

CORTICOSTEROIDES: SELECCION APROPIADA,
INDICACIONES Y PELIGROS
SEPTIMA MESA DE DISCUSION COORDINADA*

Coordinador: DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT.

Introducción y presentación del tema, DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT.

Acciones fisiológicas de los corticosteroides, DR. RAMÓN NARANJO.

Farmacología y farmacodinamia, DR. JAVIER ROBLES GIL, DR. PEDRO SERRANO.

Indicaciones terapéuticas, DR. JOSÉ BÁEZ VILLASEÑOR, DR. CARLOS CANSECO
Y DR. FELIPE MENDOZA.

Peligros, DR. JUAN JOSÉ PAULLADA.

INTRODUCCION Y PRESENTACION DEL TEMA

DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT

LAS PERSONAS que están con nosotros en ésta mesa de discusión, todas ellas de extracción distinta, forman un grupo que, desde el punto de vista de trabajo científico institucional, es bastante heterogéneo, pero que, desde el punto de vista de formación científica, es muy homogéneo. Todos tienen una serie de características históricas comunes en el trabajo y desarrollo de los corticosteroides en México.

Todavía recuerdo que, hacia el mes de mayo o junio de 1949, el doctor J. Robles Gil, al llegar de un viaje por Estados Unidos, comentó que una nueva hormona, que por aquel entonces era casi desconocida, había resultado una droga maravillosa para el tratamiento de la fiebre reumática y la artritis reumatoide.

* Versión eléctrica grabada de la mesa de discusión que sobre el tema se presentó en las VI Jornadas Médicas Nacionales de la Academia Nacional de Medicina, 1961.

Pocas semanas después, él conseguía esta droga y ahora, al cabo de 12 años aproximadamente, se puede decir que es la persona que más ha trabajado, clínicamente, con estos medicamentos en enfermos en México, por lo que tiene una experiencia muy amplia. Simultáneamente, él y yo hemos estudiado los aspectos clínico y endocrinológico, respectivamente, de una gran cantidad de estos compuestos.

Pocos años después, trabajando en algunas investigaciones sobre el cáncer, estuve en contacto con el doctor Naranjo, quien fue una de las primeras personas que realizó cromatografía de esteroides, participando en una serie de programas muy interesantes tendientes a estudiar la forma en que los tejidos, el hígado, el riñón, el bazo, la corteza suprarrenal, podrían ser capaces de modificar la fórmula de los esteroides habituales procedentes de las plantas mexicanas para la obtención, en cantidades suficientes para uso clínico, de nuevos corticosteroides. El doctor Naranjo ha seguido trabajando en este campo enzimático de la biosíntesis de estos compuestos y los conoce en su aspecto químico y bioquímico en una forma extraordinaria.

Otros de los participantes trabajan en los aspectos experimentales y clínicos relacionados con el uso de corticosteroides. En el campo puramente endocrinológico, el doctor Serrano, investigando en el Instituto Nacional de Cardiología, y habiendo hecho estudios especiales en el extranjero, particularmente en Canadá, se ha familiarizado y ha profundizado en las formas de excreción y metabolismo de estos esteroides en distintas condiciones patológicas. Por su parte, el doctor Paullada, trabajando fundamentalmente en el campo de las relaciones del cáncer y de las secreciones internas, ha podido establecer un mecanismo de relación muy importante entre la influencia nociva y la benéfica que estos esteroides pueden tener en el manejo de enfermos cancerosos, estudiando su metabolismo intermedio y su acción sobre la velocidad de crecimiento de la célula cancerosa.

Por otro lado, participan en esta Mesa los clínicos, que en las ramas o especialidades conexas de la endocrinología han tenido necesidad de recurrir cada día más al uso de estos esteroides; de ellos hemos escogido sólo tres de los principales representativos, puesto que en la actualidad estos compuestos se usan prácticamente en todas las ramas de la medicina. Tendremos la oportunidad de escuchar al doctor Báez Villaseñor, del Hospital de Nutrición, que ha estudiado gran número de enfermos hematológicos adultos en los últimos diez años, y tiene un clarísimo criterio acerca del uso de estos compuestos; el doctor Canseco, que con una amplia experiencia en los padecimientos alérgicos; y que, como un digno representante de la provincia mexicana, viene a compartir o a discutir con nosotros sus ideas.

Finalmente, escucharemos al doctor Mendoza, que no por ser el último es el menos importante, considerado como una de las máximas autoridades, no

solamente en el país sino internacionalmente, en asuntos de fiebre reumática, uno de los más graves problemas de la medicina mexicana.

Con estas personas vamos a intercambiar opiniones para ver si todos estamos de acuerdo o si hay diferencia de opinión entre el bioquímico, el endocrinólogo o el clínico; de esta discusión obtendremos un sedimento saludable, porque el problema actual de los corticosteroides es complejo.

Hace doce años, como una noticia extraordinaria, el doctor Robles Gil nos decía que se había descubierto un nuevo compuesto que curaba la artritis reumatoide o la mejoraba. Como cosa curiosa, hace unos cuantos días nos han venido a decir que un laboratorio acaba de sintetizar un nuevo esteroide, lo cual demuestra que, además de los numerosos compuestos ya existentes en el mercado, todavía están por desarrollarse nuevos cambios en la molécula esteroide, encontrándose nuevos y más complicados compuestos, cuyas indicaciones tenemos que saber, escoger y seleccionar, para utilizarlas en nuestros enfermos.

Esperamos que en esta Mesa no sólo podamos definir cuál es el uso de la terapéutica corticosteroide, sino cuál debe ser la forma de seleccionarla.

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

Dr. RAMÓN NARANJO

Dr. Gómez Mont: Como primer tema quisiéramos oír los conceptos del doctor Naranjo acerca de las acciones fisiológicas de los esteroides.

Dr. Naranjo: Voy a tratar de simplificar o sintetizar las acciones fisiológicas principales de los corticoides, insistiendo en primer lugar en la necesaria diferencia que debe hacerse entre *acciones fisiológicas* y *acciones farmacológicas*; es decir, voy a mencionar cuáles son aquellos efectos que, de acuerdo con la información disponible, se pueden considerar como propios de las hormonas cortico-adrenales en las cantidades en que éstas se pueden producir ordinariamente, y no respecto a los efectos que se pueden conseguir con las dosis farmacológicas, que suelen ser, bastante superiores a las fisiológicas.

Analizar las acciones fisiológicas resulta difícil, porque no es posible diseñar métodos experimentales, suficientemente objetivos, para discriminar una serie de factores de interrelaciones hormonales que pueden modificar y ocultar profundamente los resultados. Además, siempre en la evaluación de un corticoide es muy difícil saber cuál es el efecto secundario y cuál el efecto primario.

Desde ese punto de vista, vamos a señalar algunos de los efectos importantes. Por ejemplo, los corticoides tienen íntimas relaciones con el metabolismo de los carbohidratos. En este metabolismo, como en todos los aspectos importantes de

la acción fisiológica de los corticoides, es muy importante seguirle la pista a los enfermos que en alguna forma tienen alteración en la función suprarrenal; por ejemplo, los addisonianos o los que padecen enfermedad de Cushing. En la esfera del metabolismo de los carbohidratos es claro que los corticoides favorecen la gluconeogénesis, es decir, facilitan la elevación del glucógeno hepático y del muscular; elevan la glicemia y, aunque no voy a discutir en este momento cuáles son los probables mecanismos por los cuales se pueden producir estos efectos, el hecho es que modifica el nivel de la glicemia y el del glucógeno en los tejidos.

Otro tipo de efecto importante, quizá el más importante, es el de la acción de estos corticoides sobre las proteínas. Las proteínas son modificadas porque se promueve un balance nitrogenado negativo, es decir, se facilita la destrucción de proteínas, la eliminación del nitrógeno en sus formas no proteicas (urea y ácido úrico), lo cual revela una acción no solamente sobre las proteínas sencillas, sino, inclusive, en las nucleoproteínas. Esto es muy importante, como puede deducirse con sólo mencionar que se alteran los mecanismos de síntesis de ácidos como el ribonucleico y el desoxirribonucleico.

También tienen efecto sobre el metabolismo de los lípidos. Tal parece que estas acciones son consecuencia de las alteraciones principales sobre las proteínas y los carbohidratos, pero también dependen de que facilitan una más rápida movilización de los lípidos, no tanto por acción sobre el metabolismo, sino sobre su distribución en el organismo. Este es uno de los mecanismos de los que se consideran más importantes para estimar las modificaciones principales que se observan en la distribución de los lípidos en la enfermedad de Cushing.

Otro tipo de efectos muy importante de los corticoides, probablemente relacionado con los mecanismos de acción sobre las proteínas, reside en su influencia sobre el tejido linfoide. Es sabido, y nos consta por experimentos *in vitro*, que los corticoides destruyen linfocitos y eosinófilos. Estadísticamente es posible comprobar, en incubaciones con preparaciones microcristalinas de corticoides, o con soluciones adecuadas, que tal fenómeno se presenta. Este efecto puede tener interés, desde el punto de vista clínico, en alguna de las muchas aplicaciones o efectos de los corticoides y, además, en relación con la movilización de anticuerpos.

Otro tipo de efecto de los corticoides es la acción electrolítica. Esta puede manifestarse en todos los corticoides. Es común dividir a los corticoides en glicocorticoides y mineralocorticoides. Una clasificación que es válida para los mineralocorticoides (la aldosterona es fundamentalmente mineralocorticoide), pero que no es válida para los glicocorticoides, ya que éstos tienen un cierto grado de acción mineralocorticoide. Por ejemplo, el precursor de la aldosterona, la corticosterona, que es uno de los productos que se secretan por el estímulo de la HACT sobre la suprarrenal, puede tener acciones mineralocorticoides; en el mis-

mo caso, aunque en menor proporción, está la propia hidrocortisona, compuesto F.

Básicamente, los tres compuestos que produce la suprarrenal son: hidrocortisona, corticosterona (ambas determinadas por el estímulo de la HACT) y, a partir de la corticosterona, la aldosterona, a través de mecanismos de estímulo no bien conocidos, que parecen relacionarse con factores de tipo posthipofisario, y, muy probablemente, diencefálico, hipotalámico.

La acción de estas sustancias sobre los electrólitos se ejerce, básicamente, sobre la permeabilidad, especialmente la permeabilidad al sodio, y, como consecuencia, al potasio, los iones hidrógenos, los cloruros, etc. Su acción es fundamentalmente retentiva y se ejerce al nivel del túbulo distal de la nefrona.

Estos son los principales efectos fisiológicos generales de los corticoides, y que señalo con el ánimo de promover problemas concretos a través de los cuales podamos ampliar la temática de los efectos fisiológicos.

FARMACOLOGIA Y FARMACODINAMIA

DR. JAVIER ROBLES GIL

DR. PEDRO SERRANO

Dr. Gómez Mont: Uno de los grandes progresos que la medicina y la investigación química han logrado en los últimos años, y de los cuales todos somos testigos es la separación, dentro de la misma molécula de un compuesto natural, de dos o de más de sus actividades.

