

REVISIONES TERAPEUTICAS

PREDNISONA Y PREDNISOLONA

R. FRANCO, S. ALONSO-JIMENO y A. GONZÁLEZ MARTÍNEZ.

Hospital Provincial. Clínica Médica Universitaria.
Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La terapéutica con los esteroides suprarrenales del grupo de los glucocorticoides, cuya acción, en muchos casos espectacular, es bien conocida por todos, estuvo limitada inicialmente al uso de la cortisona, medicamento de estirpe hormonal, en cuyo empleo se fundaron extraordinarias esperanzas para el tratamiento, precisamente, de toda una serie de enfermedades, para las cuales el médico contaba con medios bien pobres de combate y cuya evolución, invariablemente progresiva, bien conducía a la muerte del enfermo o bien le llevaba a estados de incapacidad funcional de tal naturaleza que constituían una obsesión para el clínico y, para todos, una sensación de impotencia que aminoraba notoriamente el espíritu optimista y agresivo que tantas drogas últimamente descubiertas mantenían en el médico y en el enfermo.

Estas esperanzas, como siempre ocurre al comenzar a usarse un medicamento de indiscutible acción terapéutica, fueron, sin duda, exageradas en su comienzo, y bien pronto el número de indicaciones iniciales fué limitándose a las precisas y, en éstas, su acción y su empleo se vieron pronto acompañadas del temor a desencadenar acciones secundarias perjudiciales, cuyo conocimiento fué haciéndose con el uso de la citada cortisona. Ello dió lugar a una actitud de temerosa reserva para su empleo, reserva a la que se unió la dificultad que el exagerado coste de los preparados de cortisona representaba para su adquisición, más al verse que su acción desaparecía rápidamente al dejar de administrarse el esteroide.

Todo lo antedicho condujo a una serie de limitaciones en su utilización, e incluso en muchos casos, por parte de los clínicos, a una repulsa para usarla en aquellos enfermos que por motivos diversos iban a encontrarse incapacitados para seguir un tratamiento de sostén prácticamente continuo.

Estas limitaciones, sintetizadas, eran las siguientes:

- 1) Aparición de complicaciones durante los tratamientos intensos o largos.
- 2) Necesidad, en general, de dosis altas.
- 3) Precisión de largos tratamientos.
- 4) Elevado precio del medicamento.

Las tres primeras, en realidad, pueden resumirse en una sola: aparición de efectos secundarios perjudiciales con las dosis y tiempos precisos para que el rendimiento fuese útil. La cuarta, es ajena al médico en absoluto y por ello no podemos valorarla.

Las complicaciones que aparecen en el curso de los tratamientos con cortisona podían dividirse en graves y leves.

Entre las primeras tenemos el úlcus péptico asintomático, los síndromes psíquicos y los cuadros circulatorios angoroides?

Entre las segundas, fundamentalmente, la diabetes, el Cushing terapéutico y el edema y alteraciones hidroiónicas.

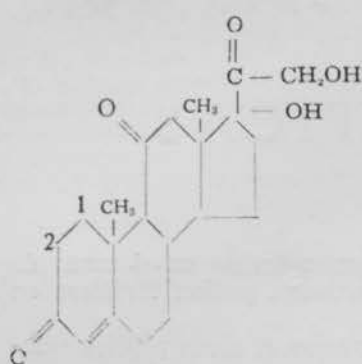
Las primeras, que pueden poner en peligro la vida de los enfermos, son porcentualmente escasas y suponen un riesgo a correr, siempre y cuando la indicación sea precisa y se hayan eliminado cuidadosamente todas aquellas causas que, como un úlcus previo, una Tbc. latente, una psicopatía esbozada o una lesión coronaria, etc., contraindicarían la medicación.

De las segundas, la diabetes y el síndrome de Cushing secundario precisan de dosis elevadas para su aparición y no siempre obligan a suspender por completo el tratamiento. En cambio la aparición de una alteración electroítica no sólo obliga a una dieta molesta de modo persistente y a una vigilancia muy estrecha del enfermo, sino que por aparecer incluso con dosis pequeñas, siempre que sean terapéuticamente útiles, han sido la causa de tener que interrumpir una medicación que se mostraba activa.

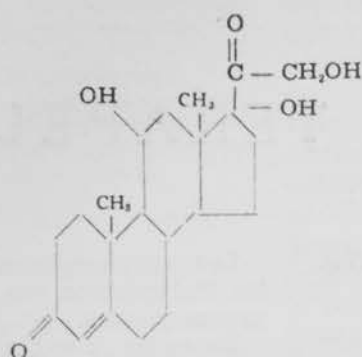
Por todo ello el trabajo de los investigadores se orientó en el sentido de encontrar otros esteroides más activos y, por decirlo así, menos tóxicos, extrayéndolos de fuentes naturales, o de modificar los conocidos para darles una mayor actividad para llegar al desiderátum de su síntesis química, lo cual, lógicamente, permitiría toda clase de modificaciones en su fórmula y, al tiempo, había de disminuir el coste de los preparados.

