

TRATAMIENTO MÉDICO DE LOS REUMATISMOS

CONFERENCIA DEL
PROF. P. D. GARCÍA DE JALÓN

Para no cansar demasiado la atención de Vdes. con este extenso tema del «Tratamiento Médico de los Reumatismos» que pretendemos desarrollar, queremos atender ante todo a la brevedad, para cuya consecución expondremos a manera de retazos las líneas más fundamentales del mismo.

En él distinguimos los siguientes apartados:

- A) *Normas de Terapéutica General.*
- B) *Terapéutica del compuesto infeccioso.*
Auroterapia.
- C) *Terapéutica Antireumática propiamente dicha.*
 - 1) *Terapéutica hormonal.*
 - 2) *Terapéutica por los compuestos salicílicos o sus sucedáneos.*
- D) *Terapéuticas diversas:*
 - Antialérgica o antihistaminica.*
 - Cloroquina.*
 - Niketamida o coramina.*
 - Mostazas nitrogenadas.*
 - Splenina A.*

A) *Normas de terapéutica general.*

En este extenso tema que pretendemos esbozar, queremos hacer patente, aunque solo sea mencionando, la importancia reservada a las normas generales terapéuticas, como son en este caso que nos ocupa: el reposo en cama, la prescripción de una dieta hipervitaminada y rica en hidratos de carbono, la indicación de la «Reiztherapie» de los autores alemanes, o también conocida como terapéutica de estímulo o proteínoterapia; así como los múltiples medios y recursos de la terapéutica física (diatermia, amasamiento, masaje, rayos ultravioleta, etc.) son factores que en un momento determinado del tratamiento pueden tener una indicación satisfactoria.

B) *Terapéutica del componente infeccioso.*

Antes de la implantación de todo tratamiento antireumático, estamos obligados a pensar y rebuscar la posible existencia de un factor infeccioso general o focal, como causante del proceso. Estos componentes infecciosos tienen su máxima importancia en la enfermedad reumática y en los reumatismos infecciosos (de la escarlatina, o consecutivos a brucelosis, gonococias, etc.), pero en los reumatismos crónicos su papel etiopatogénico es más oscuro, referente sobre todo a la imposibilidad de descubrir en la inmensa mayoría de los casos el agente causal o como PONS y colaboradores señalan, a la falta de un método eficaz para juzgar el valor patogénico real del foco o focos infecciosos existentes, (si bien, esto no venga a restar importancia a la patología focal que puede haberla en estos casos).

Todo ello implica que como norma previa, debemos establecer una terapéutica tendente a combatir el foco o focos infecciosos, ya mediante la extirpación quirúrgica de los mismos en aquellos casos que esta sea posible y se tenga la certeza de su intervención patógena, o bien de lo contrario por medio de las quimioterapias por sulfamidas o por anti-bióticos.

La penicilina sobre este respecto desempeña un papel esencial, debido principalmente, a la gran frecuencia con que interviene en estos procesos el beta-streptococo hemolítico. En 1953 el Comité Profiláctico de la Fiebre Reumática de la «American Heart Association» recomendó el tratamiento penicilínico precoz y adecuado de todas las infecciones estreptocócicas en orden de impedir las complicaciones cardíacas. Si bien es cierto, que la terapéutica por penicilina de las infecciones estreptocócicas agudas impide la aparición del reumatismo poliarticular agudo, no obstante, conviene señalar que ningún otro antibiótico ni la penicilina por sí sola, aun a pesar de administrarla en cantidades elevadas, no afecta para nada el curso de la enfermedad reumática y no está indicada por tanto en el tratamiento de dicha enfermedad. Sin embargo, es evidente que la continua administración de penicilina, posee un gran valor en la profilaxis de las recaídas y recidivas de la fiebre reumática, para cuyo propósito ésta resulta más eficaz y más segura que las sulfonamidas. La penicilina desarraigando al estreptococo hemolítico de la faringe impide las infecciones estreptocócicas de las partes altas del aparato respiratorio, las cuales suelen preceder a la enfermedad reumática; STOLLERMAN y RUSOFF (1952), DIEHL (1954), BONI (1956) y otros recomiendan para este propósito, la inyección cada dos a cuatro semanas de una inyección de Benzatina-Penicilina G.

Tener muy presente pues, que en todo enfermo reumático, habrá de practicársele un examen clínico cuidadoso con el fin de descubrir la existencia de posibles componentes infecciosos, reconocidos éstos, averiguar el agente patógeno que los provoque y tratarlos con el antibiótico o sulfamida de elección, o bien la extirpación focal si se considera oportuna.

El interés de combatir el componente infeccioso, viene confirmado por las estadísticas recientes, en las que nos indican la declinación del reumatismo agudo en EE. UU. y Gran Bretaña.

Según ROBINSON (1956), el número de pacientes que en

1945 sufrieron en San Francisco su primer ataque agudo de reumatismo fué de 116 mientras que en 1955 bajó a 29; en Birmingham, los convalecientes hospitalarios de fiebre reumática fueron también 116 en 1938 y bajaron a 44 en 1955; es cierto que este decrecimiento del reumatismo poliarticular agudo, se había notado con antelación de la era antibiótica, posiblemente por mejoras introducidas en las condiciones sociales y profilácticas en general, pero son muy significativos en favor del uso de los antibióticos, los datos aportados por ROBINSON.

