

Farmacología de los esteroides antiinflamatorios.

JOSEFINA INGIANNA, M. S.*

I. INTRODUCCION

La inflamación es tal vez uno de los más grandes capítulos de la Patología y desde los tiempos de Hipócrates se ha tratado de combatirla en todas sus formas. En los últimos diez años, la terapéutica de la inflamación ha hecho grandes adelantos dirigiéndose hacia la búsqueda de fármacos etiológicos. Estos se han encontrado para la mayoría de las inflamaciones infecciosas; en otro tipo de inflamaciones, como en el *reumatismo poliarticular agudo*, los agentes usados se pueden considerar únicamente como sintomáticos.

En el siglo pasado se usaron ampliamente las drogas antipiréticas y analgésicas. Entre éstas el ácido acetilsalicílico, que tiene acción contra el componente doloroso de la inflamación, lo mismo que una acción *antirreumática* y antipirética. Se notó que la administración de Aspirina disminuía el curso de la enfermedad y se creyó que debía existir algo más que una simple acción a nivel de los síntomas.

Los fármacos antiinflamatorios fueron reconocidos como tales después de una observación hecha en el curso de un tratamiento de *reumatismo poliarticular agudo* con salicilato de sodio, en el que se constató una remisión de las condiciones locales de la zona inflamada. Este hecho hacía suponer una acción del salicilato más amplia que la simple acción central. El mecanismo, más que *sintomático*, debía ser *patogénico*. Pero la existencia de fármacos antiinflamatorios fue más evidente cuando se observó que la disposición del organismo a sufrir inflamaciones, estaba bajo el gobierno de las hormonas corticales de la glándula suprarrenal, ya que en estados de *hipercorticosis suprarrenal* las inflamaciones se atenúan.

En los Estados Unidos un grupo de estudiosos, entre ellos el químico Kendall (15), llegaron a la brillante conclusión de que administrando hormonas suprarrenales se controlaba la inflamación. Fue así como se usó la cortisona con muy buen éxito, que no curaba la causa de la inflamación pero que atenuaba los síntomas y el curso patogénico.

Cuando en los años de 1948 y 1949, se conoció la propiedad antiinflamatoria de la cortisona (12), se hizo alusión a los fármacos entonces usados con ese objeto y se preguntaron si los diversos salicilatos, Aspirina, etc. no actuaban por vía indirecta, estimulando la excreción de cortisona, o tal vez, en

* Cátedra Farmacología. Escuela Medicina Universidad de Costa Rica.

la utilización periférica de la misma. También los patólogos se preguntaron, si por casualidad, las variaciones de excreción de las hormonas suprarrenales interferían con los mecanismos patogénicos de la inflamación. Se aislaron después entre 20 y 30 hormonas de las glándulas suprarrenales, algunas son activas en la inflamación como la cortisona; otras inactivas como la aldosterona y, finalmente, otras más bien contraproducentes, como la desoxicorticosterona, que no tiene acción anti sino proinflamatoria. Luego de estas observaciones se dirigió el pensamiento hacia la posibilidad de crear artificialmente compuestos mucho más activos que la cortisona. Se hicieron así modificaciones al núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno y se obtuvieron compuestos semejantes a los suprarrenales que no se encuentran en el organismo y que tienen una actividad mucho mayor que la de los esteroides fisiológicos.

Los avances relacionados con la estructura y potencia de estos compuestos lo mismo que sus efectos sobre sistemas metabólicos, y de electrolitos o de tejidos son importantes en terapéutica y han motivado este trabajo de revisión.

II. MECANISMO DE ACCION DE LOS ESTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS

Podemos dividir las hormonas suprarrenales en tres grupos:

- a. mineralocorticoides
- b. glucocorticoides
- c. andrógenos

De éstas sólo los glucocorticoides son los activos como antiinflamatorios. Los mineralocorticoides tienen una acción sobre el equilibrio hidrosalino a nivel renal. Actúan en la reabsorción de sodio y de cloro en el sentido de que entre más hormona exista a nivel de los túbulos, tanto más sodio y cloro se reabsorbe y tanto más potasio se elimina. Además de esta acción a nivel renal existe otra que actúa sobre la permeabilidad de las células a los electrolitos. Un exceso de mineralocorticoides conduce a una hipervolemia que puede llegar hasta la franca hipertensión. La administración de DOCA (acetato de desoxicorticosterona) puede conducir a este cuadro. Fisiológicamente el equilibrio no está controlado por el DOCA sino por la aldosterona que es mucho más activa.