De este modo fueron apareciendo la hidrocortisona, que es un esteroide fisiológico de idéntica acción que la cortisona, pero comparativamente más activo y eficaz, localmente aplicado; la aldosterona, que se extrajo del residuo activo o fracción amorfa y de acción fundamentalmente mineral corticoide, aunque activa también en el metabolismo de los hidrocarbonados; los derivados halogenados de la hidrocortisona, algunos de los cuales tienen mejor actividad biológica que ella misma, y de los cuales se ha mostrado el más eficaz la 9 α fluorhidrocortisona, en el cual parecen reunirse acciones gluco y mineral corticoide y tiene acción local y tópica y, por último, la prednisona y prednisolona, los cuales van a ser el objeto de nuestro estudio y cuyo empleo y conocimiento muy reciente se ha ido desarrollando a lo largo del pasado año 1955.

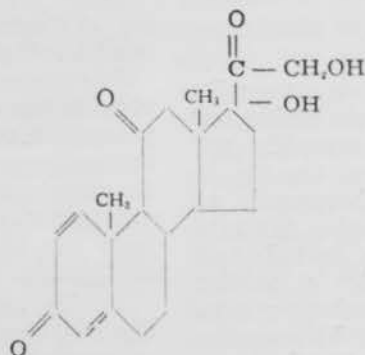
La prednisona y la prednisolona son esteroides de síntesis químicamente análogos a la cortisona e hidrocortisona, respectivamente. La prednisona es la delta-1-4-prednisona, 17 α , 21 diol, 3, 11, 20 triona y la prednisolona es la delta, 1, 4, pregnolona 11 β , 17 α , 21 triol, 3, 20, diona. Sus fórmulas desarrolladas son:



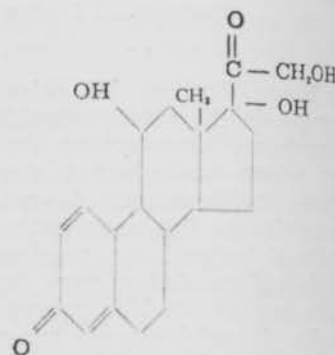
CORTISONA



HIDROCORTISONA



Prednisona.



Prednisolona.

en las que, como vemos, la cortisona y la hidrocortisona sólo se diferencian de la prednisona y prednisolona, respectivamente, por la existencia de un doble enlace entre los carbonos 1 y 2.

Son también conocidos como metacortandracina, y metacortandralona, y asimismo la prednisolona existe también en el comercio con las denominaciones de deltacortril, deltacortef y meticorten.

Esta modificación de la estructura química de los esteroides naturales confiere a estos cuerpos nuevas propiedades que, de manera esquemática e inicialmente, podemos enumerar del siguiente modo:

a) Una actividad antiinflamatoria aumentada con relación a la de sus esteroides naturales homólogos.

b) Asimismo una actividad glucocorticoide mayor.

c) Una menor acción sobre el sistema linfático; y

d) Una actividad disminuida sobre el metabolismo hidroiónico.

Estas propiedades han sido comprobadas, tanto experimentalmente como desde el punto de vista clínico, si bien clínicamente la experiencia es todavía relativamente corta.

Experimentalmente PRESTON, PERLMAN y TOLSKDORF han demostrado que, tanto la prednisona como la prednisolona, impiden en la rata la formación del granuloma inflamatorio, con exudado hemorrágico, que aparece tras la inyección de 25 c. c. de aire y de 1 c./c. de aceite de crotón. Igualmente suprimen el enrojecimiento y el edema y la artritis que siguen a la inyección de sustancias irritantes en la región plantar de la rata; asimismo su acción antialérgica ha sido demostrada experimentalmente.

Tales efectos son, como vemos, superponibles, experimentalmente, a los de la cortisona e hidrocortisona, y la medida de su potencial comparativo de actividad se ha hecho fundamentalmente basándose en tres métodos:

1.º *El descenso de los eosinófilos.*—Es bien sabido que el número de los eosinófilos circulantes se admite que está determinado por la actividad funcional del sistema hipofisopararrenal. Un descenso brusco de dicho número sigue a la administración de cortisona e hidrocortisona en el hombre. Este test (test de THORN), adaptado por SPAIRS y MEYER y por ROSENBERG y cols., permite medir la caída de eosinófilos circulantes en los ratones suprarrenalectomizados a las cuatro horas de la administración de dosis conocidas de esteroides.