En los casos crónicos (poliartritis crónica o artritis reumatoidea) la terapéutica antibiótica aún utilizando esta a dosis masivas, ha ido seguida de resultados poco o nada satisfactorios, en voz de numerosos autores como HENCH, BOLAND, HEADLEY y otros.

AUROTHERAPIA

Esta quimioterapia iniciada en el siglo XIX (CHRESTIEN y R. KOCH) fué encaminada hacia el tratamiento de la tuberculosis, tuvo su momento eruptivo en 1924 con los trabajos del danés MOOLGAARD, pero hoy puestas las cosas en su punto, muy poco quedaría de esta terapéutica de no haber sido por el hallazgo del francés FORESTIER, quien en 1929 la introdujo con gran éxito en el tratamiento de la artritis reumatoide. Siguiendo estos derroteros se introdujeron también en el tratamiento de esta última, la quimioterápica cúprica (FORESTIER y UMBER 1946), la bismútica, y la antimonial.

Aun a despecho de los resultados sorprendentes obtenidos con los glucocorticoides, a la crisoterapia o auroterapia, le está reservado un papel extraordinario en el tratamiento de la poliartritis crónica primaria; RAGAN y TYSON (1946) en EE. UU. lograron remisiones en el 89 % de los pacientes tratados, en igual sentido se han pronunciado gran número de reumatólogos, entre otros BATTERMAN en 1953 y en 1956 BONI de Zurich, en voz de este último las sales de oro constituyen el método de elección en la poliartritis crónica.

Preparados.—Existen una variedad de compuestos de oro que difieren en sus características físicas y en eficacia terapéutica. Entre los más importantes se encuentran: el tiosulfato doble de oro y sodio, el tiomalato de oro y sodio o miocrisina y la aurotio-glucosa o solganal que es expandido en suspensión oleosa.

Administración.—La vía intramuscular es empleada en todos los preparados. Como dosis inicial se aconseja la de 25 mgr. y se va gradualmente incrementando hasta llegar a un máximo de 50 a 100 mgr. por inyección; los clínicos que pudiéramos llamar más conservadores emplean la dosis de 50 mgr. Las inyecciones se dan con una semana de intervalo, hasta llegar a una dosis total de 750-1000 mgr. que es lo que llaman RAGAN y TYSON un curso de tratamiento. Si las respuestas logradas no han sido lo suficientemente satisfactorias, puede practicarse un nuevo «curso» hasta llegar a 2.000 mgr. como dosis total; entre los dos «cursos» debe dejarse un lapso de tiempo de seis semanas.

En los casos de artritis reumatoide en los cuales se logran remisiones más completas, tuvieron una duración aproximada de cerca de un año; las recaídas pueden presentarse después de un mes de cesado el tratamiento; sin embargo no suelen adquirir la intensidad anterior y suelen responder muy favorablemente a un segundo curso de tratamiento. Así pues, con auroterapia, se logra una mejoría sintomática de la artritis, pero la evolución natural de la enfermedad no se altera.

Contraindicaciones.—Se tienen como tales las afecciones renales, hepatitis infecciosas, colitis, eccemas, urticaria y discrasias sanguíneas, estas últimas por la acción depresora del oro sobre los órganos hemopoyéticos y aquellas otras en atención a la alta toxicidad de los compuestos de oro, con los cuales es necesario tener grandes precauciones en su empleo terapéutico.

Mecanismo de acción de las sales de oro en la poliartritis.—Se nos podrá preguntar porqué hemos incluido la

crisoterapia en el apartado de la terapéutica del componente infeccioso, máxime cuando en verdad desconocemos el porqué de la acción de las sales de oro en el tratamiento de artritis reumatoidea, pero nosotros podemos aducir a su favor que el ejercer un papel bacteriostático sobre determinados agentes microbianos, fué el primer punto de vista sostenido en 1941 por HARTUNG y COTTER para explicar el mecanismo de acción de las sales de oro; otras explicaciones hállanse basadas en la aptitud del oro a depositarse en el sistema reticuloendotelial y estimulando este sistema aumentaría las defensas orgánicas (KLING 1939); BLOCK y KNAPP dan una explicación sustentada en la inhibición de los enzimas de grupos SH, lo cual explica el que se atenúen por el BAL (Dimercaprol) todas las acciones tóxicas de las sales de oro. Según otros autores como SHORT y colaboradores en 1946, intentan explicar la mejoría terapéutica de la artritis reumatoide de un modo semejante a lo que ocurre cuando se asocia con aquella una hepatitis icterica, sugiriendo que los compuestos de oro ejerzan su efecto paliativo produciendo alteraciones hepáticas análogas a esta última.

C) *Terapéutica antirreumática propiamente dicha.*

Dentro de la terapéutica entirreumática propiamente dicha, distinguimos dos modalidades: 1) la terapéutica hormonal y 2) la terapéutica por los compuestos salicilatos o sus sucedáneos.

