

BJÖRK comunica casos de exéresis aún más amplias, con dos lóbulos inferiores, dos lóbulos superiores y segmento VI, lóbulo superior derecho, I-II-III-VI y X izquierdo, etc.; en algunos casos disminuye los espacios pleurales residuales con la toracoplastia osteoplástica de la cúpula o eleva el suelo torácico con su plastia diafragmática.

COMENTARIO.

En estos momentos, las agresiones excesivas como las citadas solamente nos demuestran un fracaso en el diagnóstico precoz y tratamiento médico por concepto equivocado en cuanto se refiere al manejo de las drogas antimicrobianas utilizándolas aisladamente, en cortos períodos de tiempo o por indicación incorrecta de la intervención.

Por el contrario, si detectamos precozmente la enfermedad, aplicamos estas drogas juiciosamente,

localizamos la lesión parenquimatosa y bronquial en diferentes planos espaciales, conocemos las posibles anomalías de posición y distribución del bronquio y de los vasos y neutralizamos los inconvenientes de la apertura torácica y shock operatorio, la exéresis segmentaria mínima nos garantiza, con la eliminación del foco, la profilaxis de las siembras, la conservación de casi todo el parénquima residual funcionando, que al rellenar el espacio pleural deshabitado evita la hiperdistensión compensadora y el peligro de reactivaciones de lesiones latentes, los empiemas y las fístulas bronquiales; el tiempo de tratamiento se acorta y, por lo tanto, se abarata.

BIBLIOGRAFIA

- OVERHOLT, R. H., RHEINLANDER, F. H. y BOLTON, H. E.—Bull. New England M. Center, 14, 1, 1952.
LEWIS, F., JHON, M. D. y SHUMWAY NORMAN, E.—J. Thoracic Surg., 31, 93, 1958.
S. NISHI, M. D. y A. SATO.—J. Thoracic Surg., 31, 672, 1956.
BJÖRK VIKING OLOV, M. D.—J. Thoracic Surg., 33, 617, 1957.

REVISIONES TERAPEUTICAS

EL ACTH Y LOS CORTICOESTEROIDES EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

J. PERIANES CARRO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas y Clínica Médica Universitaria (Director: Prof. JIMÉNEZ DÍAZ).

La gran difusión del empleo de los esteroides suprarrenales y del ACTH ha venido a demostrar, que en relación con los procesos infecciosos, su efecto puede realizarse originando acciones completamente opuestas. Ciertas manifestaciones infecciosas se mejoran, pero al tiempo, la enfermedad puede llevar un curso más grave, o lo que es peor, hacer que en un enfermo, tratado con dichas hormonas, con motivo de padecer una enfermedad en la que su empleo está perfectamente justificado, brote una infección más o menos grave.

Se ha llegado a saber que el ACTH y los corticosteroides ejercen acciones que pueden ser muy beneficiosas en las enfermedades infecciosas, pero sólo a condición de que se empleen bajo ciertas normas, ya que de otro modo pueden surgir complicaciones de inusitada gravedad.

Este problema ha sido ampliamente estudiado, sobre todo desde el punto de vista experimental, y, aunque clínicamente se cuenta con datos suficientes para poder señalar sus ventajas e inconvenientes en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, quedan todavía muchas interrogantes que, sin duda, serán solucionadas en un futuro próximo.

El primer hecho bien sabido es que durante la terapéutica con estas hormonas, con cierta frecuencia, brota una infección. Esto ha podido verse en

enfermos que padecen procesos de larga duración y en los que se han empleado los esteroides durante tiempo muy prolongado. En la artritis reumatoide está especialmente señalado este peligro. Nosotros hemos visto algunos casos, y otros autores han señalado semejantes complicaciones (BENEDECK y MONTGOMERY³, HOWELL y RAGAN³⁷, KING y cols.³¹). La mayoría de las veces se trata de un brote tuberculoso, no raramente de intensa gravedad, tal como una granuloma (PIRART⁶⁴). Igual han visto ARVIS-JONES y PEIN⁴ en enfermos tratados prolongadamente por padecer un lupus eritematoso.

En ocasiones, el brote infeccioso es de otra etiología, y así NICHOLS⁶³, HAGGERTY y ELEY³³ han descrito casos de niños en los que durante la terapéutica esteroidea surgieron brotes de varicela, alguno de los cuales fué mortal. En otras ocasiones, como en las referidas por los daneses, brota una complicación por la parasitación de una monilia. En un caso referido en los Estados Unidos por SMITH y CLEVE⁷⁶, la parasitación llegó a ser tan intensa que el enfermo murió, y en la autopsia se demostró que las monilias invadían difusamente todos los órganos, y en el hígado aparecían pequeños y múltiples abscesos cargados de una gran cantidad de levaduras. Los mismos autores han visto surgir en semejantes condiciones una grave histoplasmosis. Experimentalmente puede verse también brotar una intensa parasitación por candida albicans en los ratones que reciben cortisona^{69, 80}, animales que tienen frente a ella una gran resistencia natural.

Casi con las garantías de un experimento, SOUTHAM y MCORE⁷⁵ han visto que enfermos afectados de distintos tipos de neoplasias y a los cuales se les inoculan virus con la esperanza de destruir el tejido neoplásico, la duración de la viremia y su intensidad es

mucho mayor si el enfermo simultáneamente recibe cortisona.