2.º *Aumento de la reserva glucogénica del hígado.*—Experimentalmente se calcula por el aumento de glucógeno hepático en ratas suprarrenalectomizadas en ayunas y después de la administración de los esteroides; y

3.º *Por la involución del timo.*—Demostrada por vez primera por PEARSON y sus co's. en la clínica, observando la regresión del timo y de los tejidos linfoides en enfermos de tumores linfáticos tratados con cortisona. En los animales, la masa total de tejido linfático varía en razón inversa a la actividad de la corteza suprarrenal, siendo el timo más sensible que el resto de los órganos linfáticos a la acción de los esteroides 11 oxigenados.

Los resultados con estos diferentes tests demuestran que la prednisona y prednisolona son de tres a cuatro veces más activas que la cortisona e hidrocortisona, resultados que, como veremos más adelante, concuerdan por completo con los obtenidos en la clínica.

Experimentalmente se ha visto asimismo que su toxicidad es muy escasa, siendo toleradas dosis de

muchos gramos perfectamente por la rata, el ratón y el cobaya.

Su acción sobre la sangre ha sido estudiada en las ratas jóvenes y adultas, a las que se administraban dosis entre 2 y 4 mg., y que eran sacrificadas y autopsiadas en diferentes etapas del tratamiento, demostrándose una disminución de los linfocitos y un aumento de los polinucleares. Esta acción es más intensa con la prednisolona que con la prednisona, y dicha acción es reversible al suprimirse la administración del esteroide. El número de células blancas y el valor hematocrito no se influyen.

Tanto la prednisona como la prednisolona dan lugar a una profunda involución del timo, siendo más activa en este sentido la prednisona y siendo esta acción también transitoria.

También experimentalmente ha sido estudiado el efecto de estos nuevos esteroides sobre la retención de agua y sodio y el descenso del potasio, habiéndose demostrado que su actividad en este sentido es escasa, lo que constituye una de las grandes ventajas de estos esteroides sintéticos. Así en el perro, tras la administración oral de dichos compuestos, mantenida durante una semana, los niveles de sodio y potasio en el plasma, se mantienen dentro de límites normales.

Ambos esteroides se han demostrado asimismo más activos que sus homólogos naturales para asegurar el mantenimiento de la vida en la rata suprarrenal extirpada.

Como vemos, pues, los efectos de la prednisona y la prednisolona, estudiados desde el punto de vista experimental, son análogos y más intensos que los de la cortisona e hidrocortisona, con la ventaja de una acción muy escasa sobre el recambio hidroiónico.

En la clínica, los resultados de su empleo, si bien son de escaso tiempo de observación, permiten reconocer las ventajas de estos esteroides sintéticos.

BRUNING, DORDICK y GLUCK, PECHET, ORR y colaboradores, PETTERSON y WYNGEARDEN han demostrado que en los sujetos normales inhiben a la corteza suprarrenal con reducción de la eliminación de 17-cetosteroides y detención del ciclo de la hidrocortisona, y asimismo KUPPERMAN y sus cols. han demostrado que en los enfermos con síndrome adrenogenital se reduce también la cantidad de 17-cetosteroides urinarios. Esta acción de inhibición sobre la función suprarrenal se pone de manifiesto especialmente si el esteroide es bruscamente suprimido, lo cual tiene un gran interés práctico en la clínica, ya que exige la excitación periódica con ACTH para evitar la falta de respuesta ante cualquier agresión intercurrente. FORSHAM, KUPPERMAN y CRISTHY han podido demostrar también el efecto frenador sobre la actividad hipofisaria de estos esteroides, efecto que según FORSHAM es tres veces mayor que el de la hidrocortisona, en sujetos normales, y de tres a cinco veces según CRISTHY.

Su eficacia en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, indicación absoluta de los corticoides naturales, parece dudosa, ya que su menor acción frente a los trastornos electrolíticos que en la enfermedad de Addison aparecen, hace difícil el pensar que pueda sustituir a los derivados naturales de la cortisona y aun a sus compuestos halogenados de intensa acción hidroiónica. El hecho de que en algunas publicaciones se den resultados favorables sobre el empleo de la prednisona y prednisolona en la enfermedad de Addison no es suficiente para que, como

dice HUDSON, dejemos de interpretarlos con suma prudencia.

SHERER ha estudiado la acción de estos compuestos sobre la función tiroidea demostrando que, bajo su actividad, se objetiva una disminución de la capacidad de fijación por el tiroides del I^{131} y un descenso del iodo proteico en el plasma, lo que demuestra una acción inhibitoria de dichos esteroides, seguramente hecha a través de una disminución de la hormona tirotrópica hipofisaria.