En lo que se refiere a los corticosteroides, se ha visto cómo un compuesto que inicialmente poseía una gran capacidad para retener el sodio y muy antiinflamatorio, iba siendo modificado en tal forma que las acciones nocivas de retención de sodio, o se aumentarían mucho, como en el caso de la alfa-fluorhidrocortisona, o bien se disminuirían hasta prácticamente desaparecer, o producir una acción contraria, opuesta a la que normalmente presentaba, como en el caso de sustancias de este tipo que son capaces de excretar sodio en vez de retenerlo. Esta ha sido una obra maestra de la investigación química.

Si bien esto constituye el escenario actual del problema de los corticoesteroides en la clínica, conviene saber qué es lo que sucede entre bambalinas.

El doctor Robles Gil, en los últimos seis o siete años, ha sido invitado por una gran cantidad de laboratorios para ensayar y determinar las actividades biológicas y farmacológicas de innumerables compuestos; muchos de ellos no han salido al mercado porque no han sido bastante eficientes; otros, están por salir, y él, mejor que nadie, nos puede presentar un resumen de cuál es el fu-

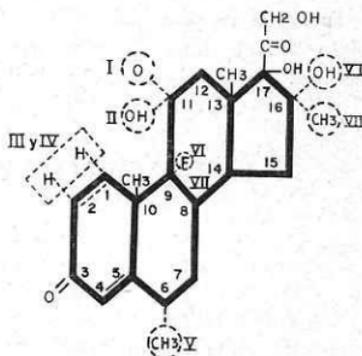
turo que espera a los clínicos en lo que se refiere a la terapéutica corticosteroide.

Dr. Robles Gil: Creo que el estudio de la correlación entre la fórmula química de los esteroides y el efecto farmacológico es sumamente importante. Esta importancia se deriva del hecho de que, a través de ella, van a conocerse el futuro de la terapéutica esteroidea y, además, permite al médico tener un criterio personal sobre la efectividad de cada uno de los esteroides.

Es importante decir que, aunque tienen muchos efectos farmacológicos, y es imposible estudiar todos ellos, a través de la acción antiflogística pueden

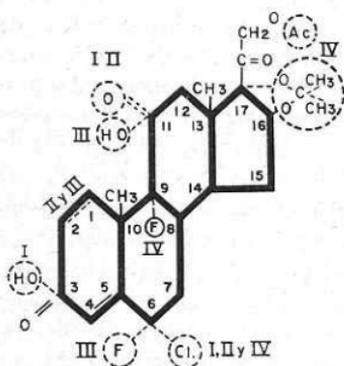
GRAFICA 1

- I. Cortisona: oxígeno en el C. 11.
- II. Hidrocortisona: hidróxilo en el C. 11.
- III. Prednisona: cortisona con doble ligadura entre 1° y 2° C.
- IV. Prednisolona: hidrocortisona con doble ligadura entre 1° y 2° C.
- V. Metilprednisolona: prednisolona con un grupo metilo (CH₃) en el C. 6.
- VI. Triamcinolona: prednisolona con un fluoro en el C. 9 e hidróxilo en el C. 16.
- VII. Dexametasona: prednisolona con un fluoro en el C. 9 y metilo en el C. 16.



FÓRMULA QUÍMICA ESTRUCTURAL DE LAS CORTICOSTEROIDES EN NEGRO Y CON LÍNEA CONTINUA. LOS CAMBIOS DE LOS DIFERENTES COMPUESTOS ESTÁN CON LÍNEA PUNTEADA

GRAFICA 2



ESTUDIO BIOQUÍMICO Y TERAPÉUTICO DE 4 NUEVOS HALO-CORTICOSTEROIDES

- I. Acetato de 6 α cloro cortisona (3 enol éter): 6 enfermos por 1 a 2 meses. **Resultados:** menos activo que la prednisolona.
- II. Acetato de 6 α cloro prednisolona: 6 enfermos por 1 mes. **Resultados:** ligeramente menos activo que la prednisolona.
- III. Acetato de 6 α fluoro prednisolona 4 enfermos por 1 mes. **Resultados:** ligeramente menos activo que la prednisolona.
- IV. Acetato de 6 α cloro, 9 α fluoro 16 y 17 d cetonida de hidrocortisona: 2 enfermos por 1 mes. **Resultados:** ligeramente menos activa que la prednisolona.

conocerse, en general, los otros efectos. Hay casos de esteroides que tienen cierta disociación entre su efecto antiinflamatorio y los demás efectos; sin embargo, es la minoría. Vamos a estudiar, entonces, el efecto antiinflamatorio de los numerosos esteroides. Como base para el estudio de los nuevos esteroides se analizan ligeramente los ya conocidos. En relación a la fórmula, quiero señalar que el primer paso, o sea, la presencia de oxígeno en el undécimo carbono, hizo posible la cortisona.

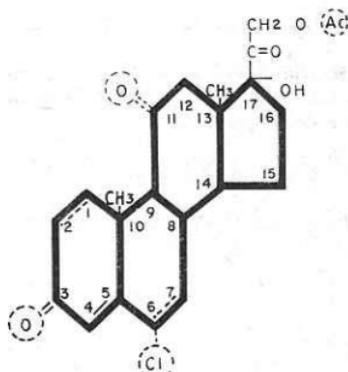
GRAFICA 3

Material: 8 enfermos

Método: Substitución dosis de mantenimiento $\frac{1}{2}$ ó $\frac{1}{3}$ parte de prednisona por 1 mes.

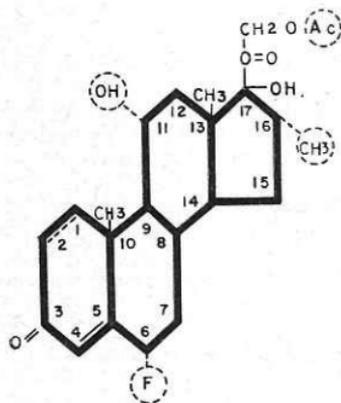
Resultados: 1 a 2 veces más activo que la prednisona. *Efectos indeseables:* vértigo en el 12.5%.

Actividad biológica: 8 %.



ESTUDIO BIOQUÍMICO Y TERAPÉUTICO DEL ACETATO DE 6 α CLORO
6 DEHIDRO-PREDNISONA

GRAFICA 4



ESTUDIO BIOQUÍMICO Y TERAPÉUTICO DEL ACETATO DE 16 α METIL
6 α FLUORO PREDNISONA

Material: 11 enfermos (AR).

Método: Substitución dosis mantenimiento: $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{5}$ parte de prednisona por 4 ó 6 meses.

Resultados: 2 a 4 veces más activa.

Efectos indeseables: discreta cefálea o mareo en el 36.4%.

Actividad biológica: 45 $\frac{1}{4}$ 5.

En la gráfica 1 se observa cómo se ha progresado: después de la cortisona, se pasó a la hidrocortisona, con un oxidrilo en el onceavo; la prednisona, con una doble ligadura entre el primero y segundo carbono; la metilprednisolona, que tiene un metilo en el sexto, y la triamcinolona, que tiene un halógeno en el noveno y un oxidrilo en el decimosexto, hasta llegar a la dexametasona, que

GRAFICA 5

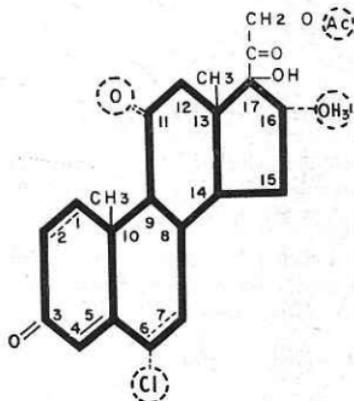
Material: 5 enfermos (AR).

Método: Substitución dosis de mantenimiento: $\frac{1}{2}$ ó $\frac{1}{3}$ parte de prednisolona por 1 mes.

Resultados: 1 a 2 veces más activa.

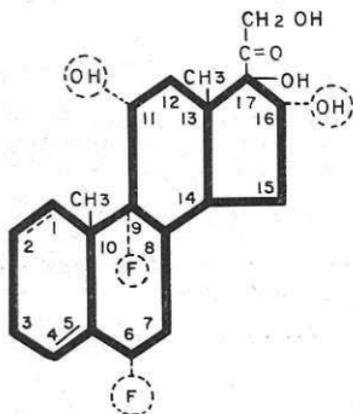
Efectos indeseables: Ligera cefálea o mareos 40%.

Actividad biológica: 32 $\frac{2}{32}$.



ESTUDIO BIOQUÍMICO Y TERAPÉUTICO DEL ACETATO DE 16 α CLORO
6 DEHIDRO PREDNISONA

GRAFICA 6



ESTUDIO BIOQUÍMICO Y TERAPÉUTICO DEL 6 α 9 α DIFLUORO
16 α HIDRO PREDNISOLONA

Material: 8 enfermos (AR).

Método: Substitución, dosis, mantenimiento: $\frac{1}{2}$ a $\frac{1}{3}$ parte de prednisolona durante 1 a 2 meses.

Resultados: 1 a 2? veces más activo.

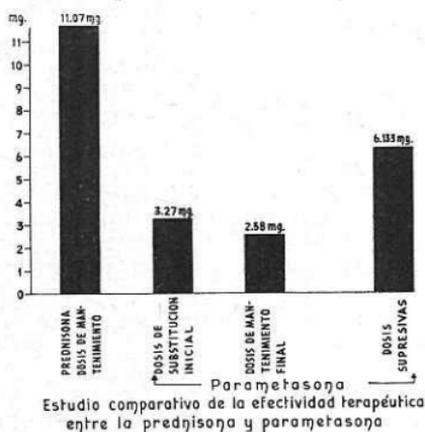
Efectos indeseables: cefálea o mareos 75%.

Actividad biológica: 35 $\frac{2}{35}$.

tiene el mismo fluoro en el noveno carbono y un metilo en el decimosexto. Estos adelantos, o estas combinaciones en la fórmula química, permitieron un aumento del poder antiinflamatorio de los corticosteroides.

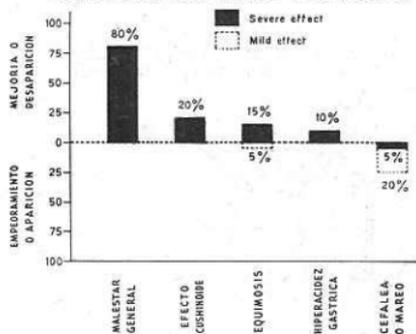
Sin embargo, cada uno de estos esteroides tiene algunos inconvenientes en cuanto a sus efectos secundarios o indeseables. Con ese motivo, se han continuado investigando algunos cambios químicos que permitan un adelanto real y verdadero, en la terapéutica.

La gráfica 2 nos permite analizar cuatro nuevos esteroides que, desgraciadamente, no fueron lo suficientemente activos desde el punto de vista antiinflamatorio. Ninguno de ellos presenta ventajas reales sobre los esteroides ya conocidos, de preferencia sobre la prednisolona.



GRÁFICA 7

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS O INDESEABLES DEL 16- α -METIL-6- α -FLUOR PREDNISOLONA CON LOS DE OTROS ESTEROIDES: PREDNISOLONA, METIL PREDNISOLONA, DEXAMETASONA Y TRIAMCINOLONA.