También se sabe que los hemocultivos que se realizan en enfermos con bacteriemia se hacen más intensamente positivos cuando se les trata con corticoesteroides.

En definitiva, el brote infeccioso por esteroides puede ser debido a bacterias, a virus, rickettsias y hasta por protozoos.

Los estados clínicos que se caracterizan por un aumento de la secreción de hormonas del grupo de la cortisona, tal como ocurre en el síndrome de Cushing, se acompañan también con frecuencia de una infección, la cual muchas veces es la causa de la muerte del enfermo. En el estudio estadístico hecho por PLOTZ⁴⁵, en la mitad de sus casos, la muerte de los enfermos con Cushing fué debida a un proceso infeccioso.

Pero al lado de estos efectos perjudiciales, que permiten el brote infeccioso o el empeoramiento de una infección existente, existen acciones beneficiosas que se marcan sobre todo porque cuando se administran a un enfermo febril, se produce inmediatamente una gran mejoría subjetiva. En 1950, KASS y colaboradores⁴³ vieron que la administración de ACTH a enfermos con neumonía originaba una rápida desaparición de la fiebre y que simultáneamente aparecía sensación de bienestar, aumento del apetito, etc., a pesar de que la neumonía no se modificaba radiológicamente, los gérmenes persistían en la sangre y en el esputo, o incluso se producía otro brote neumónico en otro lóbulo o aparecía un empiema.

Posteriormente se ha podido comprobar este mismo efecto antipirético en la cortisona, con reaparición rápida de la sensación de bienestar, etc.

Ha surgido de esta forma la duda de si los esteroides suprarrenales son o no beneficiosos en las infecciones, y para resolver este problema se ha estudiado experimentalmente su acción sobre la defensa a la infección, y sobre la regulación térmica frente al efecto de los pirógenos, etc.

De esta forma, en el momento actual podemos decir que en el campo experimental no cabe duda alguna que los corticoesteroides ejercen una acción perjudicial, disminuyendo las defensas de los animales frente a los microorganismos.

Estas acciones han sido bien estudiadas por MORGAGAB y THOMAS⁴¹ valiéndose de la infección experimental en el ratón. Este animal, normalmente, es muy resistente ante el estreptococo y puede recibir subcutáneamente gran cantidad de estos gérmenes sin que presente más que una ligera reacción inflamatoria local. Al cabo de las veinticuatro horas de la inyección puede haber edema local, inducción y, en ocasiones, hasta necrosis, pero nunca se origina una bacteriemia. En cambio, si previamente a la inyección subcutánea de estreptococos el animal recibe cortisona, la reacción en el sitio de la inyección no aparece, o si lo hace es en grado muy discreto; pero, en cambio, los estreptococos pasan a la sangre, allí pueden ser vistos fácilmente en gran cantidad, y, sorprendentemente, a pesar de la intensa septicemia, los animales no parecen encontrarse mal y sólo algunos tienen ligera elevación de la temperatura. Pasados tres o cuatro días de la inoculación, los ratones empiezan a morir, y en la autopsia los órganos no muestran macroscópicamente grandes alteraciones; pero, sin embargo, en el estudio microscópico de los órganos se descubren gran cantidad de estreptococos. Da la impresión, según la expresión de los autores, de que la cortisona ha con-

vertido al animal en un fácil medio de cultivo, sin reacción, por parte de los tejidos, frente al germen patógeno.

El mismo THOMAS con DENNY⁴⁶ han visto, además, que los conejos que han recibido estreptococos y que han logrado vencer la infección espontáneamente, si al cabo de tres meses se les da cortisona, brota en ellos de nuevo la infección estreptocócica, y tomando esta vez una inusitada gravedad, de la cual muchas veces muere el animal.

También se sabe que el ACTH y los corticoesteroides empeoran la tuberculosis animal (HART y REES⁴⁵). La visualización directa de las lesiones tuberculosas, logradas en la oreja del conejo, indican que la administración de estas hormonas disminuyen las alteraciones vasculares y, en general, la inflamación local; pero que, al mismo tiempo, el curso de la infección general se agrava extraordinariamente (WEINER y cols.⁴², BATTEN y MAC CUNE⁴⁶).

De esto ha querido sacarse partido en el laboratorio, para acelerar la aparición de las lesiones tuberculosas en los cobayas que se inoculan con productos humanos con fines diagnósticos (JORGENSEN y RINGSTED⁴⁶).

La experiencia de MAC LEOD y MAGNUS⁴⁷ demuestran igualmente que la sífilis latente de los conejos se exacerba con la cortisona y que en estos animales disminuyen los anticuerpos inmovilizantes para el treponema. Efectos muy similares han sido comunicados para la infección experimental por virus (KILBOURNE^{48, 49}).