Existen evidencias que tienden a demostrar que la cortisona como tal, no es un esteroide antiinflamatorio sino que más bien debe ser convertida a hidrocortisona (cortisol) en el organismo para ejercer su efecto antiflogístico (17). Esta, a pesar de tener una acción sobre el mecanismo hidrosalino, desarrolla su máxima actividad sobre el metabolismo glucídico ya que sostiene la gluconeogénesis, creando en esta forma, una fuente de glucosa propia del organismo. Sin embargo, el efecto de esta hormona, lo mismo que el de todos los glucocorticoides, está subordinado a la eficiencia del páncreas. Si éste no funciona, dichas hormonas tendrán un efecto diabetógeno mientras que en el caso contrario, se obtiene un aumento del glucógeno hepático que puede no manifestarse en estados hipoglicémicos pues en estos casos la glicogenólisis hepática está aumentada (5).

Los glucocorticoides tienen una acción sobre el metabolismo del nitrógeno actuando en sentido negativo sobre el anabolismo o hasta acelerando el catabolismo. En los animales tratados con exceso de glucocorticoides se puede ver, claramente, una atrofia notable de los músculos y en algunos casos osteoporosis.

Los andrógenos tienen en cambio, una acción opuesta a la de los corticoides. En esta forma se obtiene que los efectos de las hormonas suprarrenales están condicionados al nivel hematotísular de los respectivos antagonistas.

Es posible influenciar la secreción fisiológica de las hormonas suprarrenales a través del ACTH en forma prominente sobre los glucoactivos y en menor grado sobre los andrógenos. Las hormonas mineralocorticoides, por el contrario, son independientes de la regulación del ACTH pero están condicionadas al nivel hemático mineral (19).

Todo esto nos demuestra que desde el punto de vista terapéutico, también el ACTH y los otros compuestos que liberan hormonas suprarrenales, pueden ser útiles como antiinflamatorios.

Podríamos ahora preguntarnos si los efectos metabólicos de las hormonas suprarrenales tienen alguna relación con la acción antiflogística. Es muy difícil hacer una correlación entre la inflamación y la acción sobre el metabolismo de los glúcidos, de las proteínas e indirectamente de los lípidos. Podemos sin embargo considerar los mecanismos mediante los cuales se realiza la inhibición de la inflamación por parte de las hormonas corticosuprarrenales.

a) MECANISMO VASCULAR: todos estamos de acuerdo en atribuirle al sistema vascular terminal, una parte prominente en el mecanismo del proceso inflamatorio. Este contempla una permeabilidad aumentada de los vasos con consiguiente paso de sustancias plasmáticas y células de éstos a los tejidos. Las hormonas suprarrenales tienen la capacidad de disminuir la permeabilidad capilar.

Son también capaces, cuando se administran en dosis altas, de conducir a un estado hipertensivo similar a aquel que se presenta en los estados de hiperfunción suprarrenal (síndrome de Cushing). El mecanismo de tal hipertensión es diverso para los mineralocorticoides como para los glucocorticoides. Se demuestra experimentalmente que la hipertensión con DOCA está íntimamente ligada a la presencia de iones sodio, por lo tanto, no aparece en el animal tratado simultáneamente con DOCA y mantenido en una dieta carente de sodio (11). Bien diverso es el comportamiento de la hipertensión con cortisona, la cual, si bien es de menor grado, se desarrolla también en animales con una dieta hiposódica. En este tipo de hipertensión existe una respuesta aumentada del sistema vascular a la norepinefrina (endógena o exógena) (16).

Concluimos diciendo que mientras que la hipertensión por DOCA depende del equilibrio hidrosalino, aquella producida por la cortisona se debe a la acción sobre el sistema vascular.

b) MECANISMO CELULAR: también se ha sugerido que junto a la acción sobre el sistema vascular se delinea una acción mucho más discutida sobre el sistema celular. Por ejemplo, en la inflamación experimental de la

oreja de conejo, si se administra hidrocortisona y se cuentan luego los leucocitos presentes en la zona en que se había provocado la inflamación, se ve cómo estos leucocitos en el animal tratado, son muy inferiores en número a los que se encuentran en el animal no tratado. La explicación más obvia de este hecho es que la cortisona impide el aumento de la permeabilidad capilar y en esta forma dificulta la diapédesis característica del proceso inflamatorio. Se trata por lo tanto de un impedimento mecánico a la emigración de los leucocitos a la zona inflamada.