GRÁFICA 8

En la gráfica 3 aparece la fórmula química del acetato de 6-alfa-cloro-6-dehidroprednisona, primer esteroide que resultó ligeramente más activo que la prednisolona, el cual ha servido de base para los estudios, porque es un esteroide que ha sido analizado con mucho detenimiento, y del cual se conocen sus efectos antiinflamatorios, y los efectos secundarios indeseables. Sin embargo, tiene varios inconvenientes, y por eso mismo no ha sido utilizado en gran escala.

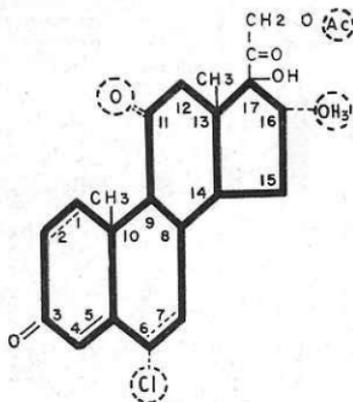
Lo mismo aconteció más o menos con el 16-alfa-metil-6-cloro-6-dehidroprednisona (gráfica 6). Aunque es ligeramente más activo, produce ciertos efectos indeseables, como cefalea y mareos, sin poseer mayores ventajas que la prednisolona. Es posible que en un momento dado nuevos estudios vengan a demostrar que sí es efectivo en algunos otros aspectos.

Lo mismo podemos decir de otros esteroides (véase gráfica 5) que, aunque más activos, tienen ciertos inconvenientes en cuanto a los efectos indeseables.

Por último, vamos a referirnos a un nuevo esteroide que, en mi concepto, tiene grandes ventajas. Se trata del acetato de 16-alfa-metil-6-alfa-fluorprednisolona. En la gráfica 4 se puede ver su fórmula y las modificaciones hechas a la fórmula básica. Este compuesto ha sido estudiado por nosotros en cerca de 50 enfermos, aunque en la gráfica solamente aparecen los resultados de once. Es dos a cuatro veces más activa que la prednisolona y con efectos indeseables muy ligeros, caracterizados por cefalea y mareos transitorios que carecen realmente de importancia.

La importancia de este compuesto reside no solamente en que es dos o tres veces más activo que la prednisolona, sino también que, a largo plazo (llevamos casi un año y medio de usarlo) demostró una tolerancia muy buena, con muy

GRÁFICA 9



ESTUDIO BIOQUÍMICO Y TERAPÉUTICO DEL ACETATO DE 16 α METIL 6 CLORO
6 DEHIDRO PREDNISONA

Material: 5 enfermos (AR).

Método: Substitución dosis de mantenimiento: $\frac{1}{2}$ ó $\frac{1}{3}$ parte de prednisolona por 1 mes.

Resultados: 1 a 2 veces más activa.

Efectos indeseables ligera cefalea o mareos 40%.

Actividad biológica: 32 $\frac{2}{32}$.

pocos efectos indeseables y muy poca inestabilidad en el enfermo. Las dosis de sustitución fueron, en comparación con la prednisolona, de 3.4 para 8.6. En el curso de los meses y de los años esta dosis se pudo bajar hasta 2.8 mg. Se trata de un compuesto bastante activo; la mitad de activo que la dexametasona. A dosis sustitutivas, este compuesto demuestra que, en realidad, se necesitan sólo alrededor de 2 a 4 mg., y 2 mg. de mantenimiento, en comparación con 7 a 12 mg. de prednisolona, obteniéndose sin embargo, un grado mayor de mejoría (gráfica 7).

En el ochenta por ciento de los casos en los cuales se sustituyó la prednisolona por el nuevo compuesto, se vio que desaparecía el malestar general que en ocasiones presentan estos enfermos. Por otra parte, el efecto parecido al síndro-

me de Cushing también se redujo en un 20 por ciento. La aparición de equimosis, que es un fenómeno o un trastorno frecuente con el uso de los esteroides, disminuyó también en un quince por ciento y, quizá, se mantuvo en un cinco por ciento. La hiperacidez gástrica, que aparece en personas con tendencia a la úlcera gastroduodenal, también disminuyó en el 10 por ciento. Solamente un cinco por ciento de enfermos presentaron ligera cefalea con mareo; en un 15 por ciento hubo pequeñas molestias transitorias (gráfica 9).

Como hemos señalado en nuestra exposición, ahora se nos presenta un nuevo compuesto que, probablemente, ofrezca ventajas sobre los ya existentes en el mercado. La ventaja consiste no solamente en que es necesaria una dosis menor que, en última instancia podría no ser una gran ventaja, ya que, con dar más dosis de otro compuesto podría obtenerse el mismo resultado, sino principalmente que ofrece una mejor tolerancia y una evolución más fácil para el enfermo, con menos complicaciones.

INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS CORTICOIDES EN HEMATOLOGIA

DR. JOSÉ BÁEZ VILLASEÑOR

Dr. Gómez Mont: Es evidente que las grandes aplicaciones que tienen los corticosteroides estriban fundamentalmente en la mejoría de los enfermos con artritis reumatoide. Este es un hecho tan notable, que se usa precisamente en este tipo de enfermos para determinar la actividad biológica relativa.

Quizá uno de los campos en que se ha dejado sentir una mayor influencia de los corticosteroides ha sido el de la terapéutica de las enfermedades hematológicas, porque abarca absolutamente todos los campos de los elementos figurados de la sangre, y de padecimientos que, hasta hace pocos años, eran considerados como enfermedades raras, bautizadas con nombres extraños a causa de la morfología celular de la medula ósea o de la sangre. En estos casos, el enfermo casi siempre moría a causa de hemorragia o por inanición. En los actuales servicios de hospital casi ninguno de estos enfermos muere, o bien, si no pueden sobrevivir, al menos se les mantiene durante temporadas de curación o de remisión, prácticamente absoluta, durante períodos cada vez más prolongados.

Por lo tanto, le concedemos gran importancia al aspecto hematológico de la terapéutica con corticosteroides; por ello, queremos pedirle al doctor Báez que nos señale las indicaciones que en hematología tiene este tipo de medicación.

Dr. Báez Villaseñor: La mejor manera de entender la base racional del uso de los corticosteroides en los padecimientos hematológicos es resumiendo cuáles son los efectos genéricos de estas sustancias sobre: la serie eritrocitaria, la leuco-

citaria y la hemostasis, tanto en lo que toca a los fenómenos capilares, como a la coagulación.

En primer lugar, está demostrado, tanto en la clínica como sobre hechos de experimentación, que los corticosteroides son estimulantes de la eritropoyesis, fundamentalmente. También dan lugar a estímulo de la leucopoyesis y de la trombopoyesis, pero es en la eritropoyesis sobre lo que queremos hacer hincapié en primer término.

En segundo lugar, favorecen la absorción del principio antianémico. Se supone, desde luego, que favorecen también la absorción de otras sustancias que intervienen en la hematopoyesis, pero como el papel de ellas en la formación de los elementos figurados de la sangre es de menor categoría, hemos querido citar solamente el principio antianémico.

En tercer lugar, los corticosteroides producen inhibición de los anticuerpos que dan lugar a hemólisis, promueven la formación de neutrófilos y plaquetas; inhiben la actividad del sistema linfático y del reticuloendotelio, y, de hecho, dan lugar a que no se formen linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y células reticuloendoteliales genéricas o macrófagos.

Por último, corrigen, o cuando menos atenúan considerablemente, la fragilidad y la permeabilidad de los endotelios. Si se tienen en cuenta estos hechos fundamentales, es sumamente sencillo resumir cuáles son aquellas entidades hematológicas importantes en las que existe una indicación fundamental para el uso de los corticosteroides.

Hagamos primero una división importante, separando las indicaciones de las contraindicaciones (porque también hay contraindicaciones de los corticosteroides en hematología). Respecto a las indicaciones, hagamos tres grupos. En el primero coloquemos las anemias, y, de ellas, tres tipos fundamentalmente. El primero son las hemolíticas, en las cuales la destrucción de los eritrocitos se debe a fenómenos inmunológicos; serían, pues, anemias hemolíticas adquiridas, sobre todo, aquellas, repito, en las cuales los anticuerpos son la causa de que el eritrocito se destruya.

Es bien sabido que este padecimiento, que por fortuna no es muy frecuente, en otros tiempos tenía una mortalidad que en ciertas estadísticas alcanzaba hasta el 60 por ciento. Los corticosteroides no son sistemáticamente curativos, pero son tan útiles que en la actualidad los casos con terminación fatal de anemia hemolítica adquirida no llegan a 30 por ciento. Es cierto que en determinados enfermos es imposible lograr una remisión suficiente, importante y satisfactoria, exclusivamente a base de esteroides, teniendo que recurrir, en determinado momento, a la esplenectomía. De todas maneras, es indudable que el principal avance terapéutico se debe a los corticosteroides, porque si bien antes de ellos se usaba la esplenectomía, la mortalidad era tan alta como la cifra mencionada.

En segundo lugar, tenemos las llamadas anemias aplásticas. Parecería que en las anemias aplásticas estaría indicado utilizar los corticosteroides debido al estímulo que ejercen sobre la eritropoiesis; así es, pero no es aquí donde se aprecia la mayor utilidad de los corticosteroides en este padecimiento que, anteriormente, tenía una mortalidad superior al 95 por ciento; el hecho es que uno de los mecanismos de muerte que más frecuentemente se observa en las anemias aplásticas es el debido a hemorragias, que obedecen a trombocitopenia. Como mencionaremos, al hablar de púrpuras trombocitopénicas, los corticosteroides dan lugar a una paradoja, que estriba en que, no obstante que las plaquetas no suben considerablemente, y muchas veces ni siquiera en forma apreciable, cesa el sangrado. Ello se debe a que hacen cesar, o cuando menos corrigen suficientemente, la permeabilidad y la fragilidad de los endotelios.

Así, sin haber ascenso importante en las plaquetas, se observa que desaparecen la púrpura, la equimosis, las petequias y, por otra parte, lo que es más importante, una posibilidad de sangrado responsable de la muerte: la hemorragia intracraínea, que se vuelve menos frecuente.

La tercera indicación dentro de este grupo de anemias está constituida por aquéllas en las cuales hay un defecto de absorción importante. Serían pues, los síndromes espruiformes, los llamados síndromes por absorción deficiente. Sin embargo, cuando se trata de esprue tropical, es indudable que no hace falta utilizar corticosteroides, porque los resultados que se obtienen con ácido fólico son tan satisfactorios que no se necesita recurrir a un procedimiento terapéutico adicional. La aplicación se justificaría en la variedad no tropical del esprue, o sea, en la esteatorrea idiopática, que en los niños se llama enfermedad celíaca, sobre todo cuando la supresión del gluten no da lugar a mejoría importante. Es en esos casos cuando el uso de los corticosteroides da lugar a que, de inmediato, se observe, por una parte, la corrección de la anemia y, por otra, la mejoría de las otras manifestaciones de desnutrición. Esto no pone de manifiesto que se favorece la absorción, no sólo de las sustancias hemopoyéticas cuya falta se está traduciendo por anemia, sino de las otras proteínas, etc., que son las que integran el cuadro clínico en este padecimiento.