Pero además de esta acción facilitante de la proliferación bacteriana, sabemos hoy que los corticoesteroides y el ACTH tienen acción sobre las toxinas de los bacilos Gram negativos. Cuando un número determinado de conejos reciben una cierta dosis de una endotoxina por vía intravenosa, algunos de ellos entran en un cuadro de shock y mueren en pocas horas. En el número de muertes influye mucho la edad del animal. Los conejos jóvenes son muy resistentes, en tanto que los adultos se muestran mucho más sensibles frente a la misma dosis de endotoxina. Si a estos últimos, previamente a la inyección de endotoxina, se les inyecta una cierta dosis de cortisona, la acción letal de la endotoxina desaparece totalmente (THOMAS⁴⁹). Si, por el contrario, la endotoxina se administra a conejos jóvenes, a la cual son más resistentes, y al tiempo a unos se les inyecta cortisona y a otros no, entonces puede verse que en las doce horas siguientes no hay diferencia en el estado en que se encuentran ambos grupos de animales. Sin embargo, a las dieciocho horas los animales inyectados únicamente con endotoxina se han recuperado totalmente, en tanto que los que además recibieron cortisona se encuentran muy mal y algunos han muerto. A las treinta horas puede verse que los que sólo recibieron endotoxina no presentan lesiones en los órganos; pero en los que se asoció la cortisona, existe en ambos riñones una necrosis de la cortical, que el histológico demuestra ser debida a una intensa degeneración fibrinoide. Tales lesiones, aunque predominantemente son renales, se encuentran también en otros órganos, como hígado, bazo, pulmones, arterias coronarias y válvulas cardíacas. Recuerdan a las alteraciones histológicas que se aprecian en la reacción de Schwartzman, es decir, a la que se obtiene mediante la inyección de una endotoxina bacteriana por vía intravenosa en los animales y su repetición a las veinticuatro horas. El hecho de que en los animales tratados con cortisona aparece esta misma

reacción, después de una única inyección de endotoxina, revela la facilitación de este fenómeno por virtud de los esteroides suprarrenales, pudiendo, por tanto, decirse que la cortisona suplanta a la primera inyección de endotoxina para que la reacción pueda producirse.

En cambio, hasta el momento no ha podido demostrarse que los corticoesteroides tengan ninguna acción, ni favorable ni perjudicial, sobre las exotoxinas, tales como la diftérica, tetánica, botulínica, etcétera.

Estos experimentos pueden ser trasladados a la infección humana e indican además que el vencer una infección no quiere decir que el germen haya desaparecido del organismo. Según el término de BECK⁸, los esteroides han venido a demostrar que las infecciones se nos muestran como un iceberg, del cual nosotros sólo vemos una pequeña parte, y que la cortisona puede ponernos de manifiesto la zona sumergida.

Se ha tratado de analizar el motivo de todo lo que anteriormente hemos indicado, y así se ha llegado a la conclusión de que los esteroides actuarían sobre distintos factores que intervienen en la defensa de las infecciones. Se conoce hoy que son capaces de modificar la reacción local de los tejidos frente a los agentes injuriantes, y que se altera la capacidad de producir anticuerpos. Veamos los datos con que contamos para apoyar esta doble acción.

El efecto local de la cortisona se descubrió inmediatamente al demostrarse que las heridas bajo su efecto tardan más en repararse. Es decir, la cortisona disminuye la formación de tejido de granulación e impide, por tanto, la cicatrización. Los focos inflamatorios logrados en los animales que reciben cortisona tienen menos leucocitos y la acción fágica de las células del SRE se inhibe de igual manera. DOUGHERTY y SCHNEEBELI¹⁸ han podido demostrar que la cortisona origina un aumento del tono vascular de los tejidos con disminución del paso de células y de líquidos al foco inflamatorio, fundamentalmente los leucocitos (KETCHEL y cols.⁴⁷), ya que origina también una inhibición de la leucotaxina (MENKIN⁶⁰). En consecuencia, los fenómenos que la inflamación lleva consigo se atenúan considerablemente. Los estudios de ILAVSKY y FOLERY³⁸, en la tuberculosis peritoneal experimental del ratón, han demostrado que si la peritonitis se logra en animales que toman cortisona, el exudado peritoneal contiene escasa cantidad de células y de fibrina, con gran número de bacilos.

El segundo aspecto de la acción de los corticoesteroides, el de originar alteraciones en la producción de anticuerpos, ha sido extraordinariamente discutido.

En la actualidad sabemos que los resultados contradictorios encontrados por diversos autores¹⁵, desde un punto de vista experimental, se deben única y exclusivamente a las distintas condiciones (dosis, tipo de animal, etc.) en que la experiencia se realizó. Hoy se acepta que la cortisona y el ACTH son hormonas que disminuyen la capacidad de la formación de anticuerpos en la mayoría de los animales no sólo contra las bacterias, sino también contra los virus (KILBOURNE⁴⁸, BJØRNEBOE y cols.¹¹, KASS y FINLAND⁴⁵). Muchos han pensado que esto ocurre como consecuencia de la disminución de la permeabilidad vascular a que los esteroides dan lugar, impidiendo el paso de los antígenos a las células formadoras de los anticuerpos. Otros, tales como KASS, KENDRICH y FIN-

LAND⁴⁶ opinan que la disminución de la formación de anticuerpos se ejerce porque los corticoesteroides impiden la síntesis del ácido ribonucleico. En este sentido, BERGLUN y FAGREUS¹⁰ han demostrado que el aumento de ácido ribonucleico que se observa en los ganglios linfáticos de los animales a una infección en la que se forman muchos anticuerpos deja de presentarse si se les administra cortisona.