Veamos ahora lo que sucede en la evolución de dos inflamaciones, una con tratamiento cortisonico y otra en su curso normal. Es lógico que en la que se desarrolla fisiológicamente, los gérmenes desaparecen después de un tiempo. Esto porque los gérmenes serán fagocitados por los neutrófilos que acuden inmediatamente; en la otra inflamación, en la que por las razones ya vistas los leucocitos tienen una alteración en los fenómenos de diapédesis, los gérmenes, en lugar de desaparecer, más bien se multiplican. Se establece como consecuencia un estado de bacteremia que puede conducir al animal a la muerte en el segundo día (13).

Vemos pues cómo una terapéutica de la inflamación hecha exclusivamente con cortisona, en lugar de conducir a una mejoría, debilita la barrera orgánica a la infección. Se impone por lo tanto, la asociación de la cortisona con un agente bactericida específico para los gérmenes. Actualmente se usa asociarlos a los antibióticos; es lógica la asociación si el antibiótico usado es de tipo bactericida; menos lógica es la combinación con antibióticos de tipo bacteriostático ya que la acción de estos últimos depende de las defensas del organismo, las cuales se encuentran disminuídas por los corticosteroides.

Sigamos adelante con las consideraciones de los efectos de la cortisona sobre las células circulantes. Sabemos que bajo tratamiento corticoide e hidrocorticoide se obtiene una neta caída de los eosinófilos circulantes. La hipótesis de que la cortisona provoque una disminución esplénica de los eosinófilos ha desaparecido, porque se ha visto que en los animales esplenectomizados se presenta también una caída de los eosinófilos. Se pensó que ocurriese una disminución en la producción de tales elementos, pero se ha demostrado que esta hipótesis es igualmente infundada porque los eosinófilos tienen una vida cuya duración no está de acuerdo con la repentina desaparición de dichos elementos. Una tercera hipótesis que falta de ser confirmada, pero que ha sido observada *in vitro*, es la de que los eosinófilos sufren, por acción de la cortisona, una citólisis directa.

Los linfocitos totales están también disminuídos por acción de la cortisona. El estado linfocitopénico depende de las dosis empleadas. Este estado se acompaña además de una regresión de todo el aparato linfático del organismo; se nota además una disminución decisiva de los procesos mitóticos de los elementos linfoides, que normalmente, en el transcurso de una inflamación, se estimulan en correlación con la producción de anticuerpos. La acción depresora sobre el sistema linfocitario sería importante no tanto en los fenómenos inmediatos locales, tisulares y vasculares del proceso inflamatorio, sino más bien, en las repercusiones generales que son a menudo provocadas por la inflamación y relacionadas con la producción de anticuerpos de parte del organismo.

Tales observaciones han abierto un nuevo horizonte en lo que respecta al empleo de estas hormonas. De ahí la aplicación que tienen en ciertos casos de leucemia linfática, de linfosarcoma y de otras enfermedades hemáticas, todas susceptibles al tratamiento sintomático no curativo, con dosis relativamente altas de esteroides antiinflamatorios.

Otras células que deben considerarse en el proceso inflamatorio, son los macrófagos. Sabemos que, cuando un cuerpo extraño se introduce intracutáneamente, los tejidos vecinos reaccionan formando un granuloma. En el animal bajo tratamiento cortisónico el granuloma no se produce y el examen histológico nos revela la ausencia de macrófagos alrededor del cuerpo extraño (7).

Esta acción de la cortisona nos manifiesta cómo, —a pesar de sus desventajas— la atenuación de la capacidad reactiva del organismo, frente a la introducción de un cuerpo extraño, tiene notables consecuencias. Este es el caso de los injertos de tejidos que hasta hoy eran un problema por la alta capacidad reactiva del organismo. Hay muchísimos experimentos que tratan de explicar este mecanismo y se ha llegado a la conclusión de que, a propósito de los macrófagos, también valen las variaciones en la permeabilidad capilar, como para los leucocitos y que hay, en este caso una atenuación de la liberación de aquellas sustancias que determinan la migración de los leucocitos. Esta última circunstancia quedará más clara si consideramos la acción que tienen los cortisónicos sobre los mastocitos.

