

NUEVOS MEDICAMENTOS

**ESTUDIO CLINICO DE UN NUEVO ESTEROIDE
DE SINTESIS EN EL TRATAMIENTO
DE LA PLEURESIA TUBERCULOSA**

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

Desde hace algunos años se han venido asociando los esteroides al tratamiento convencional de ciertas formas de tuberculosis pulmonar,¹ y en México, Alegría² y Staines³ publicaron las primeras comunicaciones al respecto con resultados alentadores.

El mecanismo de acción de estas drogas —aun no bien dilucidado— parece consistir en evitar la presentación temprana de fibrosis y facilitar el acceso del antimicrobiano a las lesiones tuberculosas.⁴ Se acepta que la utilización de los esteroides debe hacerse a dosis bajas y decrecientes, por tiempo corto, con la protección que brindan los medicamentos contra la tuberculosis,⁵ en las formas jóvenes de la enfermedad, incluyendo entre éstas a la tuberculosis de las serosas.⁶ Se ha obtenido así un descenso importante en la frecuencia y en la gravedad de las secuelas neurológicas cuando se asocian al tratamiento específico de la meningitis tuberculosa y

* Académico numerario.

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

Cuadro 1 Sexo y edad

Décadas	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.	7a.	8a.	Total	Porcentaje
Masculino	9	15	13	2	1	2	2	44	73.3
Femenino	2	9	2	1	0	1	1	16	26.7
Total	11	24	15	3	1	3	3	60	100.00

una rápida regresión del derrame en la pleuresía del mismo origen.⁷

La introducción del cortivazol,[‡] un nuevo esteroide, al parecer de acción farmacológica más rápida a dosis menores, ha permitido compararlo con el producto que habitualmente utilizan los autores y que ha brindado buenos resultados.

Material

Se estudiaron 60 enfermos que ingresaron al Hospital de Enfermedades del Tórax del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, con pleuresía tuberculosa; 44 (73.3 por ciento) fueron del sexo masculino y 16 (26.7 por ciento) del sexo femenino, con la distribución por edades que se anota en el cuadro 1.

El cortivazol, motivo del estudio, se utilizó en comprimidos de 0.04 mg., y la prednisona se administró en tabletas de 5 mg.

Método

Se empleó el método doble ciego; los comprimidos de cortivazol y de prednisona se elaboraron del mismo tamaño, forma y color, y se colocaron en 60 frascos indistinguibles unos de otros,

30 con cortivazol y 30 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 contenían 126 comprimidos, dosis total para cuatro semanas de tratamiento, que se administró por vía bucal en la siguiente forma: dos comprimidos cada ocho horas, la primera semana; dos comprimidos por la mañana, uno al medio día y dos por la noche, la segunda; dos comprimidos por la mañana y dos por la noche, la tercera; un comprimido cada ocho horas, la cuarta.

El esteroide se asoció invariablemente a los medicamentos antituberculosos, los cuales se administraron de acuerdo al esquema siguiente: estreptomina, 1 g. diario por vía intramuscular; hidrazida del ácido isonicotínico, 6 mg. por Kg. de peso por día, por vía bucal; y ácido paraaminosalicílico, 200 mg. por Kg. de peso por día, por vía bucal. La observación clínica para efectos del presente trabajo fue de 4 a 6 semanas, pero naturalmente, el tratamiento antituberculoso se continuó de acuerdo a lo aceptado universalmente.⁸

El diagnóstico de pleuresía tuberculosa se estableció con los siguientes criterios: cuadro clínico de toxiinfección, caracterizado por tos seca, dolor pleural, fiebre; síndrome de condensación pleural; derrame pleural serofibrinoso; baciloscopia positiva en esputo y biopsia

‡ 6,16 alfadimetil 11 beta, 17 alfa, 21 trihidroxi 20 oxo (3,2,c)2' fenilpirazol-pregnan 4, 6 dieno (21 acetato). Idaltim®, Grupo Roussel.