En un segundo subgrupo colocaríamos los padecimientos en los cuales la alteración más ostensible reside en la serie leucocitaria. En primer lugar, señalaríamos las leucemias, y, de ellas, fundamentalmente, las agudas y las subagudas. En las agudas la acción, sin exagerar, puede calificarse de espectacular. En efecto, en enfermos que anteriormente sufrían fiebre remitente de grandes oscilaciones, la cual no cedía en lo absoluto con la terapéutica antes utilizada que sólo se atenúa un poco con aspirina, pero con muchas molestias, es dable ver cómo cuando se usan corticosteroides frecuentemente, en un plazo menor de 48 horas, desaparece esa fiebre, cesa la diaforesis, se recupera el apetito y el enfermo se

siente mejor. Pero eso no es todo, sino que a través del efecto ya mencionado sobre la permeabilidad y la fragilidad de los capilares, estos enfermos dejan de sangrar. Así pues, en enfermos con leucemia aguda se ve cómo todo el cuadro clínico cambia en una forma muy ostensible, repito, a veces, al segundo día. Este es un avance notable. Por lo demás, la mejoría no es solamente pasajera, sino que los corticosteroides dan lugar a una remisión, es decir, a una etapa de mejoría que en los niños llega del 50 hasta el 70 por ciento de los casos. En los adultos es un poco menor. Nosotros en el Hospital de Nutrición, tal vez por circunstancias que quizá obedezcan a falacias estadísticas, encontramos que en los adultos también es sumamente frecuente obtener una buena remisión con esteroides. Ahora bien, junto con los corticosteroides se administra, en las leucemias agudas, 6-mercaptopurina para los adultos y también para los niños, o bien, anti-fólicos en algunos casos infantiles; en estas circunstancias, la frecuencia con la que se obtiene esta etapa de mejoría es todavía mayor, y, lo que es más de tomarse en cuenta, es que esa llamada remisión va a ser más perdurable.

Hemos mencionado las leucemias agudas y subagudas; veámos ahora qué pasa en las leucemias crónicas. En las leucemias crónicas no hace falta usar corticosteroides porque el cuadro clínico es muy distinto. Son enfermos en los cuales el principio del padecimiento es paulatino; los síntomas no son tan aparatosos como en la forma aguda, y, por lo tanto, no hace falta contar con un medicamento que cambie rápidamente el cuadro clínico; por otra parte, se cuenta con busulfán para la forma mielocítica crónica, y con clorambutil para la linfocítica, que son sumamente eficaces y que hacen innecesario el recurrir a corticosteroides; sin embargo, en las etapas terminales son útiles, porque el cuadro hematológico de las leucemias crónicas se va asimilando hasta identificarse con la leucemia aguda. Aunque los resultados de ninguna manera son comparables a lo que sucede en las leucemias que han sido agudas desde un principio, indudablemente constituyen un medicamento útil para el médico. Esto por lo que toca a las leucemias.

En los linfomas, los corticosteroides son también útiles, pero no puede compararse esta utilidad con la que se obtiene en las leucemias. Como se sabe, la mayor parte de los linfomas tienen un cuadro que, aunque puede tener etapas de gran actividad, en general corresponde a una evolución crónica. En estas condiciones, cuando predominan los síntomas generales, o sea: la fiebre, el enflaquecimiento, la anorexia, la astenia, etc., se usan alquilaminas, que son extraordinariamente útiles; cuando no son los síntomas generales los más manifiestos, sino los que corresponden a la presencia de una masa linfomatosa, a la adenopatía, esplenomegalia, masas abdominales, infiltraciones en diversos órganos y tejidos, entonces se usa principalmente la irradiación. Vemos, pues, que los esteroides no son tan fundamentales como en las leucemias. Esto no quiere decir que no se

utilicen en los linfomas. ¿Cuándo se van a utilizar los esteroides en los linfomas? Primero, se van a usar cuando el estado general es muy malo y se desea que rápidamente haya una mejoría de las condiciones clínicas del enfermo; segundo, se van a utilizar cuando se haya desarrollado un estado refractario para las alquilaminas o para la irradiación. ¿Por qué? Porque en primer lugar no se cuenta con otro recurso, y porque, en segundo, estos corticosteroides dan lugar, en una alta proporción de los casos, a que cese el estado refractario, lo cual permite utilizar nuevamente las alquilaminas o la irradiación, según la indicación de cada caso. Estas ventajas son considerables.

Por último, hay enfermos en los cuales las alquilaminas no provocan una rápida defervescencia; en estos casos, agregando corticosteroides, se va a lograr esa meta que es sumamente importante.

El tercer ejemplo del síndrome proliferativo maligno hematológico es el mieloma múltiple. Es en el mieloma donde quizá sean menos útiles los corticosteroides; sin embargo, también son importantes porque el dolor óseo, que a veces es el síntoma que predomina, es modificado favorablemente por los corticosteroides. Sólo que en este padecimiento la utilización de estas hormonas requiere estar alerta del efecto catabólico, ya mencionado en esta Mesa Redonda, el cual puede, en determinado momento, incrementar la osteoporosis, la descalcificación y, de hecho, hacer más grandes las lesiones osteolíticas, pudiendo provocar contingencias tales como fracturas. De allí que el uso de corticosteroides en el mieloma deba hacerse con prudencia, sabiendo exactamente qué tanto se espera de ellos y qué tantos peligros implican.

Independientemente de estos tres cuadros, en los cuales los cambios leucocitarios obedecen a proliferaciones malignas, hay otros dos en los cuales, en ciertas circunstancias, son útiles los corticosteroides. Estos son: la agranulocitosis y la mononucleosis infecciosa.

En la agranulocitosis, por lo general, si se utiliza la penicilina en dosis suficientes, y en forma adecuada, en tres días ha cambiado todo el cuadro clínico. Es bien sabido que el pronóstico de la agranulocitosis, que en otro tiempo era tan grave, ha cambiado a menos que no se establezca el diagnóstico en forma oportuna. A pesar de ello, hay casos de agranulocitosis en los cuales la disfagia es tan importante, y la astenia tan considerable, que, además de la administración de penicilina, los corticosteroides favorecerán la curación. Aquí tenemos una buena aplicación colateral de estos medicamentos.

Igual sucede en la mononucleosis infecciosa. En esta entidad, los antibióticos son inútiles; de hecho, no hay ningún medicamento eficaz. Es un padecimiento por virus que tiene su evolución y plazo naturales. En esas condiciones, los corticosteroides pueden ser utilizados también por sus efectos indirectos, similares a los que hemos señalado en la agranulocitosis; o sea, en casos de mononucleosis

infecciosa en los cuales la angina es importante, la toxemia es considerable y el enfermo se encuentre muy abatido, las cantidades moderadas de corticosteroides resultarán sumamente útiles. Es una aplicación que recuerda a la que se hace en la hepatitis por virus.

El tercer subgrupo sería el de aquellos padecimientos hematológicos en los cuales el mecanismo fundamental estriba en cambios de la hemostasis, o sea, en los que existe hemorragia. Serían tres: la púrpura trombocitopénica idiopática, la trombocitopénica trombótica y las anafilactoides. En la púrpura trombocitopénica idiopática es importante recordar que los esteroides deben ensayarse por lo menos durante un mes. ¿Por qué? Porque hay casos de púrpura trombocitopénica idiopática que tienen una evolución promedio de cuatro meses. Ahora bien, si al cabo de un mes los resultados no son suficientemente satisfactorios, hay indicación formal para la esplenectomía, la cual, en otros tiempos, daba lugar a mejorías en una proporción importante, pero no en el total de los casos; es precisamente para los enfermos en los cuales después de la esplenectomía quedan hemorragias, cuando los esteroides siguen siendo útiles, indudablemente.

La púrpura trombocitopénica trombótica es una colagenosis. En estas condiciones, el uso de los corticosteroides es similar al que se hace en el lupus eritematoso diseminado y en la periarteritis nodosa. Es un padecimiento grave; sin embargo, ya se conocen casos en los cuales no se ha registrado muerte y, en ellos, es indudable que el uso de los corticosteroides ha sido el agente más efectivo.

En las púrpuras anafilactoides el uso de los corticosteroides no puede ser indiscriminado, porque este padecimiento puede seguir una evolución muy variable. Cuando adopta una forma sumamente benigna, en la cual hay unas cuantas patequias y equimosis, un ligero prurito, leve malestar general, etc., no es aconsejable el uso de corticosteroides, sino que simplemente se vigilará la evolución, administrando, quizá, antihistamínicos. Hay otros casos más en los cuales esa sintomatología es más aparatosa, o bien, en los cuales se agrega hemorragia intestinal, o derrames articulares (no son derrames sanguíneos, sino derrames simples articulares); allí sí el uso de corticosteroides es muy importante, e, indudablemente, da lugar a que todo el cuadro clínico mejore rápidamente. Además, parecería como si en estos casos disminuyera la posibilidad, no frecuente, pero sí importante, de que se agregue un cuadro de insuficiencia renal. Es obvio que en un caso de púrpura anafilactoide, con sintomatología importante, los corticosteroides son un medicamento útil.

INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS CORTICOIDES SUPRARRENALES EN ALERGOLOGIA

Dr. CARLOS CANSECO

Dr. Gómez Mont: Deseo pedir al doctor Canseco que nos haga un resumen de las aplicaciones de los corticosteroides en la alergia.

Dr. Canseco: Antes de hablar sobre el manejo de los enfermos alérgicos con corticosteroides, quisiera recordar a ustedes que previamente al uso de corticosteroides debemos tener un diagnóstico preciso del caso que estamos estudiando. Esta recomendación, que en otras ramas de la medicina puede ser innecesaria, debe recalarse en cuanto se refiere a la especialidad de la alergia.

El médico general ha encontrado en los corticoides un apoyo social, digamos, que le permite salir de sus enfermos con cierto decoro, y por ello deja de hacer medicina, concretándose a la prescripción rutinaria de corticoides.

Cualquiera de los corticoides que se han mencionado en esta Mesa Redonda pueden ser útiles en los enfermos alérgicos, recordando siempre que para lograr un efecto terapéutico debe buscarse necesariamente la producción de cierto grado de hipercorticismio; esto quiere decir que debemos usar los corticoides a dosis suficientes para obtener esta respuesta, no de tipo fisiológico, sino farmacológico.

Entre los cuadros alérgicos agudos donde podría tener importancia el empleo de corticoides está el mal asmático. Cuando un enfermo deja de responder a la terapéutica habitual con la que se resolvía su ataque de asma, pueden estar indicados los corticoides con la seguridad de que vendrán a resolver el problema del enfermo temporalmente; pero no hay que perder de vista las posibilidades de tratamiento específico que requiere cada uno de estos enfermos.

En el choque anafiláctico no creo que los corticoides deban ser empleados de inmediato. El choque anafiláctico en el hombre, producido por drogas como la penicilina, mata a los enfermos por asfixia, por espasmo bronquiolar, pero no por intoxicación. Por lo tanto, constituye un cuadro de gran urgencia, en el que se requiere abrir los bronquios y hacer entrar el aire para resolver el problema inmediato del enfermo. En este caso, no son los corticoides la solución ideal, sino la adrenalina, a dosis que, para ser adecuadas, son tan grandes que a veces da miedo pensar en ellas, pero que hay que usarlas. Una vez que el enfermo ha dejado de estar en peligro de morir, puede seguirse la terapéutica con corticoides del tipo que pueda manejarse con mayor facilidad.