Acercas de la acción que sobre el metabolismo tienen estos compuestos, se han hecho numerosos estudios en la clínica que vamos a sintetizar a continuación:

Sobre el metabolismo del agua y de los iones los nuevos esteroides, como ya se había visto experimentalmente, tienen una acción marcadamente menor que los esteroides naturales, de modo que siendo su acción antiinflamatoria unas cinco veces más intensa y su efecto sobre el equilibrio hidroiónico, reteniendo agua y sodio unas tres veces menor, este efecto, perjudicial muchas veces en la clínica, puede considerarse despreciable. Es muy frecuente la aparición, según PECHET, de un discreto efecto diurético al comienzo de su administración, efecto que ha sido asimismo comprobado por DE YENES y DE FOSSEY y por KINSELL, FOREMAN y otros. Dicha acción puede explicarse por un aumento de la filtración glomerular sin modificarse la reabsorción en el tubo y que parece tanto más intensa cuanto el enfermo tratado se encontrase en un estado de edema previo, como ocurre en la enfermedad reumática con signos de insuficiencia cardíaca. NABARRO, STEWART y WALKER han observado en un sujeto sano una pequeña retención inicial del sodio que desapareció espontáneamente, y DORDICK y GLUCK han sido capaces de administrar un litro de solución salina fisiológica intravenosa a un enfermo en tratamiento con dosis terapéuticas de prednisona sin poderse demostrar la aparición de edema y la existencia de retención de sodio.

Ambos esteroides aumentan discretamente la excreción urinaria de potasio, tanto en el hombre normal como en los enfermos, pero en mucha menor proporción que lo hacen la cortisona y la hidrocortisona, equilibrándose luego el balance espontáneamente. Este aumento se observa, sobre todo, en dosis mayores a 30 mg. por día, creyendo SELDING que dicho efecto no es debido a una acción directa de los esteroides sobre el riñón, sino más bien a una liberación de potasio desde el medio intracelular provocada por el aumento del catabolismo nitrogenado tisular que acompaña a los primeros días de la administración de estos compuestos. Efectivamente, esta hiperkaliuria evoluciona paralelamente al catabolismo nitrogenado. De aquí se deduce que dada la escasa acción de estos cuerpos sobre los tubos renales, no es preciso acompañar su administración de una reducción en la ingestión de sal, ni tampoco de una sobrecarga de potasio, ya que bastaría un aporte proteico suficiente para corregir la pérdida de este elemento.

Efectivamente, el aumento del catabolismo nitrogenado puede objetivarse por el del nitrógeno urinario. Este efecto aparece principalmente, como ya hemos dicho, en los primeros días del tratamiento y no es constante, hasta el extremo que BAUNIM y cols. lo niegan, e incluso aseguran encontrar un aumento de la proteinemia con disminución de las globulinas. Sin embargo, la mayoría de los autores están de acuerdo en un aumento inicial del catabolismo proteico.

Sobre el metabolismo de los hidratos de carbono tienen los mismos efectos que la cortisona e hidrocortisona; como es sabido, éstas actúan favoreciendo la glucogénesis y la neoglucogenia e inhibiendo la utilización periférica de la glucosa con un efecto antiheparina. NABARRO, STEWART y WALKER aseguran que la prednisona y prednisolona, si bien tienen todas estas acciones, las poseen en grado menor, agravando apenas o no agravando la diabetes pancreática, y PECHET y otros han visto que es escasa la glucosuria experimental. No se ha publicado su efecto sobre el perro de LONG ni sobre el perro de HOUSSAY. PESTEL ha demostrado experimentalmente el aumento del glucógeno hepático en ratas suprarrenalectomizadas en ayunas por la acción de estos esteroides.

La acción de los esteroides suprarrenales sobre el metabolismo de las grasas es mal conocida. Se desconoce el por qué de la distribución típica de la grasa en el síndrome de Cushing y se sabe únicamente que las hormonas cortisónicas favorecen el depósito de grasa en el hígado y la formación de cuerpos cetónicos, si bien MCKAY, VERZAR, INGLE, THORN, MACH y otros autores que han pensado sobre dicho aumento de los cetonas, no expliquen claramente el modo de que esto ocurra. Los nuevos esteroides sintéticos parecen conservar esta acción sobre el metabolismo graso, aunque no se ha estudiado aún suficientemente su efecto en este sentido.

Sobre el metabolismo proteico la cortisona y sus afines dan lugar a un aumento del nitrógeno urinario. Este aumento pudiera ser debido bien a un efecto catabólico, bien a un efecto antianabólico. CLARK, ALBRIGHT, MACH, etc., parecen demostrar que es por esta segunda vía por donde el aumento de nitrógeno en la orina se hace. Este balance negativo de nitrógeno da lugar a detención del crecimiento en el ser con las epífisis abiertas y a osteoporosis en el adulto, como ocurre en el síndrome de Cushing.

Asimismo producen un aumento en la eliminación de ácido úrico y de creatinina, aumento que fué utilizado por THORN como test para medir la respuesta al ACTH.

Los nuevos esteroides que estamos estudiando mantienen esta acción sobre el metabolismo proteico, por lo cual se aconseja durante su administración el uso de esteroides de acción anabólica, fundamentalmente de testosterona.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Como es lógico, y dada la similitud de acción de estos esteroides sintéticos con los esteroides naturales, pero con un efecto potenciado, las indicaciones terapéuticas de aquéllos han de ser las mismas que las de dichas hormonas; efectivamente, hasta ahora han sido empleadas en las mismas enfermedades en que la cortisona e hidrocortisona se habían mostrado útiles, y vamos a exponer los resultados obtenidos en cada una de ellas.

