

TERAPÉUTICA

LAS DOSIS DE SOSTENIMIENTO DEL ACETATO DE CORTISONA EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Dres. EDWARD W. BOLAND y NATHAN E. HEADLEY

Los Angeles, California

DESDE que HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY dieron a conocer que la hormona de la corteza suprarrenal, llamada cortisona, tiene acción notablemente beneficiosa en la artritis reumatoidea, han sido muchos los observadores que confirmaron estos puntos de vista. La hormona causa la supresión rápida y decidida de la enfermedad, aunque su acción es temporal y la recaída ocurre poco después de interrumpir el medicamento. La terapia con la cortisona, por lo tanto, no es curativa, o sea que la mejoría puede sostenerse únicamente si es administrada sin interrupción. Además, pueden ocurrir reacciones medicamentosas indeseadas debido a que la hormona modifica gran número de funciones metabólicas. De aquí que, si la cortisona se ha de convertir en un agente terapéutico, deberá contarse con un método de administración que evite o disminuya las consecuencias desfavorables sin alterar al mismo tiempo la eficacia buscada.

Tipo habitual de la mejoría clínica

Al dar dosis convenientes de cortisona a los pacientes de artritis reumatoidea aparece casi uniformemente una mejoría específica. A los pocos días (en horas en ciertas ocasiones), se reduce súbitamente la rigidez de los músculos y de las articulaciones, se aminora el dolor articular, y aumenta proporcionalmente la capacidad de movimiento de las articulaciones y de los músculos. La última manifestación que se mejora es el edema de los puntos periarticulares. Entre 7 y 10 días pueden quedar corregidas las deformidades de flexión no muy acentuadas. No obstante la atrofia muscular adelantada y la anquilosis previa, la energía de los movimientos puede recuperarse en grado sorprendente en pocos días. En los casos muy inveterados, los síntomas pueden persistir, aunque aliviados, a pesar de dosis elevadas del medicamento durante períodos prolongados. Como se comprende, las destrucciones del cartilago y del hueso, las deformidades profundas y las calcificaciones ligamentosas, no se modifican. Los fenómenos no articulares como los ganglios inflamados, los nódulos subcutáneos, las bursitis y las tenovaginitis mejoran o desaparecen al

compás del resto de los síntomas. Cesa la fiebre, aumenta el peso, y el paciente experimenta sensación de bienestar. Se reduce la sedimentación globular, se corrige la anemia, y vuelven a la normalidad las proteínas del plasma. Las biopsias articulares, obtenidas después de varias semanas de administración de cortisona, demuestran la reducción positiva de la inflamación sinovial, aunque no se han observado casos de curación absoluta.

Efecto de la interrupción de la cortisona

Al cesar la administración de la cortisona, el resultado entre el 80 y el 90 % de los casos es la recaída; los síntomas empiezan de nuevo entre los 2 y los 7 días, con progresiva intensidad hasta las 4 semanas, momento en el que han vuelto a la gravedad original.

Hipercortisonismo

Los signos indeseables, clínicos y metabólicos, del exceso de absorción de cortisona se observan en buen número de casos. Pueden aparecer, solos o superpuestos, los siguientes: 1) retención del sodio y alteración del equilibrio de los líquidos puesta de manifiesto por el edema, los aumentos súbitos de peso, la polidipsia y la oliguria; 2) depósitos anormales de la grasa de la cara, lo que tiene por consecuencia que tome aspecto redondeado que se ha llamado "facies lunar"; 3) acné y ligera hipertriosis, lo que indica el aumento de la actividad andrógena; 4) irregularidades de la libido y del ciclo menstrual; 5) trastornos nerviosos generales, como euforia, insomnio, parestesias y síntomas funcionales de psiconeurosis; 6) estrías cutáneas; 7) debilidad, fatiga y agotamiento; 8) disminución de la tolerancia para los hidratos de carbono; 9) alcalosis y descenso de la concentración del potasio en el plasma; 10) manifestaciones diversas sin clasificación, como cefalalgia, vértigo, alteraciones de la visión, pigmentación cutánea y ligeros elementos de púrpura. En algunas circunstancias, las manifestaciones han sido lo suficientemente graves para llegar a la aparición de un síndrome de Cushing. Después de suprimir la administración de la cortisona, la fatiga y la debilidad muscular pueden durar varios días como resultado de la interrupción transitoria de la función de la corteza suprarrenal.