En las dermatitis alérgicas medicamentosas, cuando está afectado el 70 u 80 por ciento de la superficie cutánea, los corticoides han venido a resolver el problema de estos enfermos. La terapéutica local no da resultado en este tipo de padecimientos; entonces los corticoides pueden tener una indicación precisa.

En la dermatitis de contacto que también es una urgencia que a veces se presenta con frecuencia pueden ser usados con éxito los corticoides.

En la dermatitis alérgica infantil, problema que se presenta a menudo en la consulta del médico general, el empleo de corticoides por vía tópica ha venido a enmascarar el diagnóstico de estos enfermos, y dar a los padres una tranquilidad innecesaria sobre el pronóstico y el curso de esta enfermedad.

En las rinopatías alérgicas obstructivas crónicas, en donde hay degeneración de la mucosa nasal, con formación o degeneración polipoide, puede ser que los corticoides tengan alguna indicación. He visto a los otorrinolaringólogos usarlos tópicamente por inyección submucosa, con buen éxito; sin embargo, me parece que una de las indicaciones que podría tener el uso de corticoides en este grupo de enfermos sería eliminar en ellos el empleo de vasoconstrictores locales. Si logramos desviar su atención del uso de gotas nasales, posiblemente podamos resolver el problema de estos enfermos.

En los cuadros crónicos, en particular el asma bronquial crónica, los corticoides han venido a resolver el manejo de estos enfermos, que son generalmente aquellos en que nuestro diagnóstico no ha sido preciso, o se ha hecho demasiado tarde; es sólo una terapéutica paliativa.

En las neurodermatitis, que se presentan en adultos que han sido anteriormente casos de alergia dermatológica infantil, puede ser que los corticoides también sean útiles, tanto en aplicación tópica como por vía oral. En la rinopatía alérgica crónica, ya mencionada anteriormente, también podrían ser de utilidad.

Recordar, una vez más, que la especialidad de la alergia requiere del ejercicio de un médico; un diagnóstico preciso nosológico o etiológico, cuando se pueda obtener, y una terapéutica específica indicada, y que, cuando tengamos que recurrir a la terapéutica sintomática, uno de tantos elementos de los que disponemos son los corticoides.

INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES EN LA FIEBRE REUMÁTICA

Dr. FELIPE MENDOZA

Dr. Gómez Mont: El siguiente problema es el de la fiebre reumática. Se le ha dado individualidad por una razón muy sencilla: porque es un problema epidemiológico muy importante en México, y porque ha sido uno de los campos en los que más se ha discutido si deben usarse o no estos compuestos. La opinión del doctor Mendoza, a este respecto, será muy interesante.

Dr. Mendoza: Todavía no hay acuerdo, entre quienes conocen a fondo el problema, para poder asentar categóricamente cuál es la solución de él. Es indudable que los esteroides antiflogísticos tienen, en la fiebre reumática, como en otra serie de cuadros de la patología humana con algún elemento inflamatorio, una acción antiflogística efectiva, pero no tienen ninguna acción específica sobre el proceso intrínseco de la fiebre reumática. Debemos, en consecuencia, advertir que en los enfermos, aquello que corresponde al proceso inflamatorio inespecífico, a las manifestaciones clínicas generales, la fiebre, la palidez, la diaforesis, la astenia, inclusive la poliartritis, mejoran a veces espectacularmente. Se advierte también en ellos que las manifestaciones, digamos humorales, o los datos de laboratorio, si queremos llamarlos así, correspondientes también a lo inespecífico de la enfermedad, se modifican favorablemente: que la sedimentación globular se normaliza, desaparece la proteína C reactiva, la anemia se corrige, etc., pero nada de ello corresponde a lo específico de la fiebre reumática.

Quando observamos de cerca las complicaciones viscerales de la enfermedad, sean encefálicas, pulmonares o cardíacas, el efecto ya no es tan claro. En lo que se refiere a la localización encefálica, concretamente a la corea de Sydenham, no hay absolutamente ningún acuerdo entre los autores en relación con este punto, y quienes hemos manejado algún grupo importante de coreicos no tenemos manera de tomar partido para decidir si son o no efectivos. En lo personal no tengo un dato concreto que proporcionar. En efecto, la corea, como otras manifestaciones de fiebre reumática, es de evolución tan caprichosa que a veces uno de estos enfermos, luego de recibir esteroides, no manifiesta mejoría alguna; otros, apenas iniciada la cura esteroidea, se mejoran; lo cual, a menudo, sucede cuando a los coreicos se les trata con cualquier otro de los recursos tradicionales.

En la neumonitis reumática los esteroides sí son de gran ayuda, porque el problema inflamatorio tiene trascendencia vital para el enfermo, no sólo por el trastorno de la hematosis, sino por la sobrecarga que significa para el corazón, generalmente con inflamación. En este caso, creo que los esteroides tienen una indicación clara y un valor indiscutible.

En lo que se refiere al rasgo fundamental de la fiebre reumática, a la cardióptia misma, los corticosteroides actúan sobre la pericarditis, y ésta se resuelve más rápidamente; sin embargo, debe recordarse que esta complicación de la fiebre reumática puede dominarse con cualquier otro tratamiento adecuado.

Respecto a la miocarditis, la insuficiencia cardíaca tiene una evolución completamente impredecible. Hay un grupo de enfermos con insuficiencia cardíaca por miocarditis reumática en quienes los esteroides hacen regresar la insuficiencia cardíaca; otros, en los que la insuficiencia cardíaca sigue su curso sin modificación, y otros que empeoran francamente. La proporción es más o menos la misma en cada grupo. Si juzgamos el efecto de los esteroides sobre el miocardio basán-

donos en el tamaño de la imagen radiológica del corazón una vez pasado el brote reumático, tampoco podemos concluir nada. Enfermos sin esteroides tienen regresiones impresionantes de la masa cardíaca, igual que algunos con esteroides. Como punto fundamental de juicio acerca de la utilidad real de los esteroides en la fiebre reumática podría tomarse el daño residual endocárdico. Bajo esta base: ¿qué tanto protegen los esteroides contra las alteraciones valvulares cicatrizales? Los mejores estudios que existen al respecto, los únicos con grupos testigos importantes, son: el internacional que emprendieron Estados Unidos, Inglaterra y Canadá durante cinco años, y otro estudio conjunto de varios hospitales norteamericanos. Ambos están de acuerdo en la imposibilidad de esclarecer si los esteroides realmente protegieron el corazón de los reumáticos que los recibieron, ya que afirman haber hallado en los dos grupos, el tratado con esteroides y el otro sin esteroides, las mismas lesiones residuales al terminar el brote reumático, y al cabo de un año de observación. Creo que esos estudios deben ser respetados, y que no hay ningún otro comparable en la magnitud de casos, en el cuidado con que fueron seguidos, y en el conocimiento del problema que tuvieron los autores encargados de ellos. Sin embargo, algunas otras autoridades en el tema de fiebre reumática, siguen sosteniendo que, cuando existe la oportunidad de manejar enfermos con fiebre reumática en las primeras semanas, si se administran dosis adecuadas, en el conjunto de los casos se observa una gran protección de los esteroides sobre el daño residual endocárdico.

Esta opinión de algunos autores es la que hace que, hasta la fecha, todavía se mantenga cierta duda en relación con la acción protectora del daño residual que, en la fiebre reumática, puedan tener los esteroides. Ante esta situación tan poco definida, y tomando en cuenta los inconvenientes, acerca de los cuales nos hablará en detalle otro de los integrantes de la Mesa, tan grandes y tan conocidos de todos, y si además, tomamos en cuenta que las dosis que usamos en la fiebre reumática son absolutamente empíricas, e incluso la duración del tratamiento es empírico, vemos que los esteroides están muy lejos de ser un arma fundamental, en la actualidad, para resolver el problema de la fiebre reumática, pero que, sin embargo, constituyen un adelanto en relación con la aspirina, si han de compararse en cuanto al conjunto de la evolución clínica del enfermo, en los datos subjetivos. El enfermo va a sufrir el brote de fiebre reumática con la misma duración si se le dan o no esteroides, pero, con ellos, va a estar más contento, de mejor aspecto, sin fiebre, sin molestias, y, si eso es lo que buscamos, entonces hallaremos que están indicados los esteroides, pero no llamarse a engaño pensando que con usar un esteroide X, o el nuevo que se pregone, a dosis cada vez más altas y por más largo tiempo, estamos realmente protegiendo el corazón de nuestros enfermos contra el daño residual en casos de fiebre reumática.

CONTRAINDICACIONES Y PELIGROS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

DR. JUAN JOSÉ PAULLADA

Dr. Gómez Mont: El doctor Paullada nos hablará acerca de las contraindicaciones y peligros de esta clase de terapéutica. Quisiera pedirle que, además, incluyera en una forma muy resumida las indicaciones que tiene el uso de estos productos en endocrinología, que también es otro campo muy extenso y que, desgraciadamente, no hemos tocado hasta el momento.

Dr. Paullada: Realmente las complicaciones que trae la terapéutica por esteroides se coligen de las alteraciones metabólicas que provoca cada uno de ellos. He sintetizado los puntos principales que el clínico debe tener en cuenta cuando tiene a un enfermo bajo este tratamiento, y otro de los ponentes ha hablado ya de algunas de las complicaciones que puede traer aparejadas esta terapéutica.

En un principio, cuando se usó primero la cortisona, o hidrocortisona, la primera complicación era la retención de líquidos, es decir, el edema. Naturalmente, esto se solucionó con reducir la cantidad de sal en la dieta del enfermo, es decir, suministrando dietas hiponatrémicas con medio gramo de sal en las 24 horas.

El segundo aspecto desfavorable es la absorción exagerada de grasa, lo que origina en los enfermos un aspecto semejante a la enfermedad de Cushing, es decir, cara de luna. En la práctica diaria he tenido varios problemas en este aspecto con las nuevas hormonas sintéticas; he tenido enfermos que, en dos meses, han aumentado 20 kilos de peso.

Otra de las complicaciones es la alcalosis hipoclorémica con la concomitante hipopotasemia, es decir, con el cortejo sintomático formado por parálisis flácidas, alteraciones electrocardiográficas con desniveles del segmento S-T y ondas T negativas.

Otro inconveniente es el balance negativo de nitrógeno, unido, seguramente, a la llamada gluconeogénesis, es decir, la transformación de proteínas a carbohidratos. Estos inconvenientes no se han llegado a solucionar. El problema, a nuestro juicio, es más ostensible con las nuevas drogas, del tipo de la dexametasona. Hemos tenido, realmente, en este aspecto, en la clínica, muchos problemas; el enfermo se queja de una intensa sensación de lasitud, la cual traduce, simplemente, la pérdida de nitrógeno; este dato lo hemos llegado a comprobar haciendo estudios de balance; lo cierto es que hemos usado dosis muy grandes de dexametasona, dosis comparables a un gramo de cortisona o hidrocortisona; con ellas, es realmente abrumadora la cantidad de nitrógeno que el enfermo emite por la orina.