La indicación más evidente de los esteroides naturales era, como es lógico, la insuficiencia suprarrenal. Bien se trate de una *insuficiencia suprarrenal* provocada quirúrgicamente, como en las suprarrenalectomías llevadas a cabo como tratamiento en el cáncer avanzado de la mama, por ejemplo; bien en la insuficiencia suprarrenal aguda que aparece, verbigracia, en el curso de una sepsis meningocócica; ya en la forma crónica o enfermedad de Addison, el uso de estos esteroides (cortisona e hi-

drocortisona) ha supuesto un marcado avance terapéutico.

Los nuevos esteroides sintéticos que nos ocupan tienen aquí, en contra, precisamente lo que constituye su más clara ventaja para su manejo terapéutico, y es la disociación entre su efecto terapéutico y su acción sobre el metabolismo hidroiónico. En los casos en que fracasa la función suprarrenal, por uno u otro motivo, lo que hacemos es un tratamiento de sustitución en el que nos interesa estén presentes todas y cada una de las acciones que poseen los esteroides naturales, y aunque algunos autores han publicado resultados brillantes con la prednisona como terapéutica sustitutiva, es preciso una mayor experiencia, ya que su falta de actividad sobre el recambio hidroiónico han de hacerla lógicamente inferior a los otros esteroides cortisónicos, especialmente a la hidrocortisona y a la aldosterona.

Fuera de esta indicación, en el resto de las enfermedades es precisamente su menor actividad sobre el metabolismo electrolítico, unida a su mayor potencialidad terapéutica, lo que va a constituir su mayor ventaja.

En la *enfermedad reumática cardioarticular* todos los autores han demostrado que la prednisona y la prednisolona son de tres a cinco veces más activas que los esteroides hormonales, y necesitando en esta afección en general dosis más bien altas de estos últimos, la disminución de sus acciones secundarias les confiere una notable superioridad terapéutica.

En el grupo de las llamadas *enfermedades del colágeno*, como es lógico, han sido usadas por todos los autores. DUPLEY, CLARK y GOLDNIG, en diez enfermos; SPIES en otro grupo y PECHET, COHEN, TURNER, etc., han podido comprobar que en la *artritis reumatoide* su acción ha sido notablemente superior a la de la cortisona e hidrocortisona, mostrándose eficaz en aquellos casos en los que éstas habían fracasado, desapareciendo el dolor, mejorando la tumefacción articular objetivada por la medida del perímetro de la primera articulación interfalángica, y disminuyendo la velocidad de sedimentación al tiempo que se hacían más fáciles los movimientos y mayor la fuerza de aprehensión. La *esclerodermia* mejora igual que con la cortisona, pero necesitando solamente 1/5 de la dosis de ésta, y RADNAN ha publicado seis casos de brillante resultado.

Asimismo en el *lupus eritematoso disseminado*, en la *periarteritis nodosa* y en la *dermatomiositis*, DORDICK, BOLLET, ROBINSON, KINSELL y otros han publicado su experiencia, estando de acuerdo en atribuir a estos esteroides idénticos efectos que los de la hidrocortisona, con la ventaja de una mejor tolerancia y menores dosis; BOLLET, en el *lupus disseminado*, asegura además haber conseguido resultados más brillantes que con la hidrocortisona. MAC EVEN y DORDICK, y DE YENNES y DE FOSSEY, en cuatro casos de *periarteritis nodosa*, y PECHET en uno de *dermatomiositis*, han comunicado excelentes resultados sin ninguna complicación durante el tratamiento. En el *síndrome de Sjögren*, los discípulos de MARAÑÓN han publicado un caso de brillante respuesta a la prednisolona al séptimo día del tratamiento.

En las *dermopatías* hemos de considerar la acción de estos nuevos esteroides desde un doble punto de vista. Su acción local y su acción como terapéutica general. Localmente, la prednisolona, como la hidrocortisona, son eficaces en el tratamiento de

numerosas dermatopatías, mucho más que la cortisona y prednisona, que apenas poseen acción local. Las dos primeras tienen un grupo OH en el carbono 11 que parece ser el que las confiere esta capacidad de actuar localmente, y ambas también y por el mismo motivo, parecen ser útiles en inyección intraarticular, aunque por esta vía el cuerpo más activo parece ser el butil-acetato de hidrocortisona. La prednisolona, en ungüento y pomada, en concentraciones del 0,5 por 100 al 2,5 por 100 es, al igual que la hidrocortisona, antiálgica y antipruriginosa y hace disminuir rápidamente los fenómenos exudativos. Asimismo es eficaz en el tratamiento de las *dermitis alérgicas y medicamentosas* y en los *eritemas* de causa física.