Los mastocitos del peritoneo de la rata, lo mismo que los mastocitomas, disminuyen con el tratamiento corticoide (1), pues éstos tienen una acción regresiva sobre los mastocitos ya sea en condiciones normales o patológicas. Las propiedades funcionales de los mastocitos son también afectadas por el tratamiento cortisónico. El ácido hialurónico, que se encuentra presente en las células, lo mismo que la histamina, heparina y serotonina también disminuyen con el tratamiento (18). El tiempo para la resíntesis de estas sustancias en el protoplasma depende de la situación hormonal del organismo. La cortisona obstaculiza esta resíntesis mientras que el DOCA la facilita. La reacción celular de la histamina también se disminuye con el tratamiento cortisónico.

Podemos, por tanto, concluir que el tratamiento cortisónico a dosis elevadas y por un tiempo prolongado, deprime la actividad global de los mastocitos impidiendo en última instancia, la liberación de aquellas sustancias activas tipo histamina, etc; esto puede ser por lo menos en cierto tipo de inflamaciones, sinérgico con las otras acciones antiinflamatorias de la cortisona sobre el sistema vascular. La disminución de la histamina presente, trae como consecuencia una acción paralela sobre la permeabilidad capilar (disminución de la posibilidad de los vasos pequeños de dilatarse).

Vale la pena también considerar la acción de la cortisona sobre la actividad global del sistema retículo endotelial. Esta no influye sobre la capacidad del sistema retículo endotelial para fagocitar, sino que más bien influye sobre el período de tiempo necesario para que estas células se liberen de los gránulos ingeridos y que sean nuevamente capaces de ejercer su función. Sucede que las células del sistema retículo endotelial no se liberan de los gránulos ingeridos.

Veamos ahora cómo se desarrollan los procesos de reparación consecutivos a un proceso inflamatorio, en un individuo tratado con cortisónicos. El

experimento es fácil de demostrar en la herida de un animal tratado con cortisona a altas dosis: ésta no se cicatriza porque existe una inhibición del tejido de granulación (20). El mecanismo es complejo. No hay duda de que tiene importancia el efecto de la cortisona sobre los vasos pequeños: falta de permeabilidad capilar significa menor flujo de sustancias nutritivas a los tejidos, de manera, que no sólo la neoformación vascular se impide sino también la multiplicación de los fibroblastos.

Otra acción propia de los cortisónicos, es la de impedir la suficiente producción de anticuerpos por parte del organismo (2). La mayoría de los autores correlaciona esto con la inhibición que los cortisónicos ejercen sobre el sistema linfático, ya que analogías semejantes, han sido obtenidas con animales que han estado bajo la acción de los rayos X o, con otras sustancias que sean capaces de producir una inhibición de la linfocitopoyesis.

Naturalmente que este efecto sobre la producción de anticuerpos se obtiene sólo cuando se emplean dosis fuertes de corticoides. Por eso hay que recordar que los cortisónicos en manos del médico representan una potentísima arma de doble filo. El empleo de fuertes dosis de cortisona nos ha permitido por primera vez combatir determinadas enfermedades causadas por una exagerada y anormal producción de anticuerpos, tales como la anemia hemolítica autoinmune.

Debemos pues, tener presente las dos modalidades de acción de los esteroides suprarrenálicos, las cuales dependen de las dosis usadas:

a) En pequeñas dosis tienen una acción selectiva a nivel de los vasos y tejidos de la inflamación.

b) En dosis grandes se desarrollan efectos diversos que pueden ser útiles o no: terapéutica de las enfermedades autoinmunes; terapéutica sintomática de la leucemia y linfosarcoma; desventajosa es la posibilidad de desarrollo de un proceso infeccioso sin la inmunización natural del organismo.

En dosis altas se produce también una acción sobre las alergias en las que se desarrollan gran cantidad de anticuerpos. El efecto de los esteroides antiinflamatorios será más intenso cuanto mayor sea la sensibilización con producción de anticuerpos en la alergia y cuanto más se desencadene ésta a nivel de aquellos sistemas, en los cuales las reacciones vasculares sean de gran importancia.