Hay, no obstante, opiniones¹¹ que señalan que independientemente de actuar sobre la formación de los anticuerpos, los corticoesteroides son también capaces de destruir los anticuerpos ya formados. Aunque esto no es aceptado por la mayoría de los autores (FISCHEL y cols.²⁷ niegan toda acción de la cortisona sobre los anticuerpos pasivamente transferidos), creemos que en algunas circunstancias puede ocurrir, ya que la administración de cortisona a los animales que tienen un cierto título de anticuerpos, origina un rápido descenso de los mismos, que no puede explicarse por una disminución de su síntesis, puesto que si así fuera, el descenso sería muy lento, ya que la vida media de los anticuerpos circulantes es de unas dos semanas. Hay, pues, en ciertas condiciones, además de la disminución de la síntesis, una destrucción, única manera de explicar por qué ciertas enfermedades que se acompañan de un gran aumento de la gamma globulina, como ocurre en las enfermedades del colágeno, la administración de cortisona puede dar lugar a un intenso descenso de dicha gamma globulina, que no puede explicarse por un descenso en la formación, ya que de ocurrir así la disminución sería mucho más gradual.

Antes indicamos que el ACTH y cortisona eran capaces de hacer desaparecer la fiebre, tanto en los enfermos como en las infecciones experimentales. Incluso en algunas ocasiones, como en el caso referido por KASS⁴⁶, la cortisona originó una intensa hipotermia que, como es sabido, es difícil de conseguir en el hombre por medio de drogas, excepto aquellas que originan narcosis profunda o parálisis vasomotora con colapso. Experimentalmente se ha visto también que el ACTH es capaz de disminuir la temperatura normal.

Este descenso térmico no se debe a una acción del esteroide sobre el germen. En los enfermos con paludismo, que reciben cortisona, los accesos térmicos dejan de producirse, pero el ciclo del parásito no por ello se modifica. Los estudios fundamentales de ATKINS y cols.⁵ (1955) han permitido demostrar que la acción probablemente se ejerce sobre modificaciones en la respuesta del centro térmico del sistema nervioso frente a los pirógenos. Es bien sabido que los pirógenos bacterianos inducen fiebre en los animales y en el hombre tras un breve período de latencia, variable con el pirógeno inyectado y con la especie que lo recibe, y que durante esta latencia se origina una leucopenia más o menos marcada. Se ha pensado (GRANT y WHALEN³⁰) que los pirógenos bacterianos no son por sí mismos los responsables de la fiebre, sino que su efecto depende de la combinación de un factor presente en el suero normal que va unido a la alpha y beta globulinas (FARR, CLARK, PROFFITT y CAMPBELL²⁵). Si artificialmente el pirógeno se incuba con suero y después se inyecta, la reacción térmica aparece inmediatamente. Por otro lado, los estudios de GRANT²⁹ han demostrado que la tolerancia que se obtiene a los pirógenos, después de varias inyecciones, se debe a que el factor plasmático se agota tras la reiteración.

Así, pues, el efecto elevador de la temperatura

se conseguiría por la suma de los dos productos; uno, bacteriano, y otro, ligado a las globulinas. El factor resultante sería el que actuaría directamente sobre el centro térmico del sistema nervioso. Si el pirógeno incubado con el plasma se inyecta en la carótida del animal, la reacción térmica se obtiene más precozmente que si la inyección se realiza en un territorio más alejado.

La cortisona podría actuar, antitérmicamente de varias maneras, pero ATKINS y cols.⁶ han demostrado que es incapaz de disminuir el factor sérico, así como también la leucopenia, que se origina nada más inyectar el pirógeno. Por tales razones, se piensa que la cortisona disminuye la sensibilidad del centro térmico nervioso frente a los agentes plasmáticos que resultan de la acción de los pirógenos. Además de esto, KASS y FINLAND⁴³ sustentan el criterio de que ejerce también su acción produciendo una mayor pérdida de calor al aumentar la secreción sudoral del enfermo febril.

* * *

Hemos visto cómo los corticoesteroides y el ACTH facilitan la infección tanto en el hombre como en los animales, suprimiendo al mismo tiempo la reacción febril y atenuando, en mayor o menor grado, la reacción inflamatoria local y la respuesta inmunitaria de la formación de anticuerpos. No puede, sin embargo, olvidarse que desde hace tiempo se viene señalando en la clínica que los enfermos con insuficiencia suprarrenal, con frecuencia padecen una infección y que la muerte en muchas enfermedades infecciosas es la consecuencia de una insuficiencia suprarrenal aguda. Esto último ha sido invocado repetidamente para la sepsis meningocócica en su grado máximo, que constituye el síndrome de Waterhouse-Friederichsen.

Según esto, tendríamos que decir: los estados de hiperfunción o de hipofunción suprarrenal aumentan la receptividad frente a las infecciones y la muerte de muchas sepsis es la consecuencia de una insuficiencia suprarrenal.

Esta paradoja, en relación con las acciones de la cortisona que antes hemos señalado, ha sido razonablemente explicada de forma experimental por ROBINSON y col.⁶⁶ al demostrar que los animales suprarrenalectomizados mueren rápidamente cuando se les inyectan neumococos, y que sus defensas se normalizan si en esta situación se les administra pequeñas dosis de cortisona. Pero si la dosis de cortisona se aumenta, entonces vuelve a disminuir la resistencia a la infección. Es decir, la resistencia a las infecciones se logra sólo con una determinada dosis de cortisona, la necesaria para reemplazar las funciones de las suprarrenales extirpadas.