1) *Terapéutica hormonal.*—El hecho de considerar la artritis reumatoide como una alteración metabólica, partió del norteamericano HENCH en 1929, al observar que ciertos estados coexistentes accidentalmente con dicho proceso, ictericia y embarazo, regímenes de hambre, anestesia general, proteínoterapia, una intervención quirúrgica, etc., podían lograr mejorías en los reumatismos crónicos. Veinte años después el propio HENCH en colaboración con KENDALL, SLOCUMB y POLLEY de la Mayo Clinic, descubrieron los sorprendentes efectos terapéuticos de los compuestos E y F de

KENDALL (cortisona e hidrocortisona) y del ACTH (hormona adrenocorticotropa hipofisaria).

En la década de 1930-40 habían sido aislados del cortex suprarrenal 28 factores hormonales, logrados por WINTERSTEINER, KENDALL y REICHSTEIN, en EE. UU., y por RUZICKA, en Suiza. Los primeros corticosteroides empleados con éxito en medicina (corticosterona y DOCA) en el tratamiento del Addison habían eclipsado el uso de todos los restantes y fué preciso llegar al hecho revelado por HENCH con la cortisona e hidrocortisona para darles la importancia que merecen. Ultimamente ha venido enriqueciéndose el arsenal terapéutico en gran número de corticosteroides, unos naturales y otros de origen semisintético; en 1954, RECHSTEIN y SIMPSON hallan la aldosterona o electrocortina; ese mismo año FRIEL y SABO la 9-fluor-HC, en 1955, THORN, STEWART y NAVARRO hallan la prednisona y prednisolona, y en 1956 LITTLE y RICHARD la 2-metil-9alfafluor HC, 3 veces más activa que la aldosterona y el más activo de los mineralocorticoides descritos.

Las relaciones adenohipófisis-suprarrenal, iniciadas por SMITH y FOSTER en 1926 y confirmadas más tarde por EVANS en 1933 y por LI y SAYERS en 1943, llegan a su cenit con el establecimiento por SELYE del síndrome general de adaptación y con los trabajos de HENCH anteriormente citados. Estas influencias se manifiestan patentemente en la liberación por la suprarrenal de tres clases de corticosteroides: 1) mineralocorticoides (corticosterona, DOCA, Aldosterona, y a los que también pertenece la 2 metil-9-fluor-HC); 2) glucocorticoides que comprenden los 11-17 dioxicorticosteroides (C, HC, y a los que pertenecen además la prednisona, prednisolona y la 9-fluor-HC; y 3) los androgénocorticosteroides.

En realidad, los dos primeros tipos de corticosteroides poseen marcados efectos androgénicos, pero hay algunos investigadores como ALBRIGHT (1947) que tienen la creencia de que el cortex suprarrenal, segrega una hormona (la «N» hormona) de carácter exclusivamente androgénico y cuyo control estaría a cargo de la hormona luteotropa y de las gonadotropinas hipofisarias, de la misma forma que los mi-

neralocorticoides se liberan mediante el control de la hormona de EVANS u hormona somatotrófica (STH) y los glucocorticoides por la ACTH.

En el cuadro I damos una relación comparativa respecto de los metabolismos mineral e hidrocarbonado de los distintos corticosteroides.

CUADRO I

HORMONAS DEL CORTEX SUPRARRENAL

CORTICOSTEROIDES	Metab. Mineral N/K urinario	Metab. Hidrocarbonado
Doca	100	1
Corticosterona	14	50
11-Dehidrocorticosterona	—	50
Aldosterona	10 000	—
2-metil-9-fluor-hidro-cortisona	30.000	
Cortisona	6	100
Hidrocortisona	8	150
Prednisona	—	500
Prednisolona	—	500
9-fluor-hidro-cortisona	400	3.000
D. COMPARATIVOS	DOCA = 100	CORTISONA = 100

Efectos farmacológicos.—A modo de film cinematográfico y a título de recuerdo vamos a mencionar algunos de los rasgos más destacables de este grupo hormonal.

El *ACTH* produce: 1) una depleción de los lípidos, colesterol y ácido ascórbico de la suprarrenal. 2) causa una atrofia manifiesta de dicha glándula y 3) desencadena la liberación de glucocorticoides, por lo cual su acción indirectamente pertenece a éstos. Los *mineralocorticoides* in-

tervienen de un modo principal favoreciendo la retención del sodio y aumentando la excreción del potasio, estimulan la función amoniopohiética del riñón y tienen tendencia a la producción de edemas y a incrementar los fenómenos de la inflamación.

Los *glucocorticoides* constituyen el grupo hormonal más polifacético estando dotados de tres tipos de acciones: 1) acciones hísticas (eosinopenia, linfopenia y atrofia del timo y ganglios linfáticos); 2) acciones metabólicas, con un papel predominante en el metabolismo de los hidratos de carbono, aumentando la neoglicogénesis, utilizan las grasas y proteínas como material energético e incrementan la tasa de nitrógeno urinario, acciones un tanto opuestas a las de la insulina; y 3) las acciones que nosotros hemos denominado terapéuticas y que comprenden a su vez: la antirreumática, antinflamatoria, desensibilizante, antitérmica y psicoestimulante.