Investigación presente

El objeto de la investigación presente fué buscar la acción prolongada del acetato de cortisona en la artritis reumatoidea para apreciar las dosis

óptimas de sostenimiento. Se seleccionaron 42 sujetos (24 mujeres y 18 hombres) de edades entre 20 y 70 años. Treinta y uno sufrían artritis de las extremidades, 10 de la columna vertebral, y 1 presentaba la afección extendida a ambos tipos de articulación. La enfermedad tenía una duración entre 4 meses y 26 años (promedio 8,6 años).

Plan de administración

Pronto se descubre, al experimentar con la cortisona, que las cantidades requeridas para mantener el alivio sintomático varían en extremo según los casos individuales. Dos observaciones iniciales nos orientaron respecto a las dosis sucesivas: 1. Los mejores resultados se obtienen a partir de dosis iniciales elevadas. 2. La cantidad diaria que se necesita para mantener el dominio sintomático parece estar más en relación con la gravedad de la afección en conjunto, que con cualquier otro factor. El curso de la administración se dividió en tres períodos: 1) período de grandes dosis iniciales; 2) período de reducción gradual; 3) período de dosis de sostenimiento. Se intentó con todo interés evitar la aparición de reacciones secundarias, debido al deseo de estudiar el medicamento durante largos períodos.

Dosis iniciales. — Excepto en el caso de las inyecciones iniciales de 200 a 300 mg. de cortisona en los casos graves, no se excedieron las de 100 mg. diarios. El período de administración de las dosis elevadas se extendió entre 7 y 30 días, de acuerdo con la intensidad y con el tiempo que se requirió para suprimir los síntomas intensos.

Reducción de las mismas. — Al observar que la actividad reumática se había suprimido con dosis de 100 mg., empezaron éstas a reducirse. Obtuvimos mejores resultados con la disminución gradual, a base de 10 mg. cada 4 días, y más gradualmente aun en los casos más intensos.

Dosis de sostenimiento. — En 36 de los 42 pacientes se mantuvo un tratamiento continuo con dosis relativamente reducidas (entre 32 y 65 mg.); el promedio de los días que duró la experimentación fué de 96. No fué necesario administrar estas cantidades cada día, pues las dobles o triples cada dos o tres días dieron resultados similares.

Resultados

Una vez suprimidas las manifestaciones de la artritis reumatoidea con las dosis elevadas de cortisona, las cuales sucesivamente se redujeron, fué posible, en la mayoría de los casos, conservar satisfactoriamente la mejoría con dosis todavía más reducidas de la hormona. En 32 de los 42 pa-

cientes (el 76 %) los efectos antirreumáticos de la cortisona fueron sostenidos durante largos períodos con el empleo diario de dosis de 65 mg. como promedio. El grado de mejoría con estas dosis fué equivalente al obtenido con dosis superiores en 24 de los 32 pacientes. En otros 8, el grado de mejoría fué menor al experimentado con dosis superiores, pero suficiente para que el interesado pudiera vivir con relativo bienestar y atendiendo moderadamente a sus ocupaciones.

En 10 casos (el 23,8 %) de los 42 del total, las manifestaciones reumáticas no pudieron ser dominadas satisfactoriamente con dosis de cortisona de 65 mg. diarios de promedio. Las dosis superiores no se emplearon en 4 de ellos debido a que aparecieron síntomas más o menos acusados de hipercortisonismo. Dos casos se sentían bien con dosis de 75 mg., pero no con cantidades inferiores. Otros 4 casos no se sujetaron a experimentación, porque ni con los 100 mg. diarios del período inicial se consiguieron resultados satisfactorios.

En general, la posibilidad de mantener la mejoría con pequeñas dosis disminuye en los casos intensos. Los resultados favorables no siempre han podido mantenerse uniformemente, de modo que, en algunos pacientes, ha sido preciso ajustar las cantidades de medicamentos de cuando en cuando. Parece como si ciertos enfermos experimentaran exacerbaciones en el curso de su estado reumático. Por lo general, una "presión" medicamentosa de 100 mg. durante 5 días ha permitido reducir los síntomas exacerbados en la mayoría de los casos, hasta que luego se ha podido reemprender la medicación a las dosis previas de sostenimiento.