Los trabajos de KASS y FINLAND^{44, 45, 46} han demostrado que con una determinada dosis de antisuero se protege al 50 por 100 de los ratones que reciben 50.000 neumococos, y que esta dosis de antisuero deja de ser eficaz si la experiencia se realiza en animales a los que se les han quitado las suprarrenales. En esta situación, la misma dosis de suero sólo evita la muerte del 50 por 100 de los animales, pero a condición de que se les inyecten únicamente 1.000 neumococos. Si a estos últimos animales sin suprarrenales se les da una cierta dosis de cortisona, entonces se les puede inyectar una mayor cantidad de neumococos, puesto que se comportan como los normales.

Referente a la insuficiencia suprarrenal en las

infecciones agudas, el problema está muy oscuro. Cuando en la autopsia de los enfermos muertos por un síndrome de Waterhouse-Friederichsen se demuestran hemorragias suprarrenales, se piensa que la causa del cuadro reside en tales hemorragias, que originan una insuficiencia suprarrenal aguda. Posiblemente estas hemorragias no se deben a una acción directa del germen sobre las suprarrenales, ya que pueden conseguirse también mediante la inyección a los animales de grandes dosis de ACTH, como las ha logrado INGLE⁷⁰. Pero lo más sorprendente ha sido que cuando se han podido determinar los esteroides suprarrenales en la sangre de los enfermos con sepsis graves, en situación de colapso, como lo han hecho KASS y FINLAND⁴⁵, se ha demostrado que no están disminuidos, sino que pueden existir valores normales e incluso elevados. El empleo en la clínica de la cortisona, en tales estados de colapso séptico, no ha dado, en manos de muchos autores, resultados sorprendentes. Así, SOKOLOF⁷³ y TOBIN⁷⁰, de manera independiente, han comunicado sus resultados, en los que se llega a la conclusión de que en tales situaciones el empleo de la cortisona no da mejores resultados que cuando se utilizan drogas que se oponen al colapso, tales como la adrenalina, noradrenalina, etc.

No obstante, los estudios de ROSENFELD⁶⁸ han demostrado que perfundiendo las suprarrenales de vaca con endotoxina se consigue inhibir la síntesis de los esteroides. Según esto, si se comprueba que la síntesis esteroidea está disminuida, y en cambio su cantidad en sangre es normal, no habría más remedio que admitir, como hacen SANDBERG y cols.⁷¹, que, en tales situaciones, la utilización de los esteroides por los tejidos está intensamente disminuida. Por esta razón es por la que muchos autores consideran que sería beneficioso en los estados de colapso vascular elevar la dosis de corticoesteroides en sangre, ya que así se facilitaría su entrada en el interior de la célula, pero, como ya hemos indicado, los beneficios de esta aplicación son sumamente discutibles.

Podemos, por tanto, decir, que tanto el exceso de esteroides suprarrenales motivado por la terapéutica o espontáneamente en los estados de hiperfunción cortical, como su disminución en la insuficiencia suprarrenal, pueden crear una mayor susceptibilidad para las infecciones. De esto se deducen las siguientes consecuencias prácticas:

1.º El ACTH, la cortisona y sus derivados (prednisona, prednisolona, etc.) deben emplearse con sumo cuidado cuando exista historia anterior de una infección tuberculosa. El enfermo debe ser estrechamente vigilado, ya que no puede olvidarse que en ciertos casos el brote infeccioso en tales circunstancias se realiza sin elevación de la temperatura⁴³.

2.º Algo semejante ocurre cuando sea preciso tratar un proceso infeccioso en situación de insuficiencia suprarrenal¹¹. Con respecto a esto debe tenerse en cuenta que todo enfermo que lleva mucho tiempo tomando estos esteroides se coloca, sobre todo cuando la terapéutica se suspende, en insuficiencia suprarrenal, ya que la dosis exógena produce un cierto grado de atrofia de las glándulas. Si después de dar cortisona, por no importa qué motivo, el paciente tiene una infección, es preciso volver o dar de nuevo cortisona o bien ACTH para estimular con esta última a las suprarrenales.

El intervalo de tiempo que dura esta insuficiencia adrenal iatrogénica es muy variable y no bien

conocido. Depende de la dosis, tiempo de administración, etc.; pero, en general, se considera que puede durar un año en los casos que han recibido dosis medias durante uno o dos meses.

Veamos ahora bajo qué circunstancias el empleo de los corticoesteroides puede ser útil en el tratamiento de las infecciones. En este aspecto puede definitivamente decirse que su empleo sólo puede realizarse cuando al mismo tiempo se asocia el correspondiente antibiótico.

Los fundamentos de esta asociación residen en conseguir un sinergismo, que se traduce en lograr la acción del antibiótico y al tiempo evitar ciertas manifestaciones que son perjudiciales y que no pueden suprimirse únicamente con el empleo del antibiótico.

Así, en muchas ocasiones y de manera rápida, se puede suprimir la fiebre del neumónico antes de que el antibiótico la haga desaparecer por atacar directamente el germen. Un estudio muy detenido hecho por WAGNER⁸⁴ ha demostrado que con esta asociación se consigue rápidamente el bienestar del enfermo sin efectos perjudiciales cuando se asocia una dosis adecuada de antibióticos. En otras infecciones como en la tifoidea, brucelosis, etc., se consiguen también buenos resultados; pero, sin embargo, debe seguirse el consejo de KASS⁴⁵ y sólo recurrir a esta asociación cuando se trate de un caso muy grave, con fiebre intensa, postración, etc.