La acción antirreumática mostrada por vez primera por HENCH y colaboradores, ha sido posteriormente confirmada por todos los clínicos. La respuesta terapéutica al ACTH y glucocorticoides de la *artritis reumatoide, de la fiebre reumática y carditis reumática* es a menudo sorprendente e inmediata, rápidamente desaparecen el dolor, la fiebre, la taquicardia, los signos inflamatorios, la velocidad de sedimentación vuelve a lo normal, existe aumento de apetito y de peso y los enfermos recobran la integridad funcional de sus articulaciones.

Con la cortisona e hidrocortisona el grado máximo de remisión se logra en la *artritis reumatoide* dentro de las 2-3 primeras semanas y solamente es mantenida en tanto la terapia sea continuada.

Estos mismos glucocorticoides en la *fiebre y carditis reumáticas* han perseguido estos objetivos: a) acortamiento del curso del ataque agudo reumático, b) supresión de la actividad de la carditis y c) prevenir y reducir las lesiones residuales del corazón. No cabe duda que la terapéutica por

el ACTH y los 11-17 oxiesteroides, ejercen un señalado efecto sobre toda la sintomatología clínica del reumatismo poliarticular agudo, que tenemos datos evidentes de que tratamientos precoces han hecho desaparecer pericarditis ya establecidas y efectos muy beneficiosos en pancarditis graves con insuficiencia congestiva, pero, pasados los júbilos de primera hora, no significa que dicho tratamiento hormonal desarraigue de un modo completo la enfermedad y buena prueba de ello, son las recidivas y recaídas sobrevenidas al suspender la medicación y aunque existe la impresión clínica de que los glucocorticoides acortan la duración del proceso reumático, lo cierto es, que la evolución natural de éste es extraordinariamente variable y precisamos un mayor y prolongado estudio para poder confirmar tal aseveración.

El advenimiento, en terapéutica de los modernos glucocorticoides del tipo de la prednisona, con las ventajas sobre la cortisona e hidrocortisona de no poseer efecto alguno sobre el metabolismo mineral y de tener un efecto antirreumático y antinflamatoirio de 4 a 5 veces mayor, ha sido el punto de arranque de sus recientes usos en terapéutica por múltiples autores (DUNLOP 1955, BUNIN, PECHET, por MARGOLIS, por BONI y otros). La prednisona y similares, poseen las mismas indicaciones que la cortisona e hidrocortisona pero la dosificación que se precisa es menor; en lugar de utilizarse una dosis de comienzo de 100-200 mgs. como en la cortisona, en la prednisona, basta ya una dosis de 30-40 mgs. en los adultos y de 20-55 mgs. en los niños; esta dosis inicial se disminuye en 5 mgs. cada semana hasta llegar a una dosis de sostén de 10-15; por término medio para la fiebre reumática basta con un tratamiento de prednisona de 6 semanas.

Igualmente a lo que sucede con los otros glucocorticoides, pero aún con mayor motivo en el caso de la prednisona, al suspender éstos, para evitar la hipofunción suprarrenal, es de rigor estimular ésta durante una semana con 25-40 mgs. de ACTH en días alternos. También del mismo modo, conociendo que los glucocorticoides no ejercen acción alguna

sobre la causa que engendra la inflamación, en el caso del reumatismo agudo, de ninguna manera, deberá olvidarse de asociar al tratamiento hormonal un tratamiento con antibióticos (la penicilina preferentemente), el cual debe de prolongarse 2 meses después de suspendido aquel, para ponernos sobre seguro de cualquier reinfección. La penicilina deberá administrarse siempre que persista la actividad del proceso reumático y el mejor test para el conocimiento de ésta, superior al de la eritrosedimentación es el conocimiento de la concentración de la antiestreptolisina del suero (normal-inferior a las 200 U. I.)

Debemos de señalar que todo tratamiento por esta medicación antirreumática debe pasar por estas tres fases: 1.^a inicial y breve, con alta dosificación; 2.^a fase de reducción gradual, ya más prolongada que la anterior y 3.^a fase de sostenimiento, conseguida mediante la reducción al mínimun de la dosis, para evitar los signos de hiperfunción suprarrenal.

