

NUEVOS MEDICAMENTOS

ESTUDIO CLINICO DE UN NUEVO ESTEROIDE DE SINTESIS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

CARLOS R. PACHECO,* ‡ SOTERO VALDEZ-OCHOA,* ‡
FERNANDO NARANJO, ‡ HÉCTOR ALVAREZ, ‡ MANUEL AGUILAR ‡
y MARCELINO SAAVEDRA ‡

El Idaltim® (H-3625) es un esteroide de síntesis útil en el tratamiento del estado agudo del asma bronquial. Sus efectos terapéuticos se obtienen con dosis menores que las que se utilizan de otros corticosteroides. Las manifestaciones clínicas del padecimiento desaparecen más rápidamente con el Idaltim que con la prednisona; sin embargo, al final del tratamiento, los resultados terapéuticos globales no muestran diferencias apreciables entre uno y otro medicamento.

Las reacciones indeseables se presentan con menor frecuencia cuando se utiliza el Idaltim que cuando se emplea la prednisona. Las modificaciones en la glucemia, en los electrolitos séricos, en los 17-cetosteroides y en los 17-hidroxiesteroides, son similares para ambos fármacos.

El asma bronquial produce insuficiencia respiratoria por aumento en la resistencia al flujo del aire, debido a la

* Académico numerario.

‡ Hospital de Enfermedades del Tórax, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 1 Sexo y edad

Sexo	Edad en decenios						Total	%
	20.	30.	40.	50.	60.	70.		
Femenino	1	15	13	9	4	1	43	70.4
Masculino	0	5	4	2	5	2	18	29.6
Total	1	20	17	11	9	3	61	100.0

obstrucción bronquiolar causada por la hipersecreción, el edema de la mucosa y el espasmo de la musculatura bronquiolar.¹

Para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria es indispensable permeabilizar las vías respiratorias por lo que en la crisis asmática se prescriben medicamentos que fluidifican las secreciones, disminuyen la inflamación de la mucosa y producen dilatación bronquiolar.² Desde hace tiempo se utilizan con estos objetivos, algunos esteroides de síntesis como la hidrocortisona, la prednisona, la triamcinolona y la dexametasona. Es lo habitual emplear la hidrocortisona por vía endovenosa en el momento de mayor gravedad del cuadro y, en las horas siguientes, la prednisona por vía bucal, asociadas a medicamentos broncodilatadores y fluidificantes.³

La introducción de un nuevo esteroide al parecer de acción farmacológica más rápida a dosis menores,^{4, 5, 6} ha permitido compararlo con el producto que habitualmente se maneja y con el cual se han obtenido buenos resultados.

Material y métodos

En el Hospital de Enfermedades del Tórax del Centro Médico Nacional se estu-

dieron 61 enfermos que ingresaron en estado agudo de asma; 43 (70.4 por ciento) fueron del sexo femenino y 18 (29.6 por ciento) del masculino, con la distribución por edades anotada en el cuadro 1.

El cortivazol (H-3625),* motivo del estudio, cuya fórmula es 6, 16-alfadimetil-11-beta,17-alfa, 21-trihidroxi,20-oxo (3 2 c)-2'fenil-pirazol-pregnan-4,6 dieno (21 acetato), se utilizó en comprimidos de 0.04 mg. y la prednisona se administró en tabletas de 5 mg.

Se empleó el método doble ciego, por lo que los comprimidos de cortivazol y prednisona se elaboraron del mismo tamaño, forma y color, y se colocaron en 61 frascos indistinguibles unos de otros, 30 con cortivazol y 31 con prednisona, cuya clave quedó sólo al alcance del departamento científico del laboratorio que proporcionó las drogas. Tanto los frascos de cortivazol como los de prednisona tuvieron 38 comprimidos, dosis total para diez días de tratamiento, que se administró por vía bucal en la siguiente forma: 2 comprimidos cada 8 horas los primeros 3 días, 2 comprimidos cada 12 horas los siguientes 3 días y 2 comprimidos cada 24 horas los últimos 4 días.