Manifestaciones adversas de la cortisona

Frecuencia general. — Las reacciones secundarias se presentaron en más de una tercera parte de nuestros pacientes. Corregimos esta toxicidad únicamente suprimiendo o disminuyendo las dosis; deliberadamente evitamos otros métodos, como la reducción de los cloruros y de las bebidas, el empleo del cloruro potásico como diurético, el empleo de estrógenos para evitar las acciones androgénicas, o la utilización de la testosterona para dominar las pérdidas de nitrógeno.

En términos generales, estas manifestaciones secundarias se apreciaron como ligeras, y en todos los casos desaparecieron al reducir la dosificación.

Frecuencia con relación a las dosis. — Como era de esperar, se encontraron muchas menos reacciones desfavorables con dosis reducidas de sostenimiento que con las dosis elevadas iniciales. Los signos adversos aparecieron en 14 de los 42 enfermos (el 33 %) durante la administración

de dosis de 100 mg. Por contraste, estas reacciones se precisaron en sólo 3 de los 36 pacientes (el 8,3 %) durante el curso de las dosis de sostenimiento.

De los 3 pacientes con manifestaciones evolucionadas con dosis de sostenimiento, 2 ya las habían presentado con las dosis iniciales. El hidraderma general moderado se presentó en uno después de 12 inyecciones de 100 mg.; la retención del líquido desapareció 5 días después de interrumpir el medicamento, pero apareció de nuevo con dosis diarias de 50 mg. El otro paciente padeció de un exantema purpúrico de las piernas durante el período de la dosificación intensa; estas lesiones desaparecieron con la interrupción de la terapia, pero al reemprenderla con dosis de 50 mg., aparecieron el acné, la hipertrichosis facial, la amenorrea, la hiperplasia tiroidea y la redondez de la cara. El tercer paciente presentó el exantema purpúrico con dosis de sostenimiento de 50 mg.; esta manifestación desapareció con dosis de 75 mg., los días alternos, manteniéndose, sin embargo, la acción favorable sobre la artritis.

Frecuencia con relación al sexo. — Estas reacciones desfavorables son más frecuentes en las mujeres, probablemente porque su mecanismo hormonal es más complejo.

Retención de líquidos. — Este fué el efecto secundario encontrado con más frecuencia; el edema visible, casi siempre de las extremidades inferiores y de la cara, ocurrió en 11 ocasiones. En 9 de estos 11 casos, el edema y el consiguiente aumento del peso aparecieron durante la administración inicial del medicamento. En 8 de estos casos, el fenómeno fué transitorio, para obedecer a la reducción de las dosis. Como hemos dicho antes, en un caso tuvo que resolverse la supresión a causa de anasarca generalizada; al reemprender la medicación a base de 50 mg., el síntoma reapareció.

Distribución del tejido adiposo.—Tres mujeres se quejaron de aumento de la circunferencia pélvica, pero esta particularidad pareció estar en relación con el aumento general del peso del cuerpo. La redondez de la cara ocurrió en 5 pacientes, en una de ellas muy pronunciada. En cuatro, apareció en el curso de las dosis iniciales; en una, durante las dosis de sostenimiento.

Acción andrógena. — El acné moderado apareció en la cara y otros puntos, en una mujer, después de 51 días de terapia con la cortisona; esta misma paciente vió aparecer la hipertrichosis moderada y ligera virilización de la voz. Estas manifestaciones desaparecieron por completo después de 21 días de interrumpir la medicación. Otras 2 mujeres parecieron experimentar ciertas hipertrichosis.

Menstruación anormal. — En una paciente se registró la amenorrea y

en otra la oligomenorrea. Es interesante que los efectos andrógenos evolucionaron al mismo tiempo en ambas.

