test de supresión suprarrenal en sujetos normales del nivel del mar (10).

Se ha podido encontrar que con 0.5

mgms. de dexametasona, administrada cada 6 horas, completando 2 mgms. diarios y 4 mgms. en los dos días de prueba se obtuvo una mayor depresión suprarrenal que con 30 mgms. de fluocortolona por día en una sola dosis matinal. (Ver gráfico N° 1 y cuadro N° 3).

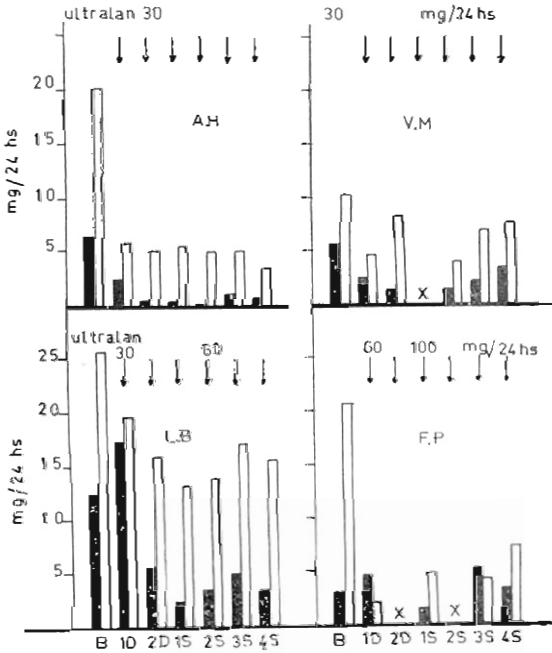


Gráfico N° 2.—Comparación de la excreción de 17-OHS ■ y 17-KS □ urinarios de 4 pacientes recibiendo diferentes dosis de fluocortolona. B— basal; D= día; S= semana; x= no determinado.

DISCUSION

La combinación de drogas tuberculostáticas y corticoides indudablemente ofrece ventajas sobre el uso único de las primeras en el tratamiento de ciertas formas de tuberculosis, siempre y cuando la administración de los esteroides se haga bajo determinadas condiciones de dosis y tiempo.

Las serositis con derrame, neumonía, siembra miliar, meningoencefalitis, en

general, las formas agudas con gran componente inflamatorio o tóxico-infeccioso y la hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos antituberculosos convencionales, constituyen las mejores indicaciones para tal medicación combinada (2), (6), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18). En nuestro concepto la dosis más apropiada debe variar entre 30 a 60 mgms. de fluocortolona, prednisona o prednisolona, o el equivalente de otros corticoides, esto según la forma clínica e intensidad del cuadro tuberculoso.

No se debe administrar ningún corticoide mientras no se haya comenzado la terapia con tuberculostáticos y menos en casos en los que esté presente una resistencia de los bacilos tuberculosos a los mismos. Otras contraindicaciones relativas o absolutas a su uso constituyen la hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal, tuberculosis avanzada fibroca-seosa.

El tiempo de tratamiento con corticoides debe estar restringido al mínimo para alcanzar la completa remisión de componente inflamatorio, para luego continuar con la terapia convencional. Con ello se ha podido observar una evolución favorable más rápida con un menor tiempo de hospitalización de los pacientes y con menores probabilidades de producción de secuelas.

El papel beneficioso de los corticoides en las enfermedades de hipersensibilidad es harto conocido, el cual se traduce por una disminución del fenómeno inflamatorio, disminución de la proliferación de las células inflamatorias tisulares, incremento de la resistencia capilar, disminución de la formación de anticuerpos; los corticoides no tienen efecto anti-histamínico.

La fluocortolona fue efectiva en el

tratamiento de seis pacientes con diferentes tipos de hipersensibilidad, especialmente en las formas con expresión cutánea. En los asmáticos solamente se usó en caso de status asmaticus y en los cuales cualquier otro tipo de marcación sintomática dejó de ser valorable. Se limitó su administración al tiempo de duración del mismo, dado que los corticoides no tienen efecto curativo del asma, como no lo tienen hasta ahora otros tipos de tratamiento.

Nuestra casuística de pacientes con enfermedades del colágeno es muy reducida y no podemos sacar conclusiones generales, simplemente nos basta decir que la fluocortolona fue efectiva en el tratamiento de un caso de lupus eritematoso sistémico y en uno con dermatomiositis. La paciente I. T. era un caso grave de LES sin probabilidades de mejoría.

La aparición de insuficiencia renal con hipertensión arterial en pacientes con LES contraindica la administración de dosis muy elevadas, que llegan hasta 1 gm. diario de corticoides, como está recomendado en casos graves de esta enfermedad (19).