Cuadro 2 Desaparición de la tos *

	Días				Total
	0-5	6-10	11-15	+ de 15	
Cortivazol	15	12	0	1	28
Prednisona	15	11	3	1	30

* 2 enfermos tratados con Idaltim® no presentaron tos.

pleural. La participación de estos criterios en el diagnóstico fue como sigue: el cuadro clínico en 26, la biopsia pleural en 32 y la baciloscopia positiva en 2 casos.

Para evaluar la acción de los esteroides, se consideraron tanto sus efectos útiles, la rapidez con que disminuyeron o desaparecieron la tos, el dolor torácico, la disnea, la fiebre y el derrame pleural, como sus reacciones indeseables; la presencia de acné, hirsutismo, cara de "luna llena" y síndrome ulceroso; elevación de la glucemia, de los electrolitos séricos y de la excreción renal de 17-cetoesteroides y 17-hidroxycorticoides. Con el objeto de conocer la rapidez con que desapareció el derrame pleural, se cuantificó éste en forma arbitraria de la manera siguiente: + equivale a la cantidad de líquido que ocupa la cuarta parte del hemitórax, ++ a la mitad, +++ a las tres cuartas partes, y ++++ a la totalidad del mismo.

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.

Cuadro 3 Desaparición del dolor torácico *

	Días				Total
	0-5	6-10	11-15	+ de 15	
Cortivazol	21	6	1	0	28
Prednisona	21	5	1	2	29

* 3 enfermos: 2 con Idaltim® y 1 con prednisona no presentaron el síntoma.

Cuadro 4 Desaparición de la disnea *

	Días				Total
	0-5	6-10	11-15	+ de 15	
Cortivazol	16	3	1	0	20
Prednisona	14	4	0	1	19

* 21 enfermos: 10 con Idaltim® y 11 con prednisona no presentaron el síntoma.

Resultados

La observación clínica demostró que la tos, el dolor torácico, la disnea y la fiebre, desaparecieron dentro de los primeros diez días del estudio en un número similar de enfermos tratados con cortivazol y con prednisona, y que hubo un mayor número de enfermos tratados con prednisona en los que estos síntomas persistieron por más de 11 días (cuadros 2 a 5).

Por lo que respecta al derrame pleural, éste desapareció en un número superior de enfermos tratados con prednisona a los diez días de iniciado el tratamiento, y persistió por más tiempo e inclusive no desapareció al concluir la observación, en un número mayor de los pacientes tratados con cortivazol (cuadro 6).

Entre las reacciones clínicas indeseables de mayor importancia sobresalen dos casos con síndrome ulceroso que se presentaron en los pacientes tratados con prednisona (cuadro 7).

Cuadro 5 Desaparición de la fiebre *

	Días				Total
	0-5	6-10	11-15	+ de 15	
Cortivazol	19	5	0	0	24
Prednisona	12	8	4	0	24

* 12 enfermos: 6 con Idaltim® y 6 con prednisona no presentaron el síntoma.

Cuadro 6 Derrame pleural, desaparición en días

	0-5	6-10	11-15	16-30	+ de 30	Total
	1+ 2+ 3+ 4+	1+ 2+ 3+ 4+	1+ 2+ 3+ 4+	1+ 2+ 3+ 4+	1+ 2+ 3+ 4+	
Cortivazol	1 1 0 0	1 3 ^a 0 2 ^d	0 0 3 0	0 0 5 2	0 2 3 6	30
Prednisona	1 2 ^b 0 1 ^e	8 4 0 0	0 3 0 0	0 3 4 ^c 0	0 2 0 2	30

^a El derrame se evacuó por punción en 1 caso.

^b El derrame se evacuó por punción en los 2 casos.

^c El derrame se evacuó por punción en 1 caso.

^d El derrame se evacuó por punción en los 2 casos.

^e El derrame se evacuó por punción en 1 caso.

Cuadro 7 Reacciones clínicas indeseables

	Acné	Hirsutismo	Cara de luna llena	Síndrome ulceroso
Cortivazol	10	1	2	0
Prednisona	7	3	1	2

La presión arterial se elevó en 16 por ciento de los enfermos tratados con cortivazol y en 20 por ciento de los tratados con prednisona.