En algunas ocasiones interesa al mismo tiempo hacer desaparecer ciertas reacciones que se presentan en el curso de la infección. En este sentido tiene gran importancia su empleo en el reumatismo poliarticular agudo y en la tuberculosis.

Está hoy perfectamente demostrado (GREENMAN y colaboradores³¹, ROY y MASSELL⁷¹) que el tratamiento precoz en el reumatismo poliarticular con esteroides impide la aparición de lesiones valvulares por la acción que los esteroides tienen como anti-inflamatorios, impidiendo la formación de tejido fibroso en las válvulas.

En la tuberculosis el efecto sería complejo: independientemente de actuar como antiexudativo, es indiscutible que la reacción alérgica tuberculosa puede ser alterada por medio de los corticoesteroides. Por lo pronto se sabe que la reacción tuberculina se inhibe y hasta desaparece bajo su influencia. VOLLMER⁸² ha podido demostrar esto en el hombre, y LONG y MILES⁵⁶ en los cobayas que habían sido vacunados con la B. C. G. Los estudios de LEAHY y MORGAN y otros⁵⁵,²⁸ han demostrado que la reacción puede ser abolida *in vitro* y que, por tanto, la cortisona actuaría sobre la reacción celular que la tuberculina provoca. Como ha señalado ALIX² hace poco en esta Revista, el fenómeno de la alergia tuberculosa tiene dos vertientes: una, beneficiosa, que permite la formación de barreras, y otra, desfavorable, porque esta barrera se acompaña de necrosis y ulterior formación de cavernas que pueden matar al enfermo. Si al tiempo que nosotros suprimimos la reacción local con los esteroides se inhibe la acción del germen con los antibióticos, aparte de una más fácil penetración de estos para ponerse en contacto con el bacilo, se logra una total desaparición de las lesiones, ya que los fenómenos de la alergia inflamatoria han sido suprimidos por el esteroide²⁰.

Por ello se ha recomendado el empleo de la asociación esteroides suprarrenales más estreptomycin, PAS e hidrazidas en las tuberculosis diseminadas, es decir, en la granulía (LAMBRÓS⁵³) y en las for-

mas pulmonares exudativas recientes de la tuberculosis pulmonar.

Como antiexudativa, la asociación es de gran utilidad en la meningitis tuberculosa, en las pleuritis, pericarditis y peritonitis.

Ha sido precisamente en la meningitis tuberculosa donde esta asociación empezó a emplearse con el fin de evitar los bloqueos de la circulación del líquido cefalorraquídeo, que muchas veces, después de haberse logrado la esterilización, matan al enfermo por hidrocefalia, o dejan graves secuelas. La experiencia de KINSELL⁵² en este sentido es muy favorable. Casos en los que era indiscutible la formación de adherencias se resolvieron favorablemente con la asociación esteroides-estreptomycin-hidrazida. Este mismo autor ha señalado los efectos beneficiosos sobre la arteritis acompañante en ocasiones a la menenigitis tuberculosa y que era causa de muchas de las secuelas. Desde un punto de vista experimental, FELDMAN²⁶ (1958) ha demostrado los beneficios de esta terapéutica en cobayas a los que se provoca una meningitis tuberculosa. HOUGHTON³⁶ también la ha empleado con éxito en otros tipos de meningitis.

Una indicación semejante tiene el tratamiento de los derrames pleurales tuberculosos de carácter serofibrinoso. Según la experiencia de EVEN y colaboradores²³, BRUEL y cols.¹³, se logra así una más rápida desaparición del exudado con menores engrosamientos pleurales y adherencias, hasta el punto que en muchos casos queda una cámara pleural libre. ALIX², incluso recomienda la inyección intrapleural de hidrocortisona, con lo que considera que se obtienen mejores resultados.

En las pericarditis tuberculosas o de otra etiología la mayoría de los autores creen que con los antibióticos solos se logra hacer desaparecer la actividad inflamatoria, pero que no se evitan las adherencias y, por lo tanto, los fenómenos secundarios. Todavía la experiencia, mediante la asociación de esteroides, es muy pequeña para que se pueda decir si la pericarditis constrictiva se puede evitar, aunque no cabe duda que su empleo está perfectamente justificado (FALK y cols.²⁴, BAUER y cols.⁷). Igual podríamos decir para las peritonitis tuberculosas. Bajo este aspecto contamos con los resultados experimentales realizados por ILAVSKY³⁸, el cual ha demostrado que la infección peritoneal con bacilos tuberculosos da lugar a un exudado rico en células, y que esta exudación se evita sólo muy parcialmente si se trata la infección con estreptomycin e hidrazida. Si simultáneamente se da cortisona a los animales, entonces, aunque se produce exudado, éste es muy pobre en células y en fibrina, semejando a un trasudado.

También se han conseguido resultados en la tuberculosis endobronquial, en la que la obstrucción de la luz del bronquio es, en parte, debida a la turgescencia e hiperemia de la mucosa bronquial. Diferentes autores han comunicado resultados favorables en esta forma de tuberculosis (LEMENAGER y colaboradores⁵⁴ y HARDY³⁴).

Muchas más dudas existen en cuanto a su beneficio en el tratamiento de las cavernas tuberculosas. Recientemente el problema ha sido discutido en una anotación del *Lancet* y, hace dos meses, por DES POEZ y ORGANICK¹⁷ (1958).