Cuando el compromiso renal es reciente y la alteración anatomopatológica corresponde a una glomerulitis o a una glomerulonefritis membranosa lúpica, las probabilidades de éxito con el uso de corticoides es mayor (20), (21), (22), como lo demuestra la evolución favorable del otro paciente con LES.

En la dermatomiositis los esteroides anti-inflamatorios son el tratamiento de elección y casi el único (23); las hormonas anabólicas, como la testosterona, y el paraminobenzoato de potasio, pueden ser de ayuda como medicación complementaria en algunos casos. Los salicilatos y antimaláricos tienen un efecto

cuestionable en esta enfermedad. Las dosis elevadas usadas en nuestros pacientes dieron un resultado favorable recién después de la cuarta semana de tratamiento, como suele ocurrir con la mayoría de enfermos de este tipo (24); es necesario, sin embargo, esperar algún tiempo más y tener una casuística mayor para llegar a conclusiones definitivas.

En los pacientes con leucemia la fluocortolona no demostró ningún efecto favorable sobre el curso evolutivo de la enfermedad, a excepción de disminuir la hemorragia e incrementar moderadamente la hemoglobina en un paciente y provocar una disminución de los leucocitos en otro con eritroleucemia.

Hay que considerar que en este tipo de enfermedades los corticoides son administrados conjuntamente con las drogas citostáticas con mejores resultados que únicamente con corticoides, especialmente en los tipos de leucemia que hemos tratado.

Las manifestaciones secundarias han sido poco importantes en número e intensidad. Esto es de mayor relieve en los pacientes que recibieron dosis diarias que llegaron inclusive a 100 mgms. Es así que, por ejemplo, el incremento de peso atribuible al esteroide no ha sido grande, los pacientes que más lo acusaron fueron los tuberculosos. Hay que destacar que los medicamentos tuberculostáticos empleados conjuntamente, de preferencia la isoniacida, tienen un efecto estimulante del apetito y que, por lo tanto, han contribuido al incremento de peso observado en esos pacientes. Esto se ve reforzado en primer término por el hecho de que el grupo de pacientes no tuberculosos, aún recibiendo una mayor dosis promedio y total durante un tiempo más largo, presentaron un menor incremento; en segun-

do lugar hay que considerar que este efecto secundario de los corticoides se desarrolla paralelamente con una retención de sodio y agua y pérdida de potasio e hipertensión. La alteración electrolítica expresada en nuestros enfermos en forma de índice Na/K señaló tal modificación únicamente en un paciente, y ninguno desarrolló hipertensión arterial; en tercer término después de la suspensión del corticoide no se notó ningún descenso importante en la curva ponderal, y, por último, una apariencia cushingoides neta estuvo evidente únicamente en un caso y en otros cinco se observó sólo la aparición de algunos rasgos de este cuadro, en el resto no se notó ningún cambio a este respecto.

Las estrías atróficas se aceptan como un signo de la acción antianabólica de los esteroides. El hecho que ninguno de nuestros pacientes la haya acusado, nos corrobora los hallazgos de Breuer y col. (4), quienes en estudios metabólicos controlados han demostrado que la flucortolona tiene, comparativamente con otros esteroides, un menor efecto en este sentido.

No podemos sacar una conclusión definitiva de la aparición de cuadro psicótico en dos pacientes, ya que el mismo puede desarrollarse como parte del cuadro clínico de sus respectivas enfermedades, especialmente en la paciente I. T. con LES, enfermedad en la cual la aparición del cuadro psicótico puede inclusive ser motivo de incremento de la dosis del esteroide (19). La nerviosidad e insomnio de los otros pacientes fueron en realidad molestias de segundo orden como para ser realmente tomadas en cuenta.

Una cuarta parte de los pacientes presentó un discreto acné, constituyendo

con ello la alteración dermatológica más frecuente; no se encontró relación con la dosis ni el tiempo de tratamiento. En un caso se objetivizó la aparición de glucosuria, lo cual significa que en pacientes con una intolerancia latente de los hidratos de carbono la flucortolona puede hacerla evidente.

En el tiempo de administración empírico no se objetivizó la aparición de catarata subcapsular, cuyo vínculo directo con la administración de esteroides ha sido puesto en duda últimamente (25), ni tampoco desmineralización ósea.

Si bien un adecuado control de la función hipotálamo-hipofiso-suprarrenal después de la administración de corticoides exógenos presupone el dosaje de hidrocortisona y ACTH (26) en condiciones basales o mejor realizando la prueba de ACTH y metopirona, para fines clínicos sin embargo, el dosaje de 17-KS y 17-OHS cumplen un buen papel.