Administradas la prednisona y prednisolona por vía oral son asimismo eficaces en el *pénfigo agudo*, en el cual NELSON y ROBINSON han presentado buenos resultados, y en la *eritrodermia*, *eczemas agudos*, el *psoriasis* y las *urticarias*, los resultados son también muy satisfactorio. En el *eritema polimorfo* los éxitos son espectaculares (CANIZALES y cols.).

En las *enfermedades alérgicas* han sido usados los esteroides sintéticos por diversos autores, siendo donde quizá se hayan mostrado más útiles dichos esteroides en el tratamiento del *asma bronquial*.

Efectivamente, su eficacia es, a veces, sorprendente, y así SHELDON, BARACH, BROWN, TANCA y en nuestra clínica, se han observado resultados espectaculares. SHELDON y BARACH han publicado magníficas respuestas incluso en un grupo de enfermos que respondían deficientemente a los esteroides naturales, incluso con dosis inferiores a 20 mg. diarios. BROWN, en el *status asmático*, ha visto desaparecer la disnea a la segunda dosis, y SPIES y colaboradores también relatan la gran eficacia de dichos esteroides. Pero lo más sorprendente ha sido la información de BARACH, quien asegura haber obtenido una sedación casi completa de la disnea en *enfermos enfisematosos* y con *esclerosis pulmonar*, señalando incluso que en alguno de dichos enfermos en los que existía un cor pulmonale crónico con edema de pulmón, los resultados fueron muy brillantes, demostrándose claramente el efecto diurético de la prednisolona contrario al de retención de agua que tienen los esteroides naturales. DE YENNES y DE FOSSEY han observado asimismo esta diuresis, que llegó en un día a ser de 3.244 c. c., con pérdida de 4,600 kilos en un enfermo con condensación pulmonar e intensa disnea. En el *psoriasis*, en el *eczema alérgico* y en las *dermitis* de igual naturaleza los efectos son también muy beneficiosos.

En las *enfermedades de la sangre* la acción de los nuevos esteroides puede también reputarse muy útil. STEVENSON ha publicado dos casos de *púrpura trombocitopénica idiopática* en los que, al segundo día de administrar 50 mg. de prednisona, desaparecieron los síntomas hemorrágicos, aunque sin aumentar el número de plaquetas. Otros autores también han publicado alguna observación aislada en esta enfermedad.

En las *leucemias* se han obtenido remisiones más o menos duraderas, y así GELLHORN los ha empleado en siete casos de leucemias agudas, obteniendo en cuatro mejorías clínicas y hematológicas, y DE YENNES y DE FOSSEY han obtenido efectos satisfactorios en un caso de leucosis mieloide en su tercera recaída. ISCH-WALL y METREAU han tratado con éxito dos casos de leucemia mieloide crónica, viendo desaparecer rápidamente las adenopatías y me-

yorándose temporalmente la fórmula sanguínea. GELLHORN y SPIES han usado estos esteroides en el *linfosarcoma*, observando ambos una espectacular remisión clínica con descenso de la velocidad de sedimentación, disminución del tamaño de los ganglios y casi normalización de los signos hematológicos, mejoría que fué de carácter temporal y que se repitió en una nueva administración del medicamento.

En las *nefrosis* también han sido usados, especialmente por MAC EWEN y BAXTER, tratando sus enfermos de modo continuo con dosis que oscilaban entre 20 y 50 mg. diarios. De los tres enfermos de MAC EWEN, en dos desapareció completamente la albuminuria, y entre los nueve de BAXTER se cita una curación absoluta, seis mejorías clínicas y analíticas y dos fracasos. DE FOSSEY cita un solo caso con resultados muy dudosos, si bien la dosis empleada fué claramente insuficiente, y en nuestra clínica OYA y PARRA han tratado dos enfermas con desaparición de la albuminuria y gran mejoría clínica.

En las *artropatías crónicas no inflamatorias*, DUDLEY, CLARK y GOLDNIG la han empleado en la *espondilitis anquilopoyética* con muy escaso resultado, mientras que POZUELO refiere un caso de esta misma enfermedad en el que la prednisolona ha hecho desaparecer por completo los dolores y nosotros tenemos un caso con sorprendente mejoría. En los reumatismos deformantes los resultados son muy pobres.

En las *enfermedades neurológicas*, KORNOSCH y CASSIDY y POZUELO y JIMÉNEZ DÍAZ la han empleado en la parálisis facial con magníficos resultados. JIMÉNEZ DÍAZ la ha empleado en el herpes zóster con gran éxito terapéutico.

Y, por último, SPIES ha empleado la prednisona y la prednisolona en un grupo de enfermos con *esprue tropical*, habiendo obtenido resultados muy variables.