Nos falta considerar la acción de los corticoides sobre las toxinas bacterianas. Algunos datos al respecto son bastante precisos: en el caso de la Schigella, del meningococo, de la Salmonella tifosa, lo mismo que en el de los pirógenos bacterianos, el ACTH y la cortisona atenúan su toxicidad (14), probablemente debido a que las acciones de estos tóxicos son a nivel vascular. Sin embargo, esta característica de los cortisónicos es selectiva sobre ciertas toxinas. Además, las dosis altas de cortisónicos han reproducido experimentalmente la fragilidad vascular que es característica del síndrome de Cushing y si la acción de ciertas toxinas se desarrolla a nivel de los vasos, es lógico que la cortisona a dosis fuertes, puede más bien ejercer un efecto sinérgico.

III. ACCIONES INDESEABLES DESDE EL PUNTO DE VISTA TERAPEUTICO

A la par de las acciones antiinflamatorias de los esteroides, hay que tener presentes sus efectos colaterales y secundarios, que se producen en tratamientos prolongados.

Hemos ya visto como se puede producir una diabetes esteroidea tanto más grave cuanto mayor sea la hipofunción pancreática. También hemos visto cómo puede producirse hipertensión acompañada de hiperlipemia e hipercolesterolemia (signos característicos del síndrome de Cushing) que constituyen un terreno efectivo para el desarrollo de un proceso arterioesclerótico.

Podemos también ver la formación de edemas. Estos están sujetos a la retención de sodio, que a su vez depende de la acción sobre el metabolismo mineral que los glucocorticoides poseen en diverso grado y que si bien es cierto no es específica como en el caso de la aldosterona y del DOCA, en las altas dosis empleadas sí se pueden producir. Además de la retención de sodio hay también retención de cloro y tendencia hacia la hipopotasemia.

Otros disturbios característicos pueden ser del sistema nervioso. Normalmente los esteroides pueden producir un ligero estado de euforia, pero en ciertos individuos se puede llegar hasta estados de psicosis (6).

Una acción más de los corticoides es sobre el metabolismo proteico, que puede conducir a la atrofia muscular y a la osteoporosis. Tal acción se produce también sobre el tejido conectivo y particularmente, sobre las fibras reticulares que sostienen los vasos pequeños (el llamado soporte vascular externo), que explican el aumento de la fragilidad de los vasos. Esta, a su vez, puede ser la causa de microaneurismas con la correspondiente hemorragia capilar.

Vale la pena recordar, en este momento, la importancia que para el médico tiene el tratamiento con corticoides para una causa cualquiera, en aquellos pacientes ulcerosos o con sintomatología gástrica, ya que los corticoides pueden producir un agravamiento del proceso ulceroso hasta la perforación —por mecanismos poco claros— sin aparente sintomatología. Es necesario por lo tanto un control continuo con exámenes radiológicos en individuos tales como los exulcerosos, los que sufren de hiperacidez gástrica, etc.

Entre los efectos más graves que se pueden presentar en el tratamiento con corticoides están aquellos, consecuencia de la suspensión brusca del mismo, después de tratamientos prolongados. No hay efectos inmediatos porque todavía están en circulación suficiente cantidad de los esteroides que fueron introducidos por el tratamiento, y que el organismo destruye con gran velocidad a nivel del hígado. De manera, que después de uno a dos días, la cantidad de esteroides exógenos se reduce prácticamente a cero; a este punto deberíamos ver entrar en juego la acción de los esteroides fisiológicos, pero en cambio, nos damos cuenta de que las suprarrenales han perdido su actividad. Con el tratamiento hemos producido una suprarrenalectomía terapéutica. Histológicamente la suprarrenal se ha atrofiado particularmente en aquellas zonas productoras de las hormonas. Desde el punto de vista químico encontramos una disminución del colesterol, ácido ascórbico, esteroides suprarrenales con excepción de los

andrógenos. En conclusión nos encontramos frente a un individuo que presenta un síndrome de Addison artificial.