El tratamiento se completó invariablemente con aminofilina, una ampolleta endovenosa cada 12 horas; aerosoles de solución fisiológica con tres gotas de isopropilnoradrenalina, cuatro veces al día durante 10 minutos; antibióticos de amplio espectro cuando se sospechó infección agregada y oxígeno por catéter nasal, a razón de tres litros por minuto, si la insuficiencia respiratoria oxigenadora fue grave.

El diagnóstico de asma bronquial aguda se estableció con el siguiente criterio:

* Idaltim, Grupo Rousell.

Cuadro 2 Procedimientos de laboratorio empleados

Determinación	Técnica	Cifras normales
Glucemia	Nelson-Somogyi ⁷	60-100 mg. %
Potasio	Fotometría de Flama ⁸	3.6-5.2 mEq/L.
Sodio	Fotometría de Flama ⁸	135-148 mEq/L.
Calcio	Fotometría de Flama ⁹	9-11 mg./%
17-cetosteroides	Método de Zimmerman modificado por Peterson y Pierce ¹⁰	Hombre adulto 1.2-16 mg./24 hs. Mujer adulta 5-12 mg./24 hs.
17-hidroxicorticoides	Método de Silber-Porter modificado por Pérez Vega ¹¹	Hombre o mujer adultos 1.5 mg./24 hs.

instalación brusca de insuficiencia respiratoria con disnea paroxística y cianosis, broncospasmo con sibilancias audibles a distancia, broncorrea, tos y ocasionalmente antecedentes alérgicos.

Para evaluar la acción de los esteroides se consideraron tanto sus efectos útiles: la rapidez con que disminuyeron o desaparecieron la tos, la disnea y el broncospasmo, como sus reacciones indeseables: la presencia de acné, hirsutismo y cara de "luna llena"; elevación de la presión arterial por arriba de 150-90 mm. Hg, aumento de peso de más de 800 g., incremento que en términos generales es factible observar en las personas que guardan reposo en 10 días y que reciben una alimentación de 2 500 calorías por día; las modificaciones en los niveles de la glucemia, de los electrolitos séricos y de la excreción renal de 17-cetosteroides y 17-hidroxicorticoides.

Cuadro 3 Desaparición de la tos *

Días	1	2	3	4	5	+ de 5	Total
Cortivazol	10	1	2	5	0	6	24
Prednisona	5	3	2	2	2	12	26

* 11 enfermos persistieron con tos al finalizar el tratamiento.

Las técnicas empleadas para los exámenes de laboratorio realizados y sus cifras normales se anotan en el cuadro 2.

Al finalizar el estudio el laboratorio proporcionó la clave de los frascos con el fin de tabular los resultados e integrar los cuadros en forma comparativa.

Resultados

La observación clínica demostró que la tos, la disnea y el broncospasmo desaparecieron dentro de las primeras 48 horas principalmente en los enfermos tratados con cortivazol y persistieron más tiempo en los pacientes tratados con prednisona (cuadros 3, 4 y 5).

Las reacciones clínicas indeseables que se observaron fueron: acné en un enfermo tratado con cortivazol, acné e hirsutismo en un enfermo tratado con prednisona

Cuadro 4 Desaparición de la disnea *

Días	1	2	3	4	5	+ de 5	Total
Cortivazol	13	3	3	2	0	5	26
Prednisona	9	2	4	2	1	8	26

* En 5 enfermos no desapareció la disnea y 4 no la presentaron.

Cuadro 5 Desaparición del broncospasma *

Días	1	2	3	4	5	+ de 5	Total
Cortivazol	13	3	2	5	1	4	28
Prednisona	9	1	2	6	1	10	29

* Cuatro enfermos tuvieron broncospasma hasta el final de la observación.

y acné, hirsutismo y cara de "luna llena" en otro que se trató con prednisona.

Cuadro 6 Aumento de peso observado

	Gramos					Total	%
	0-1 000	1 001-2 000	2 001-3 000	3 001-4 000	Más de 4 000		
Cortivazol	4	3	1	0	1	9	30
Prednisona	6	2	3	0	0	11	35

La presión arterial se elevó en 3 por ciento de los enfermos tratados con cortivazol y en el 13 por ciento de los tratados con prednisona.

En el cuadro 6 se observa que 9 enfermos tratados con cortivazol y 11 con prednisona aumentaron de peso (30 y 35 por ciento respectivamente).