Dosificación.—La dosis de prednisona varía, al igual que en los otros corticoides, con la gravedad de la enfermedad y con la respuesta del enfermo. La administración se hace por vía oral. En los casos graves la dosis inicial debe ser de 30 a 50 mg. diarios, dividida en cuatro tomas administradas cada seis horas. Al ceder la sintomatología se disminuye la dosis en 5 a 10 mg. cada cuatro o cinco días, hasta la reaparición de síntomas, calculándose de este modo la dosis mínima de sostenimiento para cada enfermo. En los casos leves o de mediana gravedad, dosis iniciales de 20 a 25 mg. diarios en cuatro tomas suelen ser suficientes; 5 miligramos como dosis de sostén es, muchas veces, eficaz. En enfermos en tratamiento con cortisona o hidrocortisona se empleará la prednisona en un 20-50 por 100 de la dosis de los esteroides naturales, y será aumentada o disminuida según la respuesta del enfermo.

La prednisolona se administra también por vía oral a las mismas dosis que la prednisona y siguiendo la misma pauta que se ha señalado para ésta. En aplicación local se usa en pomadas o ungüentos del 0,50 al 2,50 por 100 en una o dos aplicaciones diarias. No se conoce aún la concentración ni dosificación óptimas de la prednisolona en inyección intraarticular.

Contraindicaciones en el uso de la prednisolona y prednisona.—Las contraindicaciones de estos esteroides son las mismas que las de los esteroides naturales disminuidas en aquellas que se derivaban

del efecto de estos últimos sobre el metabolismo hidroiónico; así, pues, quedan reducidas a las úlceras gastrointestinales en actividad, a las psicosis más o menos larvadas y, naturalmente, a todos aquellos casos en que existe una infección tuberculosa en actividad. En otras infecciones pueden usarse asociadas a los antibióticos específicos. En la insuficiencia renal su uso es peligroso, y debe vigilarse cuidadosamente la evolución de los enfermos que presenten signos de insuficiencia circulatoria, no debiendo emplearse en las cardiopatías de origen coronario. Como vemos, sus limitaciones son escasas y quizá más adelante puedan limitarse aún más.

Los signos de sobredosificación son: acné, euforia, bulimia, cefaleas, náuseas y vómitos, insomnio, polaquiuria, calambres, signos hemorrágicos, hipertrofia y más adelante la aparición de un síndrome cushingóide.

La asociación de prednisona y prednisolona con salicilatos.—Ya el Comité conjunto del Medical Research Council, de Inglaterra, recogió en el pasado año los efectos favorables que la asociación de la cortisona y aspirina tenía en el tratamiento de la artritis reumatoide, y SPIES y sus cols. han usado los nuevos esteroides asociándolos al salicilato y al ácido acetilsalicílico, llegando a la conclusión de que existe una potencialización de acciones terapéuticas sin aparecer efectos desfavorables y permitiendo una disminución de la dosis de los esteroides, así como alternativas en su empleo, lo cual tiene un gran interés práctico dado el hasta ahora elevado precio de estos esteroides. Naturalmente, estos autores han usado esta combinación especialmente en la enfermedad reumática y en los reumatismos crónicos primarios, sobre todo en estos últimos, en los que, como es sabido, los tratamientos son muy largos y su efecto desaparece a los pocos días de dejar de administrarse los esteroides.