En los tratamientos prolongados, recientemente (1956) POLLEY de la Mayo Clinic (en Rochester, E.E. U.U.), afirma que las dosis tolerables, son *más pequeñas que las consideradas como satisfactorias*, dosis que además varían con la edad y con el sexo; considera que la reducción gradual se logra disminuyendo la dosis de 2,5 a 5 mgs. cada vez, en la cortisona, y de 0,5 a 1 mgs. para la prednisona, a intervalos variables con arreglo a las respuestas de cada enfermo. POLLEY aconseja en los tratamientos prolongados si quiere evitarse el hipercorticismo, administrar las siguientes dosis diarias que deben ser consideradas como máximas:

HOMBRE (Adultos)	37,5-50 mgs. de cortisona y 6-9,0 mgs. de prednisona.
MUJER	{ Premenopáusica .	30-37,5 > > > 5-6,5 > > >
	{ Postmenopáusica .	20-30 > > > 3-5,5 > > >

En el tratamiento de *la poliartritis crónica* gran número de reumatólogos asocian con cierta frecuencia a la auroterapia el tratamiento por glucocorticoides; en los casos rebeldes, se aconseja la administración de estos por vía intrar-

ticular y únicamente cuando las artritis se resistan a esta práctica terapéutica, es cuando puede ser llegado el momento de aconsejar el tratamiento prolongado con corticoesteroides, habiéndose elegido por las ventajas que anteriormente mencionamos la prednisona y prednisolona. En estos tratamientos prolongados BONI en 1956 recomienda como dosis de sostenimiento con prednisona, la de 5 a 10 mgr. puesto que con una dosis no inferior a los 15 mgr. la presentación de manifestaciones secundarias no se hace esperar, obligando con ello a la supresión de todo tratamiento con corticoesteroides.

En las afecciones reumáticas de carácter degenerativo (artrosis, espondilosis, mialgias, etc.) no se recomiendan los glucocorticoides, a no ser que se inyecten por vía intrarticular.

Los efectos secundarios de la prednisona y prednisolona son los mismos que los de la cortisona e hidrocortisona con la sola excepción de que al no actuar aquellos sobre la retención del sodio (BUNIM y PECHET 1955) no producen ni edema ni hipertensión, lo cual aunque esto les hace menos recomendables en el tratamiento del Addison, sin embargo acrecienta su valor en el tratamiento de pacientes en los que coexista una hipertensión o una insuficiencia cardiaca, procesos en los cuales hállanse contraindicados de manera absoluta la cortisona e hidrocortisona.

Por lo demás tampoco estos modernos glucocorticoides están alejados de peligros; en los tratamientos prolongados se han descrito en la literatura médica reciente, bastantes casos de facies mongólica y algunos otros de hirsutismo, acné, de úlcera péptica y duodenal, síndrome de CUSHING y osteoporosis grave con infracción vertebral; los dos últimos casos, después de varios meses de tratamiento con prednisona.

De todo ello deducimos que los corticoesteroides de que actualmente disponemos en terapéutica, son armas de doble filo y debemos andar cautelosamente al instaurar una terapia por ellos.

Mecanismo de acción del efecto antirreumático de los glucocorticoides.— Aparte de la acción antirreumática, expresamente, apenas hemos soslayado las otras acciones terapéuticas de los glucocorticoides, porque en parte contribuyen a la explicación de su mecanismo de acción. La acción terapéutica más pujante de estos compuestos es la *antinflamatoria*, ésta hállase basada en los siguientes hechos: a) desaparición de los puntos cardinales de la inflamación (rubor, calor, tumor y dolor; b) inhibición de la formación del tejido de granulación en todos sus componentes (frena la proliferación de los fibroblastos y células conjuntivas, la neoformación de vasos sanguíneos y disminuye la substancia fundamental) esto explica las propiedades anticicatriciales de los glucocorticoides; c) inhibición de los factores químicos de la inflamación, exudina, leucotoxina, necrosina y piresina (acción antipirética) y desarrollan una acción opuesta a la hialuronidasa (MENKIN 1951, WINTER y FLATAKER 1950), inhibición del edema por hialuronidasa por la 5-hidroxitriptamina (KELEMEN 1957); d) quizás no sea ajeno a este poder antinflamatorio, el papel que los glucocorticoides tienen en el metabolismo de las glicoproteínas, así como el aumento de la resistencia cutánea y la disminución de la permeabilidad capilar. Gran número de investigadores encuentran en estos efectos antiinflamatorios una explicación muy convincente del mecanismo de actuación.

Otros autores, no obstante, achacan a las *propiedades desensibilizantes* de los glucocorticoides, todo el quid de su acción antirreumática; en voz de SELYE, dichos esteroides inhiben las reacciones anafilactoides aminorando las reacciones a la albúmina de huevo y a la tuberculina, así como también es conocida la susceptibilidad de los animales adrenalectomizados al choque anafiláctico. Respecto a la inhibición de la formación de anticuerpos observada en los animales de experimentación, no ha podido ser demostrada en el hombre, por lo que los efectos desensibilizantes sólo pueden ser explicados por ese aumento de la resistencia de la



pared capilar y de la piel y por sus propiedades antiexudativas por inhibición de la hialuronidasa.

Cuando SELYE describió los efectos proinflamatorios de los mineralocorticoides y la provocación de la artritis experimental en la rata por la previa administración de grandes dosis de DOCA, se pensó que el reumatismo pudiera ser debido a una carencia en glucocorticoides, o por un desequilibrio suprarrenal entre los mineralo y los glucocorticoides, pero esta suposición pronto cayó por tierra debido a que: 1) en el reumatismo no existe ninguna incapacidad del cortex suprarrenal (KENDALL); 2) en los adisonianos no se presenta nunca la artritis reumática y 3) dosis muy pequeñas de cortisona son suficientes para regular cualquier hipocorticismos y para tratar las artritis reumáticas es necesario utilizar grandes dosis de aquella.