La suspensión del tratamiento, siempre debe hacerse gradualmente. Pero esto no basta, hay que reactivar la secreción fisiológica del ACTH que ha sido interrumpida por el tratamiento. La secreción hipofisaria de ACTH está regulada por el nivel hemático de las hormonas glucoactivas corticales; si tenemos un alto nivel de tales hormonas, por la administración exógena, es lógico que la secreción hipofisaria cese.

La hipófisis por el ACTH tiene a nivel suprarrenal dos acciones:

1. Determina la liberación de hormonas glucoactivas.
2. Determina las condiciones tróficas celulares que conducen a una rápida síntesis de las hormonas glucoactivas.

Es por esto importante, asegurarse al final del tratamiento cortisónico, de que la cápsula suprarrenal está en grado de responder a la administración de ACTH que será suplida por la hipófisis y que había sido suspendida por la administración exógena de corticoides. Por esto se debe preceder la interrupción del tratamiento con cortisona, de una serie de administraciones de ACTH, las cuales regeneran las condiciones de eutrofismo de las suprarrenales.

En este momento, nos podríamos preguntar por qué no efectuamos entonces el tratamiento antiinflamatorio con ACTH, en lugar de usar esteroides exógenos, ya que éste tiene la doble ventaja de provocar un aumento del nivel hemático de glucocorticoides y determinar al mismo tiempo una condición de eutrofismo de las células parenquimales de la suprarrenal. Efectivamente, una terapéutica de esta clase sería mucho más fisiológica, pero existe una dificultad de orden práctico: mientras que los esteroides se administran sin ninguna dificultad por vía oral, el ACTH debe ser introducido necesariamente por vía parentérica y debe ser administrado a intervalos cortos porque es rápidamente metabolizado. Es evidente que este tratamiento puede ser usado por períodos cortos de tiempo pero resulta poco práctico cuando el tratamiento dura varios años.

IV. LOS DIVERSOS ESTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS NATURALES Y SINTETICOS

Un hecho importante del descubrimiento de Kendall, sobre la actividad antiinflamatoria de los esteroides fisiológicos, es aquel de haber estimulado la búsqueda de esteroides de acción similar a los naturales.

La industria ha respondido positivamente. Desde 1948 hay una serie de medicamentos a base de nuevos esteroides antiinflamatorios. Esto ha complicado la labor del médico pues es necesario el conocimiento exacto de cada esteroide usado, de manera que sea posible, según el caso, escoger el producto apto y sobre todo para poder orientarse con seguridad en un terreno tan peligroso.

La primera etapa, en la síntesis de los esteroides nuevos, está representada por la síntesis de la 9 fluorohidrocortisona y de la 9 fluorocortisona (8).

Estos esteroides obtenidos en el 53 por los norteamericanos, tienen una acción idéntica a la de la cortisona e hidrocortisona, pero son más potentes, tanto que se usan a dosis mucho más bajas que la cortisona.

En una etapa sucesiva se sintetizó la prednisona y la prednisolona (3). Estos tienen una actividad antiflogística 4 ó 5 veces mayor que la de la cortisona. Además, su actividad sobre el metabolismo hidrosalino es notablemente inferior; se pueden emplear como antiinflamatorios sin que aparezcan los disturbios causados por la cortisona e hidrocortisona en el metabolismo hidrosalino. En ciertos casos, la prednisona y la prednisolona se comportan como diuréticos (10). Desde los otros puntos de vista los inconvenientes presentados por la cortisona e hidrocortisona están presentes también con la prednisona y la prednisolona. Su comportamiento diverso en el metabolismo mineral, ha permitido su uso en cardíopatas, en los cuales la actividad hidrosalina de los cortisónicos constituía una contraindicación insuperable. Otra ventaja ha sido la de no tener que mantener al paciente en tratamiento cortisónico bajo dieta hiposódica.

Si consideramos la serie de esteroides: aldosterona y desoxicorticosterona; hidrocortisona y cortisona; prednisona y prednisolona vemos que mientras la actividad sobre el metabolismo hidrosalino disminuye progresivamente, la actividad antiinflamatoria se comporta en forma contraria. (Cuadro Adjunto).