BIBLIOGRAFIA

- BAINB.—Bull. Rheumatism Dis., 5, 82, 1955.
 BICKEL.—Schweiz. Med. Wschr., 85, 859, 1955.
 BARACH, BICKERMAN y BECK.—A. M. A. Meet. Atl. City, junio 1955.
 BALLE y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 158, 459, 1955 y 159, 1501, 1955.
 BARACH y cols.—Dis. Chest., 27, 515, 1955.
 BUNIM y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 157, 311, 1955.
 BUNIM y cols.—N. York Acad. Sci., 61, 358, 1955.
 BUNIM y cols.—Ann. Meet. Amer. Renn. Assoc., pág. 11, 1955.
 CANIZALES y cols.—N. Y. State J. Med., 55, 3.583, 1955.
 COMMITTEE of the Medical Research Council.—Brit. Med. J., 1, 1.223, 1954 y 2, 695, 1955.
 DORDICK y GLUCK.—Journ. Am. Med. Ass., 156, 166, 1955.
 DE YENNES y DE FOSSEY.—Presse Méd., 63, 1.170, 1955.
 DE MARTINI y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 158, 1.505, 1955.
 DUPLEY, CLARK y GOLDING.—Lancet, 6.898, 998, 1955.
 GOLPIEN y cols.—New England J. Med., 252, 415, 1955.
 GRAY y MERRICK.—J. Am. Geriatr. Soc., 3, 337, 1955.
 HERBERSMAN y EHRENREICH.—J. Allergy, 26, 189, 1955.
 HERZOG y cols.—Science, 121, 176, 1955.
 HOLLANDER.—Philadelphia Med., 50, 671, 1955.
 ISCH, WALL y METTREAM.—Presse Méd., 63, 54, 1.110, 1955.
 JIMÉNEZ DÍAZ.—Sesiones de la Clínica Médica Universitaria, 1955.
 KINSEL, MICHALES y cols.—A. M. A. Meet. Atl. City, junio 1955.
 KUPPERMAN y cols.—J. Clin. Endocrinol., 15, 911, 1955.
 MARGOLIS y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 158, 454, 1955.
 NABARRO, STEWART y WALKER.—Lancet, 6.898, 993, 1955.
 NOKYMBERSKI y cols.—Lancet, 11, 1.976, 1955.
 ORR y cols.—J. Clin. Endocrinol., 15, 890, 1955.
 OYA.—Comunicación personal.
 PARACH y cols.—Dis. Chest., 27, 515, 1955.
 PARRA.—Sesiones Clínicas, I, 1956.
 PECHET y BARTTER.—J. Clin. Endocrinol., 15, 851, 1955.
 PECHET.—J. Clin. Invest., 34, 913, 1955.
 PECHET.—Comunicación personal, Cit. BUNIM.
 PERLMAN y TOLKSDORF.—Fed. Proc., 14, 377, 1955.
 PESTEL.—Presse Méd., 58, 1.000, 179, 1955.
 PETERSON y WYNGAARDEN.—J. Clin. Invest., 34, 957, 1955.
 PROCEEDINGS of the International Conference Metocortin and Metocortelona, New York, mayo-junio 1955.
 REDDY, JENKINS y THORN.—Metabolism, 1, 511, 1952.
 ROBBOCHI, DANCO y MARRAZZI.—Minerva Méd., 1, 1.457, 1955.
 ROBINSON.—Journ. Am. Med. Ass., 158, 473, 1955.
 SCHWARTZ.—J. Allergy, 26, 206, 1955.
 SPIES, STONE y SPIES.—Journ. Am. Med. Ass., 159, 645, 1955.
 STEPHENSON.—Canad. J. Biochem. Physiol., 32, 689, 1954.
 TANCA, M.—Rev. Clin. Esp., 59, 225, 1955.
 THORN y cols.—Diagnosticque et traitement de l'insuffisance surrénale, vol. I, 1949.
 TURNER, COHEN y DUNSMORE.—New Engl. J. Med., 253, 1.150, 1955.
 YENES.—La cortisone et l'ACTH, 1955.
 ZIZINE.—Presse Méd., 63, 915, 1955.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Tratamiento abreviado de la endocarditis lenta con penicilina y estreptomycin.—Los regímenes terapéuticos de la endocarditis lenta suponen una duración de tratamiento penicilínico de 4 a 6 semanas, lo cual requiere una hospitalización prolongada y una incomodidad resultante del gran número de inyecciones necesario durante un tiempo tan largo. Ha habido numerosos intentos de acortar el período de tratamiento, mediante la elevación de las dosis de antibióticos, y HALL, DOWLING y KELLOW (*Am. J. Med. Sci.*, 230, 73, 1955), en 15 casos de endocarditis lenta, producidos por estreptococos α y γ , sensibles a la penicilina, han ensayado un tratamiento de 10 a 17 días de duración y con dosis totales de 20 a 74 millones de unidades de penicilina y 15 a 34 gr. de estreptomycin. En 12 enfermos se logró la curación de la infección endocárdica; otro enfermo no consiguió quedarse afebril y curó con dosis mayores de penicilina durante seis semanas. Los autores creen que la pauta abreviada de tratamiento es adecuada para las infecciones por estreptococo que sea sensible a 0,2 unidades o menos por c. c. y en los restantes se debe acudir al empleo de dosis más elevadas de penicilina. El de-

talle de la pauta abreviada es: 600.000 unidades de penicilina G-procaína cada seis horas durante diez días y 0,5 g. de estreptomycin cada seis horas durante cinco días y la misma dosis, con intervalos de doce horas, durante otros cinco días.

Butilacetato terciario de hidrocortisona en inyección intra-articular.—HOLLANDER, BROWN, JESSAR, UDELL, SMUKLER y BOWIE (*J. Am. Med. Ass.*, 158, 476, 1955) han realizado desde 1951 inyecciones intra-articulares de acetato de hidrocortisona y observan un efecto generalmente favorable, pero poco duradero, debido principalmente a que se reabsorbe la sustancia inyectada por el revestimiento sinovial. Han tratado, por ello, de emplear un éster menos soluble de la hidrocortisona y han elegido el butilacetato terciario, que se emplea en suspensión microcristalina. En 92 enfermos de artritis reumatoide y en 79 de artrosis de rodillas, que previamente habían sido inyectados con acetato, se inyectó el nuevo éster. En 60 por 100 de los casos, el efecto del butilacetato fué más intenso y más duradero que el del acetato. En 35 por 100 no existía diferencia notable entre ambos tipos de ésteres y en 5 por 100