El mecanismo, pues, de la acción antirreumática de los glucocorticoides está lejos de ser aclarado; en el reumatismo existe un hecho cierto, que, o bien se incrementa la despolimerización de los mucopolisacáridos o, bien, se presenta una disminución de la polimerización de los mismos; esto explica los hallazgos, en 1952, de SEHTLAR y LINCOLN, de Oklahoma, que encuentran en el suero de los reumáticos un aumento de las fracciones: glucosamina-polisacárido, alfa globulina-polisacárido y albúmina-polisacárido, fracciones que vuelven a sus valores normales tras el tratamiento con cortisona. Ahora bien, se duda que estas alteraciones sean la causa o «*primum movens*», o la consecuencia de la enfermedad.

2.—*Terapéutica por los compuestos salicilados o sus sucedáneos.*

Con la acogida eufórica de los momentos iniciales del tratamiento antirreumático con los corticoesteroides, se llegó incluso a pensar de que a la terapéutica salicílica le había llegado el momento de darle de lado, pero lejos de lo que en un principio se creyó, una vez vueltas las aguas a su



cauce, la terapéutica salicílica ha vuelto a resurgir con mayor empuje, que tuvo antes de la era hormonal.

No podemos entrar en pormenores, dado el tiempo limitado de esta conferencia, sobre cada uno de los derivados salicilados o sucedáneos empleados en terapéutica anti-reumática, pues siendo estos muy numerosos sólo los mencionaremos de pasada. Además del salicilato sódico son utilizados en este cometido terapéutico, la aspirina, gentisato y recorcilato sódicos, la salicilamida, salicilato, de morfolina, ácido disulfosalicílico, etc., entre sus similares terapéuticos y la amino-pirina (piramidón), la fenilbutazona y su asociación a partes iguales o irgapirina o butapirina.

Para no ser excesivamente gravoso, vamos a circunscribirnos únicamente a la exposición de los detalles más destacables de la *acción antirreumática de la medicación salicilada*.

El valor terapéutico del salicilato en la fiebre reumática fué dado a conocer por STRICKER en 1876, y desde entonces conocemos sus efectos de calmar el dolor y reducir la inmovilidad, hinchazón e inflamación de las articulaciones del reumatismo agudo; tan eficaz resultó esta terapéutica por los salicilatos que fueron introducidos como test diferencial de las demás artritis. El curso y las complicaciones de la enfermedad reumática no fueron influenciados por los salicilatos, si bien en torno a este punto existe alguna disputa.

Resultados antirreumáticos comparativos.—En 1951, en la Gran Bretaña se nombró un Comité de Asociación integrado entre otros por los Profesores COHEN, BRADFORD HILL, KELLGREN, DODDS y otros, entre el Consejo de Investigaciones Médicas y la «Nuffield Foundation»; de otro lado, el «Empire Rheumatism Council» para el estudio de ensayos clínicos de la cortisona, Acth y otras medidas terapéuticas de las enfermedades reumáticas, utilizando para dicho fin seis hospitales de Inglaterra y Escocia. El mencionado Comité en los años 1954 y 1955 ha presentado un «report» comparativo de 61 pacientes de artritis reumatoide, tratados una mitad exclusivamente con cortisona y la otra con aspirina

solamente, tratamiento que ha sido seguido durante dos años. Los enfermos fueron seleccionados cuidadosamente en los primeros estadios de la artritis reumatoide y todos ellos fueron sometidos indistintamente a un tratamiento por vía oral de tabletas de aspirina o de cortisona y cuya pauta detallamos a continuación:

	Cortisona en 24 horas	Aspirina en 24 horas
1. ^a Sem. Día 1	300 mgs.	6 gm.
1. ^a » » 2	200 »	6 »
1. ^a » » 3 al 7.	100 »	6 »
2. ^a » » 8 al 15	50 »	2 »

De la 3.^a semana a la 12.^a la dosificación individual fué de 25 a 200 mgr. en la cortisona y en la aspirina varió desde 1 a 8 gramos, pero ambas medicaciones fueron gradualmente retiradas en la 12.^a semana; durante este intervalo de tiempo se redujo la medicación al mínimun, procurando en todo momento una máxima eficacia funcional sin producción de efectos secundarios. Al llegar la 13.^a semana la medicación fué totalmente suprimida, pero si la sintomatología aparecía de nuevo, se repetía el curso de tratamiento de la 12.^a semana.

La evolución de la enfermedad fué meticulosamente observada en todos los casos, realizándose las pruebas pertinentes sobre el grado de actividad de la misma, tests de prehensión en las manos, (muñecas afectadas), amplitud de movimientos de las articulaciones, de destreza (rapidez en dar 10 pasos o de efectuar determinado número de nudos con una cuerda) etc...

El Comité citado manifiesta después del tratamiento seguido durante dos años consecutivos, que prácticamente no existe ninguna diferencia esencial en los resultados terapéuticos obtenidos con cortisona o aspirina en la artritis reumatoide.

