

ENFERMEDADES DEL COLAGENO: TRATAMIENTO

Dr. CARLOS HIDALGO

Hospital "Luis Vernaza", Guayaquil

Concepto nosológico.—La idea de enfermedades primitivas del tejido conectivo, excluidas infecciones y tumores, pertenece a Klinge, quien la fundamentó sólidamente en sus clásicos estudios sobre fiebre reumática. Este autor describió minuciosamente la ya entonces conocida degeneración fibrinóica y la identificó como lesión inicial, tanto de la fiebre reumática, como de la periarteritis nudosa y artritis reumatoidea. Más tarde se incluyeron en el grupo al lupus eritematoso diseminado, esclerodermia y dermatomiositis y, considerando que el sector del conectivo más seriamente afectado es el extracelular o colágeno, se denominó a estas afecciones "enfermedades del colágeno", término que ha ganado general aceptación.

El concepto de enfermedades del colágeno se ha ido consolidando paulatinamente por el hallazgo de síntomas comunes, similitudes humorales, formas de transición y también por el descubrimiento del efecto favorable de los esteroides adrenales.

El presente trabajo tiene por objeto revisar muy sumariamente, y de acuerdo a los conceptos precedentes, los esquemas terapéuticos que se utilizan actualmente para el tratamiento del lupus eritematoso, periarteritis nudosa, esclerodermia y dermatomiositis.

TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO

En los últimos años se han descubierto varios agentes farmacológicos de acción favorable sobre el lupus. La elección del más apropiado está supeditada a las particularidades de cada caso.

Tratamiento general y sintomático.—La terapéutica sintomática, en las formas graves, es un coadyuvante eficaz de tratamientos más activos; y en las leves, basta por sí sola para mantener al paciente en condiciones satisfactorias.

Durante el período agudo se impone el "reposo en cama"; la fiebre y los síntomas articulares, si no son muy

acentuados, coden a los salicilatos. Desde el comienzo debe instituirse régimen higiénico-dietético adecuado. La anemia se combatirá con transfusiones pequeñas y repelidas; las infecciones intercurrentes, con antibióticos apropiados.

Antimuláricos.— Si después de varias semanas de tratamiento sintomático, no se produce la remisión del cuadro clínico, pueden administrarse los antimuláricos. Estas drogas son útiles además como suplemento del A. C. T. H., cortisona y derivados, ya que a menudo permiten reducir sus dosis. Se desconoce su mecanismo de acción, aunque algunos autores sostienen que actúan mediante un poder filtrante sobre los rayos ultravioletas, eliminando de esta manera, un importante factor desencadenante; otros se inclinan a favor de un mecanismo antienzimático puesto que estas drogas son capaces de negativizar el factor L. E. *in vitro* e *in vivo*. Apparently poseen además apreciable actividad anti-inflamatoria, evidenciada por la mejoría de la artritis y el descenso de la fiebre. Por último, existe un efecto específico sobre las lesiones cutáneas, que remiten en el curso de varias semanas. De los antimuláricos usados, la quinaerina (atebrina) y la cloroquina fosfato (aralen) son los más eficaces. Las dosis diarias medias son de 300 a 600 mg. de quinaerina y de 500 mg. de cloroquina fosfato; en tercer lugar, la amodiaquina clorhidrato (camoquin) en dosis de 800 mg.

En general la tolerancia es buena y según Forestier, es mejorada con un régimen rico en hidratos de carbono.

Efectos Tóxicos Secundarios.— Vértigo, zumbido de oído, inapetencia, dolores gástricos, trastornos gastrointestinales, trastorno de la acomodación e imagen coloreada, trastornos de la hematopoyesis y aún anemia aplásica; que sobrevienen con una frecuencia entre el 3 y 15% de los casos. La quinaerina tñe además la piel de amarillo, anaranjado. La cloroquina y la amodiaquina, son susceptibles de provocar cuadros pseudomiastónicos, resistentes a la neostigmina (prostigmine), pero que cesan al interrumpir la medicación.

A. C. T. H., cortisona y derivados.— La introducción de estas hormonas ha significado un importante avance en la terapéutica del lupus. En general, deberán usarse en las formas agudas, graves y en las crónicas que no respondan a otros tratamientos.

Su efecto sobre el cuadro clínico se evidencia por el descenso de la fiebre, que ocurre entre las 24 y 48 horas. En los días siguientes declinan la taquicardia y el ritmo de galope, y en el curso de la primera semana, los síntomas articulares. Los derrames serosos y los síntomas cutáneos retroceden una o dos semanas después; alteraciones oculares, mucho más tardíamente.