Aunque existen casos en los que se logró hacer desaparecer una caverna, la mayoría de las veces esto no se consigue, y la mayoría de los autores dudan de su eficacia. Por otro lado, como insiste

ALIX², muchas veces da la impresión de que la caverna ha desaparecido, cuando en realidad lo que ha pasado es que sus bordes se han afinado, por desaparecer la reacción pericavitaria, y en esta situación de "caverna detegrida" su demostración radiológica puede ser extraordinariamente difícil de conseguir, y esto supone dar por curado a un enfermo, cuando en realidad dicha caverna presenta todos los peligros de diseminación, hemorragia, etc.

Por último, debemos señalar que se considera también beneficiosa la asociación en todas aquellas enfermedades respiratorias que tienen tendencia a la fibrosis (tuberculosis, neumonitis, fibrosis primarias, neumoconiosis, etc.).

En la brucelosis también se han conseguido resultados satisfactorios asociando la cortisona y la prednisona a los correspondientes antibióticos (MAGILL y colaboradores⁶⁵, THOMAS⁷⁸, ABERNATHY¹). La fiebre desaparece rápidamente, pero en algunos casos se han citado la aparición de recaídas o incluso de la aparición de una infección tuberculosa si los enfermos no recibían estreptomycin.

También en la tos ferina ha comunicado ROMERO⁶⁷ buenos resultados al tratar noventa casos.

En la poliomieltitis, sin embargo, CORIELL y colaboradores¹⁴ no han visto resultados satisfactorios. Existen también muchas dudas de su efecto beneficioso en las paperas, sobre todo para tratar de evitar la orquitis con azoospermia; pero SPINK y SOLEM⁷⁷,⁷⁴ no han visto ningún efecto beneficioso sobre esta complicación.

Muchos autores han comunicado resultados muy favorables de la asociación de la cortisona y los antibióticos en el tratamiento de la hepatitis por virus. El problema ha sido estudiado detalladamente por EVANS y cols.²², los cuales demuestran que de esta forma se logra una más rápida mejoría. El apetito aparece más rápidamente, la bilirrubina desciende y, en general, el período evolutivo de todos los casos se realiza mucho más brevemente. No obstante, estos autores han señalado algunas desventajas, entre las que se encuentra muy fundamentalmente el que la recidiva de la hepatitis es más frecuente en los tratados con cortisona, la cual se presenta en el 20 por 100 de los tratados. Si al tiempo que se da cortisona se da gamma globulina, no por ello se evita la aparición de recaídas. EVANS²² llega a la conclusión de que el acortamiento del tiempo de evolución no es bastante para aconsejar el empleo de la cortisona en las hepatitis, sobre todo teniendo en cuenta que se aumenta el porcentaje de recaídas. Su empleo debe de reservarse para los casos muy graves; por ejemplo, en situación pre o comatosa, en los que la cortisona en manos de DUCCI y KATZ¹⁹ ha dado muy buenos resultados, o bien en las formas muy prolongadas, pero con buena o mala función hepática para evitar la proliferación de tejido fibroso hepático y su ulterior evolución cirrótica.

También en la triquinosis se han comunicado casos con efecto beneficioso empleando cortisona; pero la acción no se hace sobre las triquinas, sino sobre la reacción de los tejidos, y así, experimentalmente, LUONGO y otros⁵⁷,¹⁵,³²,⁷⁰ no han logrado impedir la parasitación de los cobayas expuestos a las triquinas mediante el empleo del ACTH.

Como final indicaremos que esta terapéutica asociada de antibióticos-corticoesteroides tiene que basarse siempre sobre los datos que antes hemos expuesto; es decir, sabiendo que los esteroides no actúan sobre el germen, sino sobre la reacción del organismo frente a la infección, y que el beneficio de