Por si fuera poco, estos mismos resultados han venido confirmados en 1956 por los canadienses ANSELL, BYWATERS,

e ISDALE, en el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil o enfermedad de STILL.

Durante estos tratamientos prolongados, fueron observados algunos efectos secundarios de intolerancia tales como: facies mongólica, o rubicundez, euforia, depresión, obesidad y edema de tobillos, en los casos tratados con cortisona, y náuseas, dispepsia, anorexia, edema de tobillos y sordera, en los casos tratados con aspirina.

Mecanismo de la acción antirreumática de los salicilatos.- En un principio se creyó que la acción antirreumática de la medicación salicilada fuera la consecuencia de la resultante de sus efectos farmacológicos: antitérmicos, uricoeliminadores y analgésicos, vasodilatadores periféricos; en una 2.^a etapa, aquella se achacó a una pretendida acción antialérgica, pero ni los salicilatos modifican la formación de anticuerpos, ni ARMIJO pudo demostrar con ellos ninguna aminoración de los fenómenos anafiláctoides. En una 3.^a etapa se intenta explicar a través de su comportamiento quimioterápico, el cual si bien es cierto lo poseen los salicilatos, resulta inoperante para aclararnos el porqué de su acción antirreumática.

Dado el parecido terapéutico de los salicilatos con los glucocorticoides, actualmente, se da la explicación del mecanismo de acción antirreumático de aquellos, a través de la vía hipófisis-suprarrenal; en su pro, abogan los hechos siguientes: GUERRA CARRAL en 1946 y MEYER en 1947 hallan en el salicilato sódico un inhibidor de la hialuronidasa «in vivo» pero no «in vitro»; FERRARI y COSTA (1949) atribuyen esto a la liberación de heparina, la cual al igual que otros mucopolisacáridos sulfurados es inhibidora de dicho enzima; no obstante MARIO PELLOJA (Univ. de Siena) en 1952 demuestra que el efecto anhialuronidásico de los salicilatos se ejerce por intermedio de hipófisis y de la suprarrenal, pues una vez extirpadas éstas, aquel no se produce y a iguales conclusiones llegan en 1957 GEORGE y WAY por lesiones en el hipotálamo. COCHRAN, WATSON y REID (1950) describen un síndrome

de Cushing en una niña con RPA tratado con salicilato, CHAMPY y DEWAY (1951) obtienen una hipertrofia suprarrenal con los salicilatos y HERTZEL y HINE una depleción de ácido ascórbico suprarrenal por la dosis terapéutica de aquellos. Los trabajos de BOSTROM en 1953-55 encuentran que los salicilatos, aspirina, salicilamida y cortisona frenan la sulfoconjugación de los muco-proteidos, la cual hállase en relación directa con la polimerización del ácido condroitinsulfúrico y los compuestos de mayor acción antirreumática resultan ser los que más fuertemente inhiben la sulfoconjugación.

Pero no todos los hechos están a favor de la tesis hipofiso-suprarrenal en la explicación de la acción terapéutica de los salicilatos, los hay también que están en desacuerdo; tal es el caso del antagonismo existente entre los salicilatos y los glucocorticoides, en lo referente al metabolismo hidrocarbonado, mientras que los segundos aumentan la neoglicogénesis y tienen una acción antinsular, los primeros refuerzan la acción de la insulina y disminuyen la neoglicogénesis (SMITH 1953). Tampoco tiene una explicación satisfactoria, el hecho de que la aminopirina, irgapirina y cincófeno, teniendo la misma acción antirreumática que los salicilatos, no obedezcan en su actividad farmacológica a la estimulación hipófisis-suprarrenal.

MEYER y RAGAN, BUTTLE y colaboradores, demuestran que el rosorcilato tiene un efecto 10 veces superior al de los salicilatos y basan su explicación en el fenómeno de la «quelación» (BAKER 1936), por la constitución de los anillos de «garfios» (clawlike) en virtud de los cuales el oxhidrilo fenólico reparte su hidrogenión con el grupo cetónico del radical carboxilo y solo son formados en la posición «orto», pero no en la «meta» o en la «para»; ello explica el hecho demostrado por STOCKMAN de que el único activo en el reumatismo sea el ácido ortosalicílico y que el resorcílico con dos fenoles a cada lado del radical carboxilo, pueda dar dos anillos de «quelación» y sea el más activo de todos y es muy posible que por «quelación» hállase también la explicación

antirreumática de los glucocorticoides, recuérdese a tal efecto la proximidad del fenol en el C 17 y el cetónico en el carbono inmediato.

En la imposibilidad de exponer otros muchísimos detalles de gran interés de la modificación salicílica solo recordaremos que las irritaciones gástricas no son solo locales, que tienen un origen central, por trastornos en la formación de la mucina gástrica o por la intensa hiperpnea-alcalosis-tetania funcional y acidosis compensadora. La tasa útil de la salicilemia deberá ser por encima de los 350 mgr./c.c. (35-50 mgr./100 c.c.) propuesta por COBURN en 1943, que las substancias acidificantes cloruro amoníaco, ac. p-amino-benzoico la aumentan y los álcalis la disminuyen (mayor eliminación renal). El bicarbonato sódico tiene un papel de favorecer su absorción (no precipita el ac. salicílico en estómago) pero aumenta extraordinariamente su eliminación

D) Otras terapéuticas.