De los enfermos que al ingreso mostraron cifras normales de glucosa en sangre sólo 2, uno tratado con cortivazol y otro con prednisona presentaron hiperglucemia;

además, 2 enfermos que ingresaron con hipoglucemia normalizaron sus cifras después del tratamiento con prednisona (cuadro 7).

Las modificaciones de los electrolitos séricos fueron: disminución del potasio en 3 pacientes, uno tratado con cortivazol y dos con prednisona; normalización de las cifras de sodio en seis enfermos que ingresaron con hiponatremia, 5 tratados con cortivazol y uno con prednisona; normalización de los niveles de calcio en 3 pacientes que ingresaron con cifras bajas, uno tratado con cortivazol y 2 con prednisona (cuadro 8).

En el cuadro 9 se observa disminución de los 17-cetosteroides en 5 enfermos, 3 manejados con cortivazol y 2 con prednisona y normalización en un paciente tratado con prednisona, que a su ingreso tuvo cifras elevadas. Por lo que se refiere a la excreción de 17-hidroxicorticoides, se observó disminución en 3 enfermos tratados con cortivazol, cuyas cifras iniciales fueron normales. Un paciente que se manejó con cortivazol y 8 con prednisona normalizaron sus cifras, que inicialmente eran elevadas.

Del grupo de enfermos estudiados, cinco ingresaron al hospital en dos o más ocasiones con los resultados siguientes: el primer enfermo ingresó dos veces y fue tratado con prednisona en la primera oca-

Cuadro 7 Variaciones de la glucemia

	A D ↓ N	A D N ↓	A D N N	A D N ↑	A D ↑ N	A D ↑ ↑	Faltó alguna determinación	Total
Cortivazol	0	1	17	1	6	2	3	30
Prednisona	2	3	20	1	2	1	2	31

A = Antes del tratamiento. D = Después del tratamiento. N = Normal. ↓ = Disminuido. ↑ = elevado.

Cuadro 8 Modificaciones de los electrólitos séricos

		A D ↓ ↓	A D ↓ N	A D N ↓	A D N N	A D N ↑	A D ↑ N	Faltó alguna determinación	Total
Cortivazol	K ⁺	0	5	1	21	0	0	3	30
	Na ⁺	0	5	2	19	0	0	4	30
	Ca ⁺⁺	2	1	0	23	0	0	4	30
Prednisona	K ⁺	1	2	2	24	0	0	2	31
	Na ⁺	0	1	1	26	0	1	2	31
	Ca ⁺⁺	1	2	1	22	1	2	2	31

A = Antes del tratamiento. D = Después del tratamiento. N = Normal. ↓ = Disminuido. ↑ = Elevado.

sión y con cortivazol en la segunda; la tos, la disnea y el broncospasmio desaparecieron a los siete días de iniciada la terapéutica con prednisona y 24 horas después que empezó a ingerir el cortivazol, en su primera hospitalización aparecieron acné e hirsutismo, cosa que no ocurrió en la segunda. Otro enfermo ingresó en cuatro ocasiones y en todas ellas fue tratado con cortivazol, obteniéndose regresión de los síntomas en 24 horas durante el primero y el tercer ingreso y en cuatro días durante el segundo y el cuarto; en esta úl-

tima ocasión se observó aumento de 600 gramos de peso corporal y las cifras de sodio fueron bajas al final del estudio. El tercer paciente tuvo dos ingresos y en ambos fue tratado con prednisona; los síntomas desaparecieron al sexto día en su primer ingreso y al duodécimo en el segundo y aumentó 700 gramos de peso. El cuarto enfermo tuvo dos ingresos y en ambos fue tratado con prednisona; los síntomas desaparecieron en 24 horas en el primero y a los 3 días en el segundo ingreso. Finalmente, el quinto paciente tuvo

Cuadro 9 Modificaciones de los 17-cetosteroides y de los 17-hidroxicorticoides en orina de 24 hs.