De los enfermos que a su ingreso mostraron cifras normales de glicemia, sólo dos de los tratados con prednisona desarrollaron hiperglucemia, y uno que se internó con hipoglucemia normalizó sus cifras después del tratamiento con cortivazol (cuadro 8).

Las modificaciones de los electrólitos séricos fueron: disminución del potasio en tres pacientes, dos tratados con cortivazol y uno con prednisona; normalización de las cifras de sodio en tres enfermos tratados con prednisona que a su ingreso mostraban hiponatremia; normalización de los niveles de calcio en un paciente tratado con prednisona que ingresó con cifras bajas, y disminución de los niveles en otro caso tratado con corti-

Cuadro 8 Variaciones de la glucemia

	AD ↓N	AD N↓	AD NN	AD N↑	AD ↑N	AD ↑↓	Total
Cortivazol	1	2	26	0	1	0	30
Prednisona	0	1	23	2	3	1	30

A Antes del tratamiento.

D Después del tratamiento.

N Normal.

↓ Disminuida.

↑ Elevada.

Cuadro 9 Modificaciones de los electrolitos séricos

		AD ↓N	AD N↓	AD NN	AD N↑	AD ↑N	Total
Corti- vazol	K	0	2	24	2	2	30
	Na	0	0	27	2	1	30
	Ca	0	1	29	0	0	30
Pred- nisona	K	2	1	23	3	1	30
	Na	3	0	25	2	0	30
	Ca	1	0	29	0	0	30

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

vazol, que ingresó con cifras normales (cuadro 9).

En el cuadro 10 se observa disminución de los 17-cetoesteroides en tres pacientes tratados con prednisona y en dos tratados con cortivazol que ingresaron con cifras elevadas. Por lo que se refiere a la excreción de 17-hidroxycorticoides, se observó disminución en cuatro enfer-

mos tratados con cortivazol y dos con prednisona, cuyas cifras iniciales fueron normales; tres enfermos que se manejaron con cortivazol y seis con prednisona normalizaron sus cifras que inicialmente eran elevadas (cuadro 10).

Comentarios

El estudio de la acción 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.^{9, 10} 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, aun cuando ocurrieron en un número mayor de enfermos de esta serie en relación con la publicada previamente al utilizar el esteroide en el tratamiento del asma bronquial.¹¹ Esto se explica quizá por el tiempo más prolon-

Cuadro 10 Modificaciones de 17-cetoesteroides y de 17-hidroxycorticoides en orina de 24 horas

	AD ↓↓	AD ↓N	AD ↑↓	AD N↓	AD NN	AD N↑	AD ↑↓	AD ↑N	Muestra inadecuada *	Faltó alguna determi- nación	Total
Cortivazol 17-cetoesteroides	9	4	1	0	5	0	2	1	7	1	30
Prednisona	10	1	1	3	5	0	0	0	6	4	30
Cortivazol 17-hidroxico- rticoides	4	2	1	4	7	2	0	3	6	1	30
Prednisona	1	0	0	2	9	0	2	6	6	4	30

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

* Se consideró que la muestra de orina fue inadecuada cuando la cuantificación de creatinina (técnica de Jaffe) fue menor de 0.7 o mayor de 2.0 g. en el volumen recibido.