Hemos podido apreciar que la flucortolona administrada a la dosis de 30 mgms. ha determinado una supresión de la función suprarrenal en una forma menor que la de 2 mgms. de dexametasona (10) como se efectúa con el test clásico de Liddle (27), quiere decir que, en este aspecto, la equivalencia de dexametasona a flucortolona podría ser 1:15, o tal vez esto sea simplemente resultado de la forma de administración en una sola dosis matinal. De otro lado, al iniciar nuestros experimentos abrigábamos la esperanza que al administrar un compuesto que no posee el radical -OH en C-17, íbamos a contar con un esteroide que no daría el color con la fenilhidrazina de la reacción de Porter y Silber, cualquiera que fuese la dosis administrada, pero en dos pacientes que recibieron dosis mayores de 60 mgms. no se obtuvieron valores

de 17-OHS cercanos a cero, lo que sugeriría que la fluocortolona administrada estaría interfiriendo en la mencionada reacción; es necesario, sin embargo, efectuar la corrección de Allen o mejor un estudio espectrofotométrico para llegar a una conclusión definitiva. Por otra parte es necesario recordar que Silber y Porter (7) han reportado que la corticosterona y sus derivados, en este caso podríamos incluir a la fluocortolona, dan reacción positiva débil con la fenilhidrazina con el pico de la curva espectrofotométrica a una longitud de onda de 340 y no en 410 como los 17-OHS. Este dato es importante para una mejor apreciación de los resultados que se obtienen con el uso de corticosterona o sus esteroides derivados.

La depresión de la función suprarrenal después de un mes de tratamiento, evaluada por el control de 17-OHS y 17-KS demuestra que los valores de este último control no llegaron a la magnitud de los iniciales, de tal modo que se puede concluir que la fluocortolona no está exenta de este efecto, pese a que fue administrada en dosis matinal única, precisamente con el objeto de determinar una menor supresión suprarrenal.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se ha efectuado en 30 pacientes un estudio clínico de los efectos terapéuticos y farmacológicos de la fluocortolona (Ultralan-(R) 1), nuevo esteroide sintético derivado de la corticosterona. Como tratamiento complementario de las drogas tuberculostáticas fue administrada a 18 enfermos con diversas formas clínicas de tuberculosis (pleuresía con derrame, meningitis, siembra miliar), en 6 pacientes con reacciones de hipersensibilidad, 2

con lupus eritematoso sistémico, 1 con dermatomiositis y 3 con leucemia.

Se ha podido apreciar que la fluocortolona posee un buen efecto anti-inflamatorio con una relativa poca potencia:idad de ocasionar la aparición de manifestaciones secundarias. En el segundo día de administración, las determinaciones de 17-OHS y 17-KS urinarias mostraron que, a una dosis única matutina de 30 mgms., la fluocortolona tiene un efecto supresivo de la función suprarrenal algo menor que 2 mgms. de dexametasona, como son administrados en el test de Liddle. Al finalizar la tercera semana de un curso de 4 semanas de tratamiento, el valor promedio de los 17-OHS urinarios descendió hasta constituir un 20% del valor basal y 3 días después de la suspensión del mismo alcanzó a ser 66%.

## BIBLIOGRAFIA

1. Garmendia, F.; Valdivia, H.; Agüero, D.; Galarreta, J.; Quesada, N. y Davila, E. Estudios de los efectos terapéuticos de la Fluocortolona. Comunicaciones cortas. II Jornadas Peruanas de Endocrinología. Chiclayo, Perú. 27-30 de enero de 1967.
2. Garmendia, F.; Valdivia, H.; Agüero, D.; Fernández, A.; Galarreta, J. y Davila, E. Tratamiento coadyuvante de la tuberculosis con Fluocortolona. Anales de la Facultad de Medicina, 51: 1-19, 1968.
3. Clark, W. S.; Blais, J. A. and Bauer, W. Observations concerning the clinical and metabolic effects of corticosterone (compound B) in rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. 32: 769-776, 1953.
4. Brener, H.; Burgmann, N. y Schenfelder, M. Klimisch. Experimentelle Untersuchungen mit 16-alfa-Methyl-Corticosteron-Derivaten. I. Wirkung von 16-alfa-Methyl-Delta-1 Corticosteron auf