1) *Terapéutica antihistamínica.* -- Basada en la concepción alérgica del RPA en los experimentos de CALVETI 1945-47, substituyendo los extractos renales de MASUGI por extractos cardíacos y la inyección del antisuero engendra una miocarditis semejante a la reumática, por la formación de los anticuerpos específicos antiórganos. En clínica, la infección estreptocócica que precede al RPA origina los órgano-antígeno-modificados engendradores de la reacción alérgica.

Los resultados de la terapéutica antihistamínica en el reumatismo, han sido muy inferiores a los logrados con la medicación salicilada, como en una monografía sobre estos cuerpos expusimos.

2) *Cloroquina.* -- Un antipalúdico de síntesis derivado de la 4-aminoquinolina, aparecido en EE. U.U. en 1946 en la terapéutica antimalarica, fué empleado en 1956 por FREEDMAN en el tratamiento de la artritis reumatoide y del lupus erite-

matoso, fundamentado en la creencia de HAYDU de que en estas enfermedades están aumentados los requerimientos hísticos en ácido adenosin-trifosfórico y la cloroquina tiene la propiedad de inhibir la adenosintrifosfatasa. Los ensayos han sido realizados en 66 pacientes con dosis de 200-300 mgr. diarios y los resultados se mostraron esperanzadores en las 16 semanas de observación, pero se precisará la confirmación de estos datos con una más prolongada observación para establecer o refutar el valor práctico de este tratamiento.

3) *Niketamida*.—Por otro nombre denominado Coramina, la dietil-amida del ácido nicotínico, que TANHAUSER y FRITZE introdujeron en terapéutica como analéptico en 1924.

En 1956 MORTON en el Africa Ecuatorial afirma haber tratado 38 pacientes africanos de artritis reumática con muy gran éxito; el tratamiento fué muy simple, una inyección de 500 mgr. tres veces semanalmente durante 3-4 semanas. La mejoría fué observada a partir de la primera inyección, no ha observado recaídas, sin contraindicaciones y los efectos han sido permanentes. Lo damos esto a título informativo, puesto que la coramina fuera de sus propiedades analépticas y provitamínicas PP, se desconocen otras propiedades farmacológicas.

4) *Splenina A*.—COBURN y colaboradores en 1956, han propuesto el tratamiento de la fiebre reumática, por la splenina A, un producto obtenido del bazo por UNGAR. La splenina A además de disminuir la permeabilidad capilar y acortar el tiempo de sangría, posee igual que los glucocorticoides un aumento de la actividad fibrinolítica del suero de cobayo e inhibe la artritis anafiláctica del mismo animal.

5) *Mostazas nitrogenadas*.—Fundamentado en la hipertrofia suprarrenal producida por las sustancias vesicantes (CHANUTIN y LUDEWID 1946) y que en el tratamiento del HODGKING por estas sustancias aparece una eosinopsia, JIMENEZ DIAZ, LOPEZ GARCIA y MERCHANT, utilizaron las mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la artritis reumatoide.

de, demostrando con ello su acción terapéutica ejercida a través de la vía hipofiso-suprarrenal.

Conclusión final. — Dejando aparte las terapéuticas últimamente citadas, la aportación actual de los glucocorticoides a la terapéutica de los reumatismos, podemos decir que ha venido a cubrir o rellenar algunas lagunas de la misma, pero no a substituir a las otras terapéuticas ya existentes. Que de ninguna manera podemos afirmar su indicación universal para todos los pacientes reumáticos, de igual modo que la gastrectomía subtotal no está indicada en todos los casos de úlcera duodenal, ni la insulina en todos los casos de diabetes «mellitus». Que en rapidez de acción (efectos entiflogísticos) sobrepasan a todos los fármacos conocidos, no así en intensidad o persistencia de efecto que son igualados por los salicilatos. Que aún los más modernos glucocorticoides no están exentos de peligros y los efectos beneficiosos deben ser pesados frente a las desventajas, las cuales varían en cada enfermedad y en cada paciente. Que hoy por hoy no constituyen en modo alguno el medicamento ideal antirreumático que todos anhelamos.

Tampoco los glucocorticoides han orillado ni mucho menos a la quimioterapia salicílica; ésta, lejos de pasar al ostracismo ha tomado nuevos bríos, incorporando para sí nuevos compuestos como los resorcilatos y como algunos modernos derivados, del tipo de la metoxibenzamida estudiados por LASTRA SANTOS en nuestro Laboratorio Farmacológico de Cádiz, resulta tener acciones farmacológicas insospechadas como la de ser: ganglioplégico, adrenolítico, analgésico y anestésico general por vía oral, vasodilatador periférico e hipotensor central capaz de producir hipotensiones de varias horas de duración fácilmente controlables, lo cual hace creer que se trate de un fármaco de grandes posibilidades terapéuticas.