	A D ↓ ↓	A D ↓ N	A D ↓ ↑	A D N ↓	A D N N	A D N ↑	A D ↑ ↓	A D ↑ N	A D ↑ ↑	Muestra inadecuada *	Faltó alguna determi- nación	Total
<i>17-cetosteroides</i>												
Cortivazol	3	1	1	3	7	0	1	0	0	5	9	30
Prednisona	6	4	1	2	7	1	0	1	0	2	7	31
<i>17-hidroxicorticoides</i>												
Cortivazol	1	1	0	3	6	2	0	1	1	5	10	30
Prednisona	0	1	1	0	10	1	0	8	0	2	8	31

A = Antes del tratamiento. D = Después del tratamiento. = Normal. ↓ = Disminución. ↑ = Elevado.

* Se consideró que la muestra de orina fue inadecuada cuando la excreción de creatinina fue menor de 0.7 o mayor de 2.0 g./24 hs. (Técnica de Jaffe.)

también dos ingresos y fue tratado con cortivazol en el primero y con prednisona en el segundo; los síntomas desaparecieron en 24 horas y 3 días respectivamente.

Discusión

El estudio comparativo del efecto de los esteroides de síntesis en este trabajo se limitó a los aspectos que se consideraron más representativos, enfocando la atención a los efectos biológicos de las drogas; ^{12, 13} las variaciones no explicables como respuestas farmacológicas, no se comentan por escapar a los fines de esta comunicación.

En general, puede decirse que las alteraciones clínicas y de laboratorio fueron poco ostensibles lo que probablemente se explica por el corto tiempo de tratamiento y por las bajas dosis de los esteroides utilizados. Si se analizan los cuadros, el resultado se inclina aunque sea en forma ligera en favor del cortivazol; así el aumento de peso, y de la presión arterial, el acné, el hirsutismo y la cara de "luna llena", se presentaron en un número menor de los enfermos tratados con este medicamento. El aumento de peso y de la presión arterial se deben a la retención de agua, como consecuencia de la acción mineralocorticoide de los fármacos empleados. El acné y el hirsutismo, corresponden a la acción andrógena y la cara de "luna llena" obedece a la acción de estos fármacos sobre la distribución corporal de las grasas, que aumentan en la cara, el cuello y la parte superior del tronco, y disminuyen en las extremidades dando lugar a un síndrome "cushinoide".

La desaparición de la tos y el broncospasmo en las primeras 48 horas ocurrió en una proporción mayor en el grupo de

enfermos a quienes se administró cortivazol; en esta forma se demuestra que a pesar de las dosis utilizadas, la respuesta clínica fue más rápida que la que se observó con la prednisona; las manifestaciones clínicas persistieron más de 5 días en un número superior de enfermos tratados con prednisona. Sin embargo, es de notar, que al final del estudio, los resultados terapéuticos fueron similares para los dos medicamentos.

Cuando el tratamiento es prolongado y a grandes dosis, la administración de esteroides origina hiperglucemia transitoria, a excepción de las personas diabéticas o prediabéticas, en quienes las cifras de glucosa en sangre se mantienen elevadas; esta acción fue similar y poco importante en los dos grupos de enfermos estudiados.

Las modificaciones de los electrolitos séricos con el tratamiento esteroide son: retención de sodio y cloro y excreción de potasio y calcio, de tal manera que sus cifras pueden esperarse elevadas para los dos primeros y bajas para los dos últimos. Sin embargo, en el caso del calcio a la vez que se excreta por la orina se extrae de los huesos, por lo que sus niveles séricos permanecen prácticamente sin variaciones. Como las modificaciones de los electrolitos quedaron prácticamente dentro de los límites normales, puede inferirse que la acción de ambos medicamentos fue poco importante.

Las variaciones esperadas en la excreción de los 17-cetosteroides y de los 17-hidrocorticoides bajo el tratamiento con cortivazol y prednisona fueron mínimas y, comparativamente, en los enfermos tratados con el primero se observó un mayor número de casos con disminución en la excreción de 17-cetosteroides en tanto que

en los tratados con prednisona se observó un número superior de enfermos con disminución en la excreción de 17-hidrocorticoides. No fue posible explicar algunas de las variaciones que se anotaron en el cuadro 8, como las que se refieren a la elevación de los 17-cetosteroides y de los 17-hidrocorticoides, porque se desconoce la naturaleza del catabolito urinario del cortivazol.