la asociación deja de existir desde el momento que el germen se hace resistente a los antibióticos y que, por tanto, esto debe tenerse muy en cuenta al elegir el antibiótico, pensando que se ha instalado la resistencia si no se consigue una rápida mejoría en el curso de la terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. ABERNATHY, R.—J. Clin. Invest., 30, 626; 1951.
2. ALIX, J.—Rev. Clin. Esp. 71, 257; 1958.
3. ALLARY, K. D.—Lancet, 1, 1104; 1957.
4. ARVIS JONES, J. N., y PEIN, N. K.—Lancet, 2, 115; 1952.
5. ATKINS, E.; ALLISON, F.; SMITH, M. R., y WOOD, W. B.—J. Exp. Med., 101, 353; 1955.
6. BATES, J. C., y MCCUNE, R. M.—Arch. Int. Med., 101, 1129; 1958.
7. BAUER, H.; ROBINS, M.; SACHS, R., y CUMMINGS, M. N.—J. Chron. Dis., 4, 559; 1956.
8. BECK, J. C.—Am. Int. Med., 43, 667; 1955.
9. BENEDECK, T. G., y MONTGOMERY, M. R.—J. Lab. Clin. Med., 44, 766; 1954.
10. BERGLUND, K., y FAGREUS, A.—Nature, 177, 233; 1956.
11. BJØRNEBOE, M.; FISCHEL, E. E., y STØERK, H. C.—J. Exp. Med., 93, 37; 1951.
12. BROWNE, J. S. L.; ARONOWITZ, M.; BECK, J. C.; LEITCH, W., y MEAKINS, Am. J. Med. Sci., 228, 491; 1954.
13. BRUEL, R.; DUVAL, C.; AMOUREUX, P.; LESTAGE, J.; GUIN, J., y TAFANI, A.—Rev. Tuberc., 19, 1332; 1955.
14. CORIELL, L. L., y cols.—Jour. Am. Med. Ass., 142, 1279; 1950.
15. DAVIS, M. M., y MOST, H.—Am. J. Med., 11, 639; 1951.
16. DENNY, F. W., y THOMAS, L.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 88, 263; 1955.
17. DES POEZ, R. M., y ORGANICK, A.—Arch. Int. Med., 101, 1129; 1958.
18. DOUGHERTY, T. F., y SCHNEEBELI, G. C.—Ann. New York Acad. Sci., 61, 328; 1955.
19. DUCCI, H., y KATZ, R.—Gastroenterology, 21, 357; 1952.
20. EBERTH, R. H.—Am. Rev. Tuberc., 65, 64; 1952.
21. EISEN, H. N.; MAYER, M. M.; MOORE, D. H.; TARR, R., y STØERK, H. C.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 65, 301; 1947.
22. EVANS, A. S., y cols.—Am. J. Med., 19, 783; 1955.
23. EVEN, R.; SORS, C.; DELAUBE, A.; ROUJEAU, J.; TROCHE, Y., y COMMARE, G.—Rev. Tuberc., 19, 1249; 1955.
24. FARR, R. S.; CLARK, S. L.; PROFFITT, J. E., y CAMPBELL, D. H.—Am. J. Physiol., 177, 269; 1954.
25. FELDMAN, S.; BEHAR, A. J., y WEBER, D.—Arch. Pathol., 65, 343; 1958.
26. FISCHEL, E. E.; STØERK, H. C., y BJØRNEBOE, M.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 77, 111; 1951.
27. GLASGOW, L. H.; SANCHIS BAYARRI, I.; MORGAN, R. H.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98, 614; 1950.
28. GRANT, R.—Am. J. Physiol., 173, 246; 1953.
29. GRANT, R., y WHELEN, W. J.—Am. J. Physiol., 173, 47; 1953.
30. GREENMAN, L.; WEIGAND, F. A., y DONOWSKI, T. S.—Ann. Rheum. Dis., 12, 342; 1953.
31. GREENSTEIN, N. M., y STEINBERG, D.—Am. J. Dis. Child., 33, 106; 1956.
32. HAGGERTY, R. J., y ELEY, R. C.—Pediatrics, 18, 106; 1956.
33. HARDY, J.—Am. Rev. Tuberc., 74, 267; 1956.
34. HART, P., y REES, R. J. W.—Lancet, 2, 391; 1950.
35. HOUGHTON, L. E.—Lancet, 1, 595; 1954.
36. HOWELL, D. S., y RAGAN, C.—Medicine, 35, 83; 1956.
37. ILAVSKY, J.; FOLEY, E. J.—Antib. and Chemoth., 4, 1068; 1954.
38. INGLE, D. J.—Ann. Int. Med., 18, 146; 1955.
39. JØRGENSEN, J. B., y RINGSTED, J.—Acta Pathol. Microbiol., 32, 465; 1953.
40. KASS, G. H.—Am. J. Med., 18, 146; 1955.
41. KASS, E. H.; INGBER, S. H., y FINLAND, M.—Ann. Int. Med., 33, 1081; 1950.
42. KASS, E. H., y FINLAND, M.—New England J. Med., 243, 693; 1950.
43. KASS, E. H., y FINLAND, M.—Ann. Rev. Med., 8, 1; 1957.
44. KASS, E. H., y FINLAND, M.—Adv. Int. Med., 9, 45; 1958.
45. KASS, E. H.; KENDRICH, M. I., y FINLAND, M.—J. Exp. Med., 102, 767; 1955.
46. KETCHEL, M. M.; FOVOUR, C. B., y STURGIS, S. H.—J. Exp. Med., 107, 211; 1958.
47. KILBOURNE, E. D.—J. Exp. Med., 106, 851; 1957.
48. KILBOURNE, E. D.—J. Exp. Med., 106, 882; 1957.
49. KILBOURNE, E. D.—J. Immunol., 74, 57; 1955.
50. KING, E. Q., y cols.—Jour. Am. Med. Ass., 147, 238; 1951.
51. KINSELL, L. W.—Ann. Int. Med., 35, 615; 1951.
52. LAMBROS, T. A.—Lancet, 1, 1370; 1958.
53. LEMENAGER, J.; POVIN, J., y BEZARD, J.—Rev. Tuberc., 19, 1357; 1955.
54. LEAHY, R. H.; MORGAN, H. R.—J. Exp. Med., 96, 549; 1952.
55. LONG, D. A., y MILES, A. A.—Lancet, 1, 492; 1950.
56. LUONGO, M. A.; REID, H., y WEIS, W. W.—New England J. Med., 245, 157; 1951.
57. MCLEOD, C. H., y MAGNUSON, H. J.—J. Immunol., 76, 373; 1956.
58. MAGILL, G. B.; KILLOUGH, J. H., y SAID, S. I.—Am. J. Med., 16, 810; 1954.
59. MENKIN, Y.—Ann. New York Acad. Sci., 59, 956; 1955.