En quinto lugar tenemos la osteoporosis. Este cuadro se halla ligado también con el catabolismo nitrogenado. La osteoporosis se presenta más comúnmente en las enfermas menopáusicas y en aquellos pacientes que están inmóviles, como en el caso de la artritis reumatoide.

Las estrías cutáneas, debidas, probablemente, a un catabolismo del tejido conectivo, junto con la redondez de la cara, van dando al paciente, como dije al principio, un aspecto de enfermedad de Cushing.

Otra de las alteraciones que se presentan son los fenómenos tromboembólicos, del tipo de la flebotrombosis. También hemos observado estas complicaciones; en un enfermo que estaba recibiendo una gran cantidad de corticotropina recordamos haber observado una embolia pulmonar, probablemente por un aumento en la viscosidad sanguínea. Las alteraciones trombóticas pueden aparecer en las venas y llegar hasta el pulmón.

En la glucosuria estos esteroides actúan disminuyendo la reabsorción tubular de la glucosa en el riñón, es decir, actúan como compuestos antiinsulínicos, favoreciendo la secreción de insulina debido a que están produciendo carbohidratos a partir de proteínas; probablemente este fenómeno se presenta en enfermos tarados, obesos, que tienen antecedentes familiares de diabetes, y que pueden desarrollar una diabetes clínica permanente.

El doctor Robles Gil ya ha mencionado que durante la terapéutica con esteroides hay enfermos que presentan equimosis. Esto me llamó la atención puesto que los hematólogos usan los esteroides en las púrpuras y estos compuestos, a la vez, son capaces de producir alteraciones purpúricas. Vi este trabajo descrito por el doctor Denco, en el año de 1957. El doctor Denco dice que probablemente se debe a la destrucción parcial de la capa muscular y del tejido elástico de los pequeños vasos.

Otra acción de los esteroides es el aumento de la acidez gástrica, es decir, el aumento de la uropepsina. Esto, naturalmente, trae aparejado, en lo que se refiere a enfermos que tienen una úlcera asintomática, que esa úlcera renazca, o bien, que una úlcera clínicamente manifiesta vaya a intensificar su sintomatología e, inclusive, a sangrar. Por esto, la administración de esteroides está contraindicada en todo padecimiento gastrointestinal.

Es un hecho que en la clínica pueden verse enfermos bajo tratamiento con esteroides que empiezan por una sensación de bienestar; esta sensación puede seguir evolucionando hasta la psicosis completa.

Otra de las complicaciones son el acné, el hirsutismo y, a veces, la amenorrea. El acné no sabemos a qué obedezca, pero probablemente se deba a que la cortisona y la hidrocortisona se transforman en un 17-cetosteroide, es decir, a una hormona andrógena que, probablemente favorezca la presencia del acné, que es una de sus características. Lo mismo sucede con el hirsutismo, que es un fre-

cuente problema clínico. Hay enfermas que llegan a la consulta con hiperplasia funcional de la suprarrenal, en cuyo cuadro clínico una de las características es la presencia de vello y de amenorrea. El médico se ve obligado a prescribir esteroides, por ejemplo, triamcinolona o dexametasona, con objeto de frenar la pituitaria, y lograr una hipotrofia secundaria a la administración. Si bien la paciente desea librarse del hirsutismo, tendrá que tomar hormonas que, a su vez, favorezcan la presencia de vello. Por lo tanto, si bien se logra normalizar la función ovárica, el hirsutismo persiste y, a veces, hasta se exagera por la administración de estas drogas.

Otro efecto desfavorable es el aumento de la virulencia en las infecciones de gérmenes que no son virulentos. Al administrar el esteroide, si no se usa en la pantalla un antibiótico, el germen que no lo es, puede adquirir virulencia y provocar cuadros infecciosos graves.

Por último, nos referiremos al llamado cuadro de suspensión de esteroides. Partimos del hecho de que un enfermo que ha recibido esteroides durante mucho tiempo presenta hipotrofia suprarrenal. Si este sujeto va a ser sometido a un stress quirúrgico, tendrá graves problemas durante la intervención. Por lo general, son enfermos que presentarán colapsos, causados por la hipofunción suprarrenal, al grado de que algunos autores afirman que los sujetos que hayan recibido terapéutica hormonal de este tipo, no deben ser sometidos a ninguna intervención quirúrgica, o a cualquier otro tipo de stress importante antes de un período de descanso de seis meses, excepto, que se le administre terapéutica sustitutiva durante el stress.

Dr. Gómez Mont: Quisiera conocer su opinión respecto al uso de esteroides en endocrinología, particularmente en la insuficiencia suprarrenal y la adrenalectomía bilateral.

Dr. Paullada: En la actualidad, el uso de esteroides en la insuficiencia suprarrenal resulta muy conveniente para el manejo del enfermo. Contamos con que la cortisona o la hidrocortisona pueden administrarse por vía oral. En nuestra experiencia, las dosis que usamos en la insuficiencia suprarrenal varían de 12.5 a 50 mg. El doctor Thorn, cuando se inició el uso de la cortisona, calculó que un sujeto, que realizaba una actividad normal en su trabajo durante las 24 horas del día, requería alrededor de unos 12.5 mg. diarios. Naturalmente, esto queda sujeto al grado de insuficiencia suprarrenal; repetimos, la dosis que usamos nosotros es 12.5 a 50 mg. Hay enfermos que requieren del uso de mineralocorticoides, es decir, de desoxicorticosterona. En la actualidad, contamos con un compuesto, una sal de desoxicorticosterona, el trimetilacetato de desoxicorticosterona, que nos ha dado muy buenos resultados. Su mayor ventaja estriba en que la aplicación puede hacerse mensualmente; nosotros lo dosificamos bajo esta base, es decir, por cada miligramo de desoxicorticosterona que requiera el

sujeto diariamente, suministramos 25 mg. de trimetilacetato de desoxicorticosterona, una vez por mes. En esta forma el enfermo sólo tiene que tomar dos pastillas de cortisona en las 24 horas del día, y recibir dos inyecciones al mes.

En lo que se refiere a la práctica de adrenalectomías, contamos con una experiencia muy amplia en el Hospital General, especialmente en cánceres mamarios y cervicouterinos. Tenemos un programa ya establecido y, afortunadamente, en el Hospital General la adrenalectomía ya es para nosotros una técnica de rutina. Administramos al enfermo, 48 horas antes de la adrenalectomía, 200 mg. de cortisona por vía intramuscular. El día de la intervención aplicamos 300 mg. de cortisona o hidrocortisona por vía intramuscular y luego vamos reduciendo la dosis paulatinamente, a razón de 50 mg. diariamente. Actualmente preferimos administrar desoxicorticosterona, porque en un principio, basándonos en la opinión de otros autores, que afirmaban que la cortisona era capaz de absorber el sodio muy bien, tuvimos problemas al presentarse síndromes de depleción de sal. Por ello nosotros aplicamos, indefectiblemente, el día de la intervención, 10 mg. de desoxicorticosterona, y la vamos disminuyendo igualmente en forma paulatina. Asimismo, suministramos ese mismo día, junto con la desoxicorticosterona, 16 g. de sal, con objeto de que el enfermo no pierda su reserva salina.

COMENTARIOS DE LA MESA DE DISCUSION COORDINADA

COMENTARIO DEL DOCTOR JAVIER ROBLES GIL

Dr. Gómez Mont: Escuchemos el comentario del doctor Robles Gil sobre su conducta clínica en la fiebre reumática. Ojalá surgiera un criterio unificado en esta Mesa, que cuenta con la experiencia del doctor Felipe Mendoza y la del doctor Robles Gil.

Dr. Robles Gil: Aunque básicamente estoy de acuerdo con lo expuesto por el doctor Mendoza acerca del tratamiento de la fiebre reumática por esteroides, quisiera añadir algunos datos y mencionar pequeñas divergencias.

Es cierto que las conclusiones del Comité que estudió este asunto, en el cual participaron Estados Unidos, Canadá e Inglaterra, fueron muy categóricas en el sentido de que el ácido acetilsalicílico o el salicilato eran igualmente efectivos que los esteroides. En realidad, hay un detalle muy importante, y es que las personas que participaron, gente muy destacada, muy competente, hicieron la experimentación en condiciones sumamente desfavorables, en lo cual ellos mismos

están de acuerdo, y la mayoría de las opiniones concuerdan con que las dosis que se utilizaron fueron estándar, pequeñas y por tiempo muy corto. Así es que este tratamiento adoleció de un error básico.

Es más, muchos de los miembros que participaron en ese estudio, en la actualidad han cambiado totalmente de opinión. El doctor Macel, encabezó un pequeño grupo de estos mismos investigadores que, desde un principio, se opuso al dictamen final del Comité, publicando muchos trabajos, muy bien llevados, en los que demuestran la diferencia absoluta que hay en los resultados con salicilatos y esteroides.

El doctor Dorfman, que en un principio era, indudablemente, partidario de la opinión del Comité, en la actualidad ha presentado trabajos completamente demostrativos de que la diferencia es muy apreciable.

Se ha dicho que, clínicamente, no es fácil determinar la diferencia entre la efectividad de los esteroides y el salicilato; yo estoy totalmente de acuerdo con ello, ya que la fiebre reumática es una enfermedad de una evolución muy difícil de predecir y muy caprichosa. Sin embargo, en estudios de control, he podido encontrar una diferencia apreciable en cuanto a la desaparición o disminución de lesiones endocárdicas.

El doctor Dorfman, en el Congreso de Chicago, presentó un estudio control en el cual el 50 por ciento dentro de un grupo tratado con salicilato desarrollaba lesiones endocárdicas valvulares. En el grupo tratado con esteroides, solamente el 20 por ciento tenía ese tipo de complicaciones. Esto demuestra que sí hay una diferencia apreciable.

Desde el punto de vista histopatológico se ha demostrado también la efectividad de los esteroides, aunque no en una forma evidente; en estudios de biopsias y en el exámen de orejuelas, provenientes de enfermos comisurotomizados, se ha visto que la proporción de nódulos de Aschoff es más reducida en enfermos tratados previamente con esteroides que en los no tratados.

El doctor Costero ha encontrado datos semejantes en estudios *postmortem*, de casos sumamente graves, en los cuales se utilizaron los esteroides. Claro que existe otro tipo de lesiones y cambios notables en el tejido conjuntivo que pudieran hacer pensar, aparentemente, que tienen efectos nocivos. Sin embargo, no hay que olvidar que estos enfermos eran muy graves, y en los cuales se alargó la vida gracias al uso de los esteroides.