- den Eiweiss-und Steroidstoffwechsel sowie einige Leberfunktionsproben beim Menschen-Arzneim. *Forsch.* 14: 1208-1212, 1964.
5. Dominico, A.; Gibian, H.; Kerb, V.; Kieslich, K.; Kramer, M.; Neumann, F. and Raspe, G. Chemie und Pharmakologie eines neuen entzündungshemmenden Corticosterons des 6-alfa-Fluor 16 alfa-methyl-1,4-pregnandien-11 beta, 21-diol-3,20-dion (Fluocortolon) und seines caproates. *Arzneim. Forsch.* 15: 46-50, 1965.
  6. Voigt, H. J. Die Morbidostatische Wirkung und Vertraeglichkeit des Fluocortolons, eines neuen Corticosteron-Abkommings. *Arzneim. Forsch.* 15: 54-56, 1965.
  7. Silber, R. H. and Porter, C. C. The determination of 17, 21-Dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. *J. Biol. Chem.* 210: 923-932, 1954.
  8. Peterson, R. E.; Karrer, A. and Guerra, S. Evaluation of Silver-Porter Procedure for determination of plasma hydrocortisone. *Analyt. Chem.* 29: 144-146, 1957.
  9. Drekter, I. J.; Heisler, A.; Scism, G. R.; Stern, S.; Pearson, S. and McGavack, T. H. Determination of urinary steroids; preparation of pigment-free extracts and simplified procedure for estimation of total 17-ketosteroids. *J. Clin. Endocrinol.* 12: 55-65, 1962.
  10. Garmendia, F.; Umezaki, C. y Valdivieso, M. Test de supresión suprarrenal en nativos y residentes normales del nivel del mar. *Arch. Inst. Biol. Andina* 2: 105-110, 1967.
  11. Research Committee of the Tuberculosis Society of Scotland. Prednisolone in the treatment of pulmonary tuberculosis: a controlled trial. *Brit. Med. J.* 2: 1130-1142, 1957.
  12. Houghton, L. E. Combined corticotrophin therapy and chemotherapy in pulmonary tuberculosis. With special reference to hypersensitive reaction. *Lancet* 1: 195-598, 1954.
  13. Weinstein, H. J. and Koler, J. J. Adrenocorticosteroids in the treatment of tuberculosis. *New England J. of Med.* 260: 412-418, 1959.
  14. Miller, A. B. Continued observations on the role of steroids therapy in tuberculosis. *Dis. Chest.* 38: 13-19, 1960.
  15. Angel, H. H.; Chu, L. S. and Lyons, H. A. Corticotropin in the treatment of pulmonary tuberculosis: a controlled trial. *Arch. Int. Med.* 108: 353-360, 1961.
  16. Imari, A. J. The value of steroids in the treatment of moderate advanced pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* 86: 425-429, 1962.
  17. Massaro, D. and Katz, S. Rapid clearing in hematogenous pulmonary tuberculosis. *Arch. Int. Med.* 113: 573-577, 1964.
  18. Fox, W. Recent advances in the chemotherapy of tuberculosis. *Advances chemotherapy.* 2: 197-267, 1965.
  19. Dubois, E. L. High dosage steroid therapy for systemic lupus eritematosus. in *Inflammation and Diseases of connective tissue.* Mills and Moyer, Ed., W. B. Saunders Co. Philadelphia and London. p. 648-660, 1961.
  20. Pollak, V.; Pirani, C. and Schwartz, F. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erithematosus. *J. Lab. Clin. Med.* 63: 537-550, 1964.
  21. Farmer, Ch. and Fergunzon, R. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Med. Clinic. NA,* 50: 1119-1125, 1966.
  22. Dubois, E. L. Management of systemic lupus erithematosus. *Mod. Treatment* 3: 1245-1279, 1966.
  23. Hurley, H. J. Treatment of dermatomyositis. In *Inflammation and Diseases of Connective Tissue.* Ed. by Mills and Moyer, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, p. 683-688. 1961.
  24. Pearson, C. Treatment of polimyositis and dermatomyositis. *Modern Treatment* 3: 1302-1311, 1966.
  25. Lindholm, B.; Linner, E. and Tengroth, B. Effects of long-term systemic steroids on cataract formation and on aqueous humor dynamics. *Acta Ophthalm.* 43: 120-127, 1965.
  26. Graber, A. L.; Ney, R. L.; Nicholson, W. E.; Island, D. P. and Liddle, G. W. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term su-

- pression with corticosteroids. J. Clin. Endocrinol. 25: 11-16, 1965.
27. Liddle, G. W. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. 20: 1539-1560.

**Los autores dejan constancia de su agradecimiento a la firma farmacéutica Schering Peruana S. A., por haber facilitado la fluocortolona (Ultralán), así como una parte del material de laboratorio, que han sido utilizados para la realización de este trabajo.**