Acciones sobre el sistema nervioso. — Casi todos los pacientes de esta serie pasaron por algún trastorno psíquico, pero casi siempre esta modificación del psiquismo se tomó como favorable. Las reacciones consistieron en sensaciones de bienestar y alivio de la actitud mental. Los pacientes deprimidos y quejosos, sin esperanzas o resignados, se convirtieron a los pocos días en joviales, animados, y llenos de fe. Varios describieron que su actividad mental había aumentado notablemente, con nuevas ideas, proyectos de negocios y, en una palabra, resultados provechosos y gratos.

La acción sobre el sistema nervioso considerada como adversa apareció sólo en 2 pacientes (dos mujeres en su climaterio) perturbadas ya durante algunos años antes de la administración de la cortisona; los trastornos consistieron en insomnio y nerviosidad muy acentuada. Se comprobó que ambas habían sido tratadas por hipertiroidismo y bocio adenomatoso, el cual aumentó de tamaño durante la administración del medicamento. Esta sintomatología decreció considerablemente en una y desapareció en la otra, después de disminuir la dosis de la hormona a 50 mg. diarios.

Modificaciones de la tolerancia para los hidratos de carbono. — En 24 de los 42 pacientes se practicaron las pruebas acostumbradas para comprobar la tolerancia a los hidratos de carbono. Antes de la terapia, las pruebas fueron normales en 21 y anormales en 3. De estos últimos, dos registraron curvas típicas de diabetes melitus latente, en tanto que en el otro se encontró la glucosuria renal. En los 21 pacientes con curvas iniciales normales, apareció alguna irregularidad de la tolerancia durante el período terapéutico.

Trastornos varios. — Algunos síntomas, como cefalalgias y vértigos ligeros, aparecieron en bastantes enfermos al iniciarse el tratamiento. Ya hemos enumerado antes la gran variedad de molestias, generalmente corregibles con dosis de sostenimiento, que aparecen en el curso del tratamiento de la cortisona. Se lamentaron dos fracturas espontáneas en dos pacientes de edad bastante avanzada, una del cuello del fémur y otra de la duodécima vértebra dorsal.

Comentario

Sólo el tiempo y la futura experiencia señalarán las completas posibilidades terapéuticas de la cortisona en la artritis reumatoidea. En principio, se cuenta hoy día con un hecho fundamental de esta terapia: la hormona suprime la actividad reumática pero no cura la patología funda-

mental, con la consecuencia de que, si se desea sostener la acción antirreumática, debe administrarse la cortisona sin interrupción. La pregunta de si la hormona se puede administrar con seguridad, y al mismo tiempo con eficacia, durante lapsos prolongados de varios meses o años, no podrá responderse positivamente hasta que se haya acumulado mucha mayor experiencia clínica en relación con las dosis y los métodos de administración, superiores conocimientos con respecto a sus actividades fisiológicas, y más extensa información sobre las consecuencias de su empleo prolongado y repetido.

Sin embargo, parece que en los casos que acabamos de citar, los más intensos y los moderadamente graves pueden mantenerse dominados clínicamente durante largos períodos con dosis de cortisona entre los 32 y los 65 mg. al día, con tal que se hayan empleado dosis superiores en el comienzo de la terapia para suprimir las grandes manifestaciones de la enfermedad. Relativamente, han aparecido muy pocas reacciones secundarias durante el período de sostenimiento en el que se han empleado estas pequeñas dosis, a veces de hasta más de los 6 meses. Ciertos médicos han expresado sus temores de que el empleo prolongado de la cortisona durante meses y años pueda provocar la atrofia adrenocortical permanente; hasta la fecha, de todos modos, los efectos adversos han sido temporales, con desaparición al suprimir la hormona o meramente reduciendo la cantidad administrada. Cierta analogía puede indicarse en los casos de síndrome de Cushing como resultado de un tumor unilateral de la corteza suprarrenal; en estos casos, la corteza del lado opuesto puede sufrir la atrofia manifiesta, pero su función se reemprende, incluso varios años después, si el tumor hiperfuncional se extirpa quirúrgicamente.

HENCH y sus colaboradores han sugerido que la terapia interrumpida podría provocar una respuesta más fisiológica que la administración continua. Sin duda, los planes de administración futuros deberán formularse a base de la posibilidad de dar la cortisona, en tabletas, por vía oral, lo cual ha sido anunciado ya por varios experimentadores.