POTENCIA RELATIVA DE LOS PRINCIPALES GLUCOCORTICOIDES (21)

	Actividad relativa en términos de cortisona	
	Antiinflamatorios (glucocorticoides)	Retención de Na
Cortisona	100	6
Desoxicorticosterona	1	100
Hidrocortisona	125	6
Prednisona	500	5
Prednisolona	500	5
Metilprednisolona	625	(*)
Triamcinolona	625	(*)
Dexametasona	3300	(*)

(*) negligible.

Otra etapa en la síntesis de nuevos esteroides la representa la síntesis de dexametasona que se obtuvo introduciendo un átomo de flúor a la prednisolona (4). El flúor potencializa todas las acciones del esteroide: se usan dosis de cortisona e hidrocortisona de 100-150-200 y también 300 mgm por día

(dosis inicial), se pasa luego a la prednisona y prednisolona con dosis de 30-40 mgm por día y con la administración del átomo de flúor se ha logrado disminuir la dosis a 1-2 mgm por día. La introducción del flúor ha potencializado toda la actividad de la prednisolona, con excepción de la acción sobre el metabolismo hidrosalino, por lo que se ha obtenido un compuesto más específico y más fuerte como antiinflamatorio y de menor acción sobre el metabolismo hidrosalino.

Además como ya hemos dicho, en ciertos casos la prednisolona y la dexametasona en mayor grado, tienen efectos diuréticos. El mecanismo sería el siguiente: sabemos que la aldosterona regula en el organismo un particular tipo de reabsorción de sodio. Si introducimos en el organismo la prednisolona o la dexametasona se realiza un fenómeno de competición entre las moléculas introducidas y la aldosterona. Los efectos nutriuréticos de estos compuestos serán proporcionales a la cantidad de aldosterona presente en el organismo. Este concepto que a primera vista puede parecer relativamente complicado, se puede entender fácilmente con el siguiente razonamiento: la aldosterona facilita la reabsorción de sodio y por lo tanto, en último análisis, es un anti-diurético. La prednisona y la dexametasona son en cambio diuréticos, pues se oponen a la reabsorción de sodio producido por la aldosterona con un mecanismo que hemos dicho de competición. Un mecanismo de esta clase presupone un sustrato sobre el cual se lleve a cabo la competición, tal sustrato en nuestro caso es la aldosterona. Faltando este sustrato es evidente que el mecanismo no se desarrolle y es igualmente evidente que entre más sustrato exista, más intenso será el mecanismo diurético de la prednisona y la dexametasona.

Todo esto se ha confirmado experimentalmente. Si se tiene un grupo de animales con dieta hiposódica, es posible provocar en ellos un aumento de la cantidad de aldosterona circulante (9) (compensación del organismo a la deficiencia de sodio). Inversamente, un grupo de animales con dieta hipersódica, presenta un bloqueo casi absoluto de la excreción de aldosterona. Por lo tanto, en el primer grupo de animales, con grandes cantidades de aldosterona circulante, la administración de prednisolona o dexametasona produce efectos diuréticos, mientras que en el segundo grupo, casi carente de aldosterona, los mismos compuestos no tienen acción diurética. Esto, porque falta el sustrato sobre el cual se lleva a cabo el mecanismo competitivo.

En el pasado, la terapéutica con corticosteroides ha tenido algunas veces una reputación dudosa por los errores que se han hecho al seleccionar el paciente o las dosis a usar. Tales errores han conducido a un desproporcionado número de efectos indeseables que no justifican los pocos beneficios terapéuticos obtenidos con el tratamiento. Es de esperar, sin embargo, que conforme se conozcan mejor estos compuestos y cuanto más inteligente sea el uso que el médico les dé, sean mayores los beneficios que se obtengan de esta terapéutica.

S U M A R I O

Se presenta una discusión de los posibles mecanismos por los cuales los glucocorticoides ejercen su acción antiinflamatoria. Se señalan además los principales efectos indeseables que se pueden presentar en tratamientos prolongados o con el uso de dosis altas de estas hormonas, así como la utilidad que estos mismos efectos pueden tener en la terapéutica de casos específicos.

A pesar de que en general todos los glucocorticoides son efectivos como antiinflamatorios, la diferente intensidad de sus acciones colaterales, hacen necesario el conocimiento individual de la farmacología de cada compuesto para una terapéutica libre hasta donde sea posible de los serios efectos secundarios al tratamiento.