gado en que se administraron los esteroides en este grupo de enfermos. Si se analizan los resultados, se observa que la rapidez con que la tos, el dolor torácico y la disnea desaparecen, es la misma con el uso de ambos esteroides y que los dos primeros síntomas persisten más tiempo en un número mayor de enfermos tratados con prednisona. En el caso de la fiebre la diferencia es más importante; en efecto, se observó que en un número superior de los enfermos que se trataron con cortivazol, este síntoma desapareció dentro de los primeros diez días y, en cambio, persistió por más tiempo en cuatro enfermos tratados con prednisona. La desaparición del derrame pleural ocurrió dentro de los diez primeros días en una proporción mayor de los enfermos tratados con prednisona; este dato es difícil de interpretar correctamente, pues se efectuó punción evacuadora en tres pacientes tratados con cortivazol y en tres con prednisona. Además, en el grupo de pacientes tratados con prednisona predominaron los derrames pleurales clasificados con una cruz y, por otra parte, el derrame pleural persistió a los 30 días en un número superior de enfermos tratados con cortivazol; la explicación de esto podría residir en el hecho de que nueve pacientes presentaron derrame de +++ o ++++ y sólo dos tratados con prednisona manifestaban una condición similar.

Las reacciones clínicas indeseables de mayor significación, como son el hirsutismo, la cara de "luna llena" y el síndrome ulceroso, se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con prednisona; en cambio, el acné fue más frecuente en los enfermos tratados con cortivazol.

La hiperglucemia transitoria que acontece en los enfermos tratados con esteroides en forma prolongada fue poco importante en los dos grupos de enfermos estudiados. La retención de sodio y cloro y la excreción de potasio, fueron mínimas y muy poco frecuentes, por lo que puede inferirse que la acción de ambos medicamentos en este sentido es de escasa significación.

Las variaciones esperadas en la excreción de 17-cetoesteroides y de 17-hidroxicorticoides bajo tratamiento con cortivazol y prednisona fueron mínimas y comparativamente, en los enfermos tratados con prednisona se observó un mayor número de casos con disminución de la excreción de 17-cetoesteroides; en los tratados con cortivazol, se observó un número superior de enfermos con disminución en la excreción de 17-hidroxicorticoides. No fue posible explicar algunas de las variaciones que se anotaron en el cuadro 10, como las que se refieren a la elevación de los 17-cetoesteroides y de los 17-hidroxicorticoides, porque se desconoce la naturaleza del catabolito urinario del cortivazol.

REFERENCIAS

1. Breton, A.; Gaudier, B., y Walbaum, R.: *Essais de corticothérapie générale associée aux antibiotiques antibacillaires dans le traitement de la tuberculose de l'enfant*. Rev. Tub. 19: 1373, 1955.
2. Alegria Garza, P., y Medina, M. F.: *La prednisona en el tratamiento de la tuberculosis*. Rev. Mex. Tub. 18:170, 1957.
3. Staines, E.: *Prednisona y bacteriostáticos en el tratamiento de las silicotuberculosis*. Rev. Mex. Tub. 18:170, 1957.
4. Katz, A. F. y Gordillo, H. D.: *Los corticoides en el tratamiento de las enfermedades respiratorias*. Neumol. Cir. Tórax (Méx.) 25:85, 1964.
5. Cochran, J. B.; Hislop, J. A., y Clayson, C.: *Cortisone and chemotherapy in pulmonary tuberculosis*. Tubercle 37:166, 1956.

6. Le Tacon, E.; Poulet, J. y Fourchon, J.: *Hormonotherapie de la tuberculose pleuropulmonaire*. Rev. Tub. 19:1378, 1955.
7. Morland, P.: *The role of chemotherapy and antibiotic therap in pulmonary tuberculosis*. Bull. Int. Union Tuberc. 28:46, 1958.
8. Senties, V. R.: *Tratamiento de la tuberculosis pulmonar*. Salud Públ. Méx. 13:631, 1971.
9. Forsham, P. H.: *The adrenals*. En: *Textbook of endocrinology*. 3a. ed. Williams, R. R. (Ed.) Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1962, p. 306.
10. *Adrenal corticosteroids and corticotropin*. En: *AMA drug evaluations*. Chicago, American Medical Association, 1971, p. 279.
11. Pacheco, C. R.; Valdez, O. S.; Naranjo, H. F.; Alvarez, M. H.; Aguilar, M. M. y Saavedra, S. M.: *Estudio de un nuevo esteroide de síntesis en el tratamiento del asma bronquial*. GAC. MÉD. MÉX. 104:313, 1972.