Hay otra razón para pensar que los esteroides sí pueden tener un efecto importante sobre las lesiones viscerales de la fiebre reumática. La fiebre reumática forma parte de un grupo de enfermedades llamado central del tejido conjuntivo, en las cuales interviene un proceso inmunoalérgico, o de autosensibilización, muy especial, que no es el mismo de otras enfermedades del tejido conjuntivo, aunque sí muy parecido. En todas las otras enfermedades del tejido

conjuntivo se ha demostrado de manera evidente que las lesiones viscerales mejoran notablemente con el uso de esteroides; me refiero al lupus, principalmente, a la esclerodermia y a la artritis reumatoide. El doctor Polak, ha demostrado, mediante biopsias del riñón, que las lesiones de lupus mejoran con el uso de los esteroides. Clínicamente, es bien sabido, como los enfermos de lupus, que antiguamente morían hasta en un 90 ó 95 por ciento, a causa de lesiones viscerales, ahora mueren solamente en un 20 ó 30 por ciento, permitiéndoles la vida y la protección de la víscera atacada en el otro por ciento. Así, pues, se sabe que en otras enfermedades, muy semejantes a la fiebre reumática, los esteroides son sumamente efectivos para la protección de las vísceras. Esto no quiere decir que tengan un efecto específico, que sean curativos, pero sí que tienen un efecto de protección, una acción terapéutica muy favorecedora. Considero que en casos especiales de fiebre reumática, donde existe un cuadro clínico muy grave, y en los que se empieza el tratamiento en las primeras semanas de la enfermedad, cuando las lesiones cardíacas no están muy avanzadas, por medio de dosis elevadas, por tiempo suficiente, se logra una evolución bastante favorable, en comparación con la que se obtenía por medio de otros fármacos. Por lo tanto, se puede concluir afirmando la utilidad de los esteroides en estos casos.

COMENTARIO DEL DOCTOR FELIPE MENDOZA

Dr. Gómez Mont: Doctor Mendoza ¿quiere decir algo?

Dr. Mendoza: No creo que haya lugar en esta ocasión para entablar una discusión con el doctor Robles Gil. Sólo querría precisar algunos puntos.

El argumento de que el trabajo de la Comisión Cooperativa no tiene validez, debido a la circunstancia de que no se usaron las dosis suficientes, ni el tiempo adecuado, creo que no puede sostenerse cabalmente, puesto que la mayor parte de los que intervinieron en este trabajo, acaban de publicar, en enero de 1961, otra investigación con dosis más altas y con duración de 15 semanas. Por otra parte, el argumento de que no se usaron los esteroides oportunamente no coincide con el hecho de que en tal investigación hubo una serie de casos dentro de las primeras semanas de evolución. Sabemos que el daño endocárdico se hace, fundamentalmente, en las dos primeras semanas, y en los dos trabajos, el primero de la Comisión, y al que aludía yo, de enero de 1961, hay un buen número de casos con tratamiento iniciado en las dos primeras semanas.

Por otra parte, creo muy arriesgado poder afirmar que los enfermos podrán curarse "si reciben tratamiento con esteroides en las dos primeras semanas", ya que en esos casos es muy difícil estar seguros de que se trataba de casos de fiebre reumática. Sabemos muy bien lo difícil que es diagnosticar la fiebre reumática en la primera semana, ya que una infección estreptocócica puede simular, en los

días que siguen, una fiebre reumática; conocemos, también, que hay muchos grupos de poliartritis que no son fiebre reumática. Entonces, quisiera saber cómo se puede precisar el diagnóstico de fiebre reumática en esas dos primeras semanas clave.

Por otra parte, desde el punto de vista histopatológico, el doctor Robles Gil sabe muy bien lo difícil que es valorar la importancia del nódulo de Aschoff en la fiebre reumática. No lo podemos tomar como argumento, puesto que no hay nadie que pueda decirnos el significado del nódulo de Aschoff.

Creo que, por otro lado, una serie de trabajos publicados tienen base cardiológica y están hechos por personas que no son cardiólogos. El punto central del debate es si realmente la protección se hace sobre el corazón, y a este respecto sorprende mucho ver bastantes trabajos publicados por quienes juzgan, por ejemplo, de datos de auscultación muy equivocadamente.

COMENTARIO DEL DOCTOR JOSÉ BÁEZ VILLASEÑOR

Dr. Gómez Mont: Escucharemos las respuestas del doctor Gómez Báez Villaseñor a las preguntas que se le han hecho sobre el papel de los corticosteroides en hematología.

Dr. Báez Villaseñor: Una de las preguntas nos hace ver que, por la brevedad del tiempo, quedó sin cubrir en nuestra exposición lo referente a las contraindicaciones de los esteroides en hematología.

La contraindicación indudable, sobre la cual no hay duda, reside en las policitemias. En la policitemia vera, hay, por una parte, gran aumento del volumen sanguíneo plasmático y también del celular. En esas condiciones, y sabiendo además que no es raro que haya deficiencia en la circulación coronaria, los corticosteroides pueden producir una catástrofe. Entre las otras policitemias secundarias, la más importante es la que se debe a cardiopatía pulmonar; en ella el aumento del volumen plasmático no es tan importante, pero también existe, ya que siendo policitemia hay aumento del volumen sanguíneo celular. En estas condiciones no hay indicación alguna para administrarlos. En síntesis, las policitemias constituyen la contraindicación formal para los corticosteroides en hematología.

En lo personal creo que hay otra contraindicación constituida por la anemia macrocítica en el embarazo, y, para ser más generales, por cualquier anemia del embarazo. ¿Por qué? Por la misma razón ya expuesta: el volumen sanguíneo plasmático aumenta hasta un 30 por ciento en el embarazo; si se dan corticosteroides, provocaremos inmediatamente manifestaciones de intolerancia y, además, complicaciones claramente peligrosas. Sin embargo, esta no es una contraindicación tan formal, tan absoluta, como la primera.

Otra pregunta se refiere al uso de corticosteroides en la hemofilia. La contestación no puede ser única, ni demasiado simple. Por lo que toca a las hemorragias, éstas no son influidas por los corticosteroides. En la hemofilia hay, congénitamente, falta de uno de los factores más importantes de la coagulación. Aunque se supone que en términos generales la coagulación es favorecida por los corticosteroides no son capaces de provocar ninguna manifestación favorable. Sin embargo, creemos nosotros que en determinadas circunstancias pueden ser útiles los corticosteroides, no en la hemofilia en general, sino en una de sus complicaciones, en la hemartrosis.

En algunos casos el uso de corticosteroides, quizá el uso de varidasa o de paraenzima es posible que den lugar a que la anquilosis tarde más tiempo en establecerse, que no sea una anquilosis absoluta. Fuera de eso, no veo que haya ninguna utilidad al usar estos medicamentos en la hemofilia.

La tercera pregunta dice: "¿Son útiles los corticosteroides en las epistaxis de repetición en personas de edad avanzada?"

No sé exactamente cuál es el espíritu de esta pregunta. Por una parte habla de epistaxis de repetición, y esto recordaría el cuadro relativamente conocido de epistaxis familiar. Allí no tendrían ninguna indicación los corticosteroides. Pero las epistaxis familiares no se presentan en edades evanzadas, sino desde edades tempranas. En esas condiciones, declaro no poderla contestar e, inclusive, no creo que sea fácil hacerlo. Es posible que en ciertos casos las epistaxis de repetición, en personas de edad avanzada, se deban a hipertensión, y, en esas condiciones, no sólo no habría ninguna indicación para el uso de corticosteroides, sino que su administración sería más bien nociva.

La última pregunta nos pide datos sobre las dosis de corticosteroides en la leucemia aguda y en la púrpura trombocitopénica idiopática y anafilactoide.

Al respecto, sin entrar en detalles, sólo diré que existen muchas opiniones, y al respecto, hay autores franceses que siguen sosteniendo que si en los padecimientos hematológicos se usan cantidades muy grandes de esteroides, por ejemplo 150 a 300 mg. diarios de prednisona, los resultados son mejores. Hay mucha controversia al respecto. Mi opinión personal, con todas las limitaciones que ella pueda tener, es ésta: lo que no se consigue en un adulto, con 70, 80, a lo más 100 mg., tomando como ejemplo la prednisona, creo que no se consigue con nada más, y, en cambio, los riesgos, los peligros, los inconvenientes, aumentan en forma considerable.

Dr. Gómez Mont: Quisiera plantear una pregunta que incluiría, no sólo los puntos de vista del doctor Robles Gil y del doctor Mendoza, sino también la opinión del doctor Canseco. ¿Por qué se ha dicho que puede haber o no indicación en el uso de corticosteroides? Mi impresión es que estos productos, bien manejados, habitualmente son bien tolerados y no producen reacciones graves.

Por lo tanto, aun cuando exista la duda de si van a impedir o no la aparición de una lesión valvular definitiva, o, por ejemplo, de un cuadro alérgico agudo, no veo que exista ninguna contraindicación para usarlos, ya que, si bien no podemos resolver el espasmo bronquiolar, sí actuaremos favorablemente sobre el cuadro alérgico agudo: ¿Habría pues, contraindicación para usar estos productos en la fiebre reumática aguda o en el choque alérgico agudo?

Dr. Mendoza: No se puede decir que haya contraindicación propiamente dicha, aunque tengo mis temores de que en algunas etapas de la fiebre reumática los esteroides resulten perjudiciales. Me refiero a la fase de la fiebre reumática en la que hay necrosis fibrinoide abundante; en esta circunstancia, está demostrado que fácilmente se puede producir una reacción de Schwartzman gravísima, cuando una nueva agresión antigénica estreptocócica se tiene en una persona que recibe esteroides.

Dr. Gómez Mont: Dr. Robles Gil.

Dr. Robles Gil: Creo que, realmente, no hay ninguna contraindicación para su uso. Es más, en la práctica, en las salas de enfermos de fiebre reumática, de todas partes del mundo, me refiero a los Estados Unidos, Londres y Canadá, y aquí mismo en México, vemos cómo hay numerosos niños con fases del tipo de la enfermedad de Cushing, provocadas por el tratamiento de esteroides.

Dr. Canseco: Yo tampoco podría asegurar que los esteroides estén contraindicados, ya que si se manejan correctamente, pueden servir para resolver los problemas de la especialidad.

En el caso específico del estado de choque anafiláctico, creo que, si se usan de primera intención, pueden terminar con la vida del enfermo; pero si se administran como complementos del tratamiento básico con adrenalina, entonces sí tienen indicación precisa.

En lo que se refiere a los otros padecimientos mencionados en la *rinitis* alérgica medicamentosa creo que puede decirse que salvan la vida del paciente, ya que aseguran su recuperación en el menor tiempo posible y sin riesgo de su vida. De tal manera que tampoco estoy por la negativa absoluta. Mi punto de vista es que se deben usar con criterio, a dosis adecuadas y por personas que conozcan tanto las indicaciones como las contraindicaciones generales de los corticoides, y no a dosis insuficientes, como vemos frecuentemente en la práctica privada. Tengo miles de casos registrados en el hospital, donde las dosis de los corticoides son media tableta cada 12 horas o una tableta cada 24 horas; estas dosificaciones realmente no pueden servir para explicar ninguna mejoría en el enfermo, y dan al médico general una seguridad indebida sobre su terapéutica.

Sigo creyendo que no se puede asegurar categóricamente, en la actualidad, que los esteroides, desde el punto de vista de la prevención de los daños viscerales,

constituyan un adelanto suficiente. Ahora bien, es innegable que los esteroides son un buen auxiliar, en algunos casos, desde el punto de vista del bienestar del enfermo y de la facilidad de su manejo.