S U M M A R Y

The possible mechanisms of action of the antiinflammatory steroids are discussed. The main side effects which can be developed in prolonged treatments or with the use of high doses of these hormones are explained, as well as the possible usefulness of these effects in specific therapeutic cases.

Despite all the glucocorticoids are in general effective as antiinflammatory steroids, the different intensity in their untoward effects makes it necessary to know the individual pharmacology of each of these compounds for a therapeutic treatment with a minimum of undesired effects.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—ASBOE-HANSEN, G.
Cortisone; *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 80, 677 (1952).
- 2.—BJRNEBOE, M., FISCHER, E. E., AND STOERK, H. C.
The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody; *J. Exp. Med.*, 93, 37 (1951).
- 3.—BLACK, R. L., YIELDING, K. L., AND BUNIM, J. J.
Observations on new synthetic anti-rheumatic steroids and critical evaluation of prednisone therapy in rheumatoid arthritis; *J. Chron. Dis.*, 5, 751 (1957).
- 4.—BUNIM, J. J., BLACK, R. L., LUTWACK, L., PETERSON, R. E., AND WHEDON, G. D.
Studies on dexamethasone, a new synthetic steroid in rheumatoid arthritis; *Arthritis & Rheumat.*, 1, 313 (1958).
- 5.—CANTAROW, A., AND SCHEPARTZ, B.
Biochemistry, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London p. 450 (1962).
- 6.—CLARK, L. D., QUARTON, G. C., COBB, S., AND BAVER, W.
Further observations on mental disturbances associated with cortisone and ACTH therapy; *New England J. Med.*, 249, 178 (1953).
- 7.—DOUGHERTZ, T. F., BIGLER, R., SCHNEEBEL, G. L., AND SALKANICK, H. A.
On the localization of steroid hormones in connective tissue; *Ann. New York Acad.* 64, 466 (1956).
- 8.—FRIED, J., AND SABO, E. F.
9alpha-fluoroderivatives of cortisone and hidrocortisone; *J. Ann. Chem. Soc.*, 76, 1455 (1954).
- 9.—GARROD, O., SIMPSON, S. A., AND TAIT, J. F.
Some factors affecting aldosterone secretion; *Proc. Roy. Soc. Med.*, 49, 888 (1956).
- 10.—GIOTTI, A.
'Basi Farmacologiche della Terapia dell'Infiammazione'; Conferencia en el Instituto de Farmacología de Florencia, Italia, (1959).

- 11.—GOODMAN, L. S., AND GILMAN, A.
The Pharmacological Basis of Therapeutics, The MacMillan Company, New York,
p. 1659 (1960).
- 12.—HENCH, P. S., KENDALL, E. C., SLOCUMB, C. H., POLLEY, H. F.
The effect of a hormone of the adrenal cortex and of pituitary adrenocorticotrophic
hormone on rheumatoid arthritis; Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 24, 181 (1949).
- 13.—JAWETS, E.
Cortisone; Arch. Int. Med. 93, 850 (1954).
- 14.—KASS, E. H., AND FINLAND, M.
Adrenocortical hormones in infection and immunity; Ann. Rev. Microb., 7, 361 (1953).
- 15.—KENDALL, E. C.
Studies related to adrenal cortex; Fed. Proc. 9, 501 (1950).
- 16.—LIDDLE, G.
Clinical Pharmacology of the antiinflammatory steroids; Clin. Pharm. and Therap.
2, No. 5, 615 (1961).
- 17.—PETERSON, R. E., PIERCE, C. E., WYNGAARDEN, J. B., BUNIM, J. H., AND BRODIE, B. B.
The physiological deposition and metabolic fate of cortisone in man; J. Clin.
Invest. 36, 1301 (1957).
- 18.—SCHUMAN, C. R., AND FINESTONE, A. J.
Inhibition of hyaluronidase in vivo by adrenal cortical activation; Proc. Soc. Exper.
Biol. & Med. 73, 248 (1950).
- 19.—SMITH, H. W.
The Kidney. Structure and function in health and disease; Oxford University Press,
New York, p. 1659 (1960).
- 20.—TAUBENHAUS, M., AND AMROMIN.
Steroid Hormones; Endocrin. 51, 183 (1952).
- 21.—WENZEL, D. G.
The Adrenocorticosteroids; Extension Course VII, Kansas University Extension, p.
ID (1960).