En los enfermos que recibieron dos o más tratamientos, los resultados obtenidos fueron semejantes en el primero y en el quinto, corroborándose que los síntomas desaparecen más rápidamente con la administración del cortivazol que con la prednisona; además, en el primer paciente, aparecieron algunas manifestaciones indeseables atribuibles a la acción sexoide de tipo androgénico de esta última droga. La distribución al azar del cortivazol o de la prednisona ocasionó que los casos segundo, tercero y cuarto fueran manejados con el mismo fármaco en todos sus ingresos. El estudio realizado parece indicar que cuando el mismo esteroide se administra repetidamente a un enfermo, la respuesta clínica es cada vez menos rápida.

Los autores expresan su reconocimiento a la doctora Edmée Pérez Vega, jefe del Laboratorio de Hormonas del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional, y al Q.F.B. Armando Rojas del mismo laboratorio por su colaboración en las determinaciones de 17-cetosteroides y 17-hidrocorticoides practicadas.

REFERENCIAS

1. Rubin, E. H., y Rubin, M.: *Bronchial asthma and related diseases*. En: *Thoracic diseases, embasizing, cardiopulmonary relationships*. Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1961, p. 749.
2. Crofton, J., y Douglas, A.: *Bronchial asthma*. En: *Respiratory diseases*. Oxford, Blackwell Scientific Pub. 1969, p. 394.
3. Valdez, O. S., y Naranjo, H. F.: *Asma bronquial*. En: *Anuario de actualización en medicina*. Vol. II Fascículo 4, Neumología. México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 1970, p. 81.
4. Polisuk, J.; Freire de S. O., y Amorim, C. A.: *Un nuevo glucocorticoide no fluorado en neumología*. Trib. Méd. 14:374, 1970.
5. Petit, R.: *Etude d'un nouveau corticostéroïde dans le traitement de l'asthme. Résultats sur trente cas*.
6. Languillon, J.: *Essais d'un nouveau corticostéroïde retard dans le traitement de la réaction lépreuse*. Act. Therap. Méd. d'Afrique Noire 18:577, 1971.
7. Nelson, N. A.: *Photometric adaptation of the Somogyi method for determination of glucose*. J. Biol. Chem. 153:375, 1944.
8. Manual de Instrumentos Coleman.
9. Clinical Chemistry Procedures. Miami, Dade Reagents, 1965, p. 56.
10. Peterson, R. E., y Pierce, C. E.: En: *Lipids and steroid hormones in clinical medicine*. Sundermann, F. W., y Sunderman, F. W. Jr. (Eds.) Filadelfia, Lippincott, Co. 1960, p. 47.
11. Silber, R. H., y Porter, C. C.: *Determination of 17, 21 dihydroxy-20 ketosteroids in urine and plasma*. En: *Method of Biochemical Analysis*. Glick, D. (Ed.). Nueva York, Interscience Publications. 1957, vol. IV, p. 139.
12. Forsham, P. H.: *The adrenals*. En: *Textbook of endocrinology*. 3a. ed. R. H. Williams (Ed.) Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1962, p. 306.
13. Adrenal corticosteroids and corticotropin. En: *AMA Drug Evaluations*. Chicago, American Medical Association, 1971, p. 279.

Sra. Howard T. Rickertts.—México, Mayo 4 de 1910.

Club Americano.

Señora:

He sabido con profunda pena el fallecimiento del esposo de usted, y por acontecimiento tan lamentable le presento mis más respetuosas condolencias. Sírvale á usted, señora, de sosten moral en su doméstica desgracia, la seguridad de que el mundo intelectual sabrá con admiración y simpatía el heroico sacrificio á la ciencia y al bien humano, consumado por el doctor Howard Rickertts. Nosotros los mexicanos, que acaso íbamos á ser redimidos de una cruel plaga, gracias á la infatigable labor y á la abnegación de vuestro esposo, guardaremos de él, os lo aseguro, un perpetuo recuerdo de veneración y gratitud.

Con este doloroso motivo, señora, me ofrezco á sus órdenes reiterándole mi respeto y consideración.

JUSTO SIERRA

(GAC. MÉD. MÉX. 5 (3a. serie):188, 1910.)