COMENTARIO DEL DOCTOR NUSIMOVICH

(Fuera de programa)

Dr. Gómez Mont: Está con nosotros el doctor Nusimovich, de Buenos Aires, uno de los investigadores latinoamericanos con mayor experiencia en el cuadro que se ha designado como "prediabetes". A este respecto, quisiera señalar que en el último editorial de la revista *Diabetes* se hace repetida alusión a una prueba de cortisona y tolerancia a la glucosa. Como esta prueba se aplica al diagnóstico de las fases iniciales de la diabetes, quisiéramos pedir al doctor Nusimovich que nos expusiera su criterio a este respecto.

Dr. Nusimovich: En primer término, agradezco al doctor Gómez Mont, y me siento realmente honrado, en poder decir dos o tres palabras sobre el problema de la prediabetes.

Desde el año 1956 estamos trabajando sobre el diagnóstico precoz de la diabetes, o, mejor dicho, la posibilidad de hacer el diagnóstico de la prediabetes. Siguiendo las directivas de Cohn y Fajans, de Ann Arbor, Michigan, hemos realizado la prueba a través de todos estos años, en un lote muy importante de enfermos. Como consecuencia de esta investigación, creemos que es una prueba útil, digna de ser aplicada en la práctica médica, porque es un método sencillo de realizar. Recordarán ustedes que se hace una prueba de hiperglicemia diagnóstica por vía bucal común, con glicemia en ayunas, dando después la carga de glucosa por vía bucal y extrayendo sangre para medir la glicemia a la hora y a las dos horas. Luego, ese mismo día, a las once y media de la noche, y a las seis de la mañana, se administran 10 y 10 mg. de prednisona. (Cohn y Fajans lo hacen con 50 y 50 mg. de cortisona). El segundo día se repite la prueba de medición de hiperglicemia en las mismas condiciones.

Cuando, en el segundo día, considerando la segunda hora, que es la hora crítica, la glicemia está por encima de 140, se habla de resultado positivo, o prueba positiva. Pero el hecho de decir prueba positiva equivale tanto como ponerle el rótulo de diabético al enfermo, o de prediabético. Prefiero, en ese sentido, modificar la nomenclatura que usan Cohn y Fajans, y hablar de prodiabetes, porque la palabra prediabetes implica una situación en la que inexorablemente se va a llegar a ser diabético. En cambio, el término prodiabetes, que utilizamos, es más útil porque sólo presupone una condición favorecedora de la aparición de una diabetes.

Definitivamente, esta prueba la hemos realizado en personas normales, y nos hemos encontrado que sólo el 1 por ciento tiene pruebas positivas. Cuando

tomamos familiares de diabéticos, como padre, madre, abuelos o colaterales diabéticos, nos encontramos con que aun en los casos normales, sin otro trastorno patológico, la cifra se asemeja mucho a la del obeso, vale decir, es del 12 por ciento. El embarazo es un stress, evidentemente, que da como resultado esa prueba positiva en el 12 por ciento. Pero donde se hallan cifras realmente interesantes es en todos aquellos cuadros clínicos que han sido catalogados como de prediabetes en la mujer, o sea, cuando en una embarazada aparecen edemas, o un cuadro de gravidotoxemia, o parto prematuro, abortos de repetición, fetos grandes, con más de cuatro kilos y medio, o mortalidad perinatal. Según nuestros más recientes trabajos en esas circunsancias, la prueba da el 49 por ciento de casos positivos.

Entonces uno se pregunta: ¿qué utilidad real tiene la prueba? La prueba tiene una utilidad indicadora en el sentido de que ante la presencia de una prueba positiva el enfermo debe ser vigilado muy estrictamente. Al llegar a este punto, nos enfrentamos a una diferencia de opiniones, sobre lo que debe hacerse con estos enfermos.

Recientemente, en una reunión en Kalamazoo, los autores que se ocuparon de este tema, los más distinguidos en el campo de la prediabetes, a Cohn le preguntaron qué hacer con estos enfermos. Entonces él dijo: "Vigilar la evolución, y repetir la prueba de tiempo en tiempo". Pero, ¿ninguna terapéutica activa? "No, ninguna terapéutica activa". Contra esa opinión, existe otra posición. Por ejemplo: si el enfermo es un obeso, evidentemente la reducción del peso va a contribuir a modificar la situación predisponente a la aparición de una diabetes. Creo que no es del tema, ni tampoco debemos analizarlo en este momento, aunque, pienso, sin embargo, que puede realizarse una terapéutica más activa con el uso de drogas hipoglicemiantes.

COMENTARIO DEL DOCTOR RAFAEL SOTO A.

Dr. Gómez Mont: Quisiera pedir autorización al doctor Cosío Villegas para poder invitar al doctor Rafael Soto para que haga un comentario sobre los efectos de los corticosteroides en padecimientos renales y en las leucemias de los niños. La primera razón por la que pedimos la opinión del doctor Soto es porque hemos oído que existe una diferencia entre los niños que son tratados de leucemia y los adultos; la segunda, porque los padecimientos renales, al igual que los alérgicos, están constituyendo en la actualidad uno de los grandes campos de aplicación de estos compuestos, y sería una lástima perder la experiencia del doctor Soto en este campo.

Dr. Soto: Por lo que respecta a la púrpura vascular aguda con ataque renal, nos abstenemos fundamentalmente de hacer uso de esteroides. ¿Por qué? Porque puede aumentar la retención de sodio, la tensión arterial y, como se trata de

una nefritis, pues sencillamente porque en la nefritis aguda está contraindicado el uso de esteroides. De modo que, antes de decidirse a usar esteroides en la púrpura vascular aguda o anafilactoide, debemos estar bien seguros, a través de tres o cuatro exámenes seriados de orina, de que no hay ataque renal, con el objeto de no perjudicar al enfermo.

Por lo que respecta al síndrome nefrótico, tan característico en los niños, sobre todo de 2 a 5 años, el uso de esteroides ha venido a alargarles la vida. Se ha valorado el papel de los esteroides desde que se empezaron a usar en el síndrome nefrótico de los niños y se ha llegado a dicha conclusión. En primer lugar, se ha podido alargar la vida de los niños porque tenemos mejores antibióticos para poder manejar sus complicaciones infecciosas, ya que en el niño con síndrome nefrótico las infecciones son frecuentes. Segundo, estos esteroides han hecho un verdadero papel de diuréticos, con los consecuentes cambios bioquímicos sanguíneos, aumentando las proteínas sanguíneas y disminuyendo el colesterol.

En pediatría no usamos la palabra curación para el síndrome nefrótico, hablamos de remisión. Lo mismo decimos en la púrpura trombocitopénica idiopática, ya sea aguda o trombótica, en la aplasia medular, o sea, en las anemias refractarias; siempre hablamos de remisión. ¿Por qué? Porque más tarde puede resultar que el enfermo vuelva a tener el mismo padecimiento. Sobre todo, esta última frase es válida para el síndrome nefrótico. Ahora bien, en el síndrome nefrótico, en casos que se han estudiado estadísticamente durante los últimos 15 años, se ha visto que el número de casos que se pierden a través del tiempo es el mismo que antes de la aparición de los corticoides, pero, en cambio, las remisiones son más frecuentes. El bienestar de estos niños es mucho mayor. Ahora bien, los mejores candidatos para una respuesta muy larga y muy buena son los niños entre dos y cinco años. Los niños menores de un año tienen un pronóstico muy malo, con o sin esteroides, y los niños mayores, o sea de edad escolar, tienen casi el mismo pronóstico que el adulto.

COMENTARIO DEL DOCTOR ISMAEL COSÍO VILLEGAS

(Fuera de programa)

Dr. Gómez Mont: Finalmente, quisiéramos, para terminar esta Mesa Redonda, pedir la opinión de uno de los asistentes acerca del uso de los corticosteroides en el tratamiento combinado de la tuberculosis pulmonar. Maestro Cosío Villegas, ¿quiere usted responder esta pregunta?

Dr. Cosío Villegas: En realidad, de una manera indirecta ya se ha esbozado un cierto criterio a este respecto. Si mal no recuerdo, el doctor Paullada señaló que frente a una infección en la que se van a usar corticosteroides es conveniente utilizar la "pantalla de protección".

Una cosa muy semejante ha sucedido en materia de tuberculosis. Como se

sabe, tanto las experiencias iniciales de gabinete como las de clínica resultaron muy desfavorables al empleo de los corticosteroides en tuberculosis, lo que puede atribuirse a que dichos medicamentos se usaron de una manera aislada. Cuando los casos, muchos de ellos muy graves, obligaron al médico a intentar un esfuerzo casi desesperado, se trató a los enfermos de una manera combinada, o sea, asociando los quimioterápicos y antibióticos más modernos; entonces se vio que la situación cambiaba totalmente. Sin embargo, el criterio entre los neumólogos no es unánime; y otro tanto parece suceder entre los cardiólogos, a juzgar por la discusión suscitada en esta Mesa Redonda de hoy, en que ha habido una polémica muy amistosa, muy agradable, pero que revela, de cualquier manera, criterios discrepantes entre quienes manejan los corticosteroides en reumatología. Recordemos que en la Mesa Redonda sobre Tuberculosis el doctor Alarcón se refirió con mucho entusiasmo a los corticosteroides, y poco después el doctor Rébora dijo que él no se atrevería, cuando menos, dentro de su público, considerándolo como de medios federales, a dejar que manejaran de una manera abierta tales medicamentos. Esto quiere decir que hay quienes siguen teniendo temor a los corticosteroides. En mi opinión creo que, como de costumbre, lo mejor es mantenerse en una situación intermedia y equilibrada; estimo que en neumología hay indicaciones absolutamente precisas para los corticosteroides, las que podrían resumirse como sigue: en lo que respecta a la localización del padecimiento tuberculoso, utilizarlos en meningitis, en tuberculosis de las serosas, en tuberculosis ganglionares, asociándolos al tratamiento habitual. Asimismo, los aconsejamos en formas algunas veces muy graves, otras veces en formas muy inflamatorias, etc. No obstante, hay que tomar ciertas precauciones cuando suponemos que estos enfermos van a ser sometidos a una intervención quirúrgica, porque sabemos que en estos casos podemos enfrentarnos a situaciones catastróficas, excesivamente graves. Estos enfermos soportan el transoperatorio, y presentan un postoperatorio gravísimo, al grado que, al hacer el interrogatorio, debemos, indefectiblemente, establecer si estos enfermos han sido tratados previamente con corticosteroides. En caso positivo, y antes de que se presenten estas complicaciones, necesitamos utilizar corticosteroides a dosis grandes y por vía endovenosa, tanto en el transoperatorio inmediato, como en el postoperatorio consecutivo.

Así que, aunque existen opiniones disímolas, creo que, en términos generales, los corticosteroides deben ser precedidos por una temporada más o menos larga del uso de las drogas actualmente aceptadas; que en el momento que se empiece a incluir en el tratamiento deben seguir protegidas por estos medicamentos; que su aplicación no debe ser prolongada, sino breve, porque es muy difícil obtener algún efecto, si éste no ha sido aparente después de dos o tres meses de tratamiento, y que, finalmente, una vez que se supriman los corticosteroides, debe

mantenerse a tales enfermos, durante un tiempo prolongado, con las drogas clásicamente aceptadas. En esta forma creo que los corticosteroides son una nueva arma muy importante en el tratamiento de la tuberculosis, no solamente pulmonar, sino en muchas otras localizaciones.