La mejoría del estado general es evidente; el apetito y el peso se recuperan rápidamente.

Sobre el cuadro humoral su acción es ostensible. La anemia sea simple o hemolítica, la leucopenia y la trombocitopenia se corrigen completamente. Las células L. E., disminuyen en nú-

nuevo o desaparecen por completo; la prueba de Coombs se negativiza.

La eritrosedimentación, si bien disminuye, no se normaliza del todo. Después de varios meses de tratamiento, aumenta la albúmina del plasma y disminuyen la gamma-globulina, la glucoproteína sérica y las hexosaminas totales. La alfa 2 globulina no se modifica.

En lo que respecta a las manifestaciones renales mejoran la albúmina, cilindreria y hematuria del período agudo febril; pero no el curso progresivo con edema, hipertensión e insuficiencia renal. Las lesiones histológicas, inflamatorias y degenerativas, cutá-

neas, serosas, miocárdicas y pulmonares retroceden visiblemente, no así las alteraciones renales.

Estas hormonas usadas de modo continuo, en dosis pequeñas o medianas permiten mantener remisiones prolongadas y reintegrar al paciente a una vida activa. Pero el curso fundamental de la enfermedad no se modifica y si el tratamiento se suspende en la fase aguda, se produce la recaída.

Dosis de Ataque.—Debe ser elevada (hay que tomar en cuenta este dato, antes de desechar al medicamento por ineficaz).

Cortisona:	200 a 250 mg. diarios (oral o intramuscular)
Hidrocortisona:	100 mg. diarios (endovenosa)
Prednisona:	40 a 60 mg. diarios (oral)
Prednisolona:	40 a 60 mg. " "
Triamcinolona:	12 a 16 mg. " "
Dexametasona:	4 a 6 mg. " "
A. C. T. H.:	20 a 30 unidades diarias (endovenoso)
A. C. T. H. gel:	80 U. I diarias (intramuscular)

Una vez obtenido el efecto deseado, se disminuye la dosis diaria en forma lenta y progresiva, hasta llegar a la de mantenimiento, que puede ser alrededor de un sexto de la dosis de ataque. Cortisona 50 mg.; Hidrocortisona 40 mg.; Prednisona o Prednisolona 15 mg.; Triamcinolona: 4-8 mg.; Dexametasona 1,5 mg.

Reacciones tóxicas.—Dependen de la acción mineralocorticoidea (hipertensión, edema) o glucocorticoidea (diabetes, hipercortisolismo). Además, so-

bre el sistema nervioso central: psicosis; sobre la mucosa gástrica: úlceras. La acción anti-inflamatoria favorece las infecciones, en especial, del bacilo de Koch.

Mostazas nitrogenadas.—Los agentes citotóxicos se han usado con éxito en el tratamiento del síndrome nefrótico que a veces acompaña a las nefropatías del lupus; puede mejorar la función renal, pero por sus efectos colaterales, que son demasiado peligrosos (vómitos, aplasia medular), su uso

no debe ser rutinario. Se emplea el dicloren en dosis de 5 mg. o en una dosis única de 20 mg.

TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA

No se conoce ningún agente específico contra la esclerodermia. El tratamiento de esta larga y progresiva enfermedad es muy poco satisfactorio y se basa sobre todo en medidas de carácter general, complementadas ocasionalmente con esteroides adrenales. Algunos preconizan la simpsectomía temprana que no obstante ha perdido gran parte de su favor inicial.

Tratamiento general y sintomático.—

Extirpación de focos sépticos, aunque el exacto papel etiológico de éstos, aún no está aclarado. Tal medida produce mejoría del estado general, descenso de la leucocitosis y eritrosedimentación. Su efecto sobre las lesiones cutáneas es incierto; sin embargo, en algunos casos mejoran en forma definitiva el síndrome de Raynaud y las lesiones tróficas.

Las medidas de carácter general son necesarias, dado el curso habitualmente prolongado de la esclerodermia. Hay que proteger al enfermo contra el frío, aliviar sus dolores, contrarrestar el descenso del peso mediante un régimen adecuado; evitar y combatir las infecciones y retardar, en lo posible, la rigidez con fisioterapia.

Entre otros tratamientos o recursos terapéuticos ensayados tenemos:

a) **Recursos médicos:** 1) Extractos

tiroides, pasterohipofisario, paratohormona, andrógenos; 2) Antibióticos; 3) Tuberculostáticos; 4) Antihistamínicos; 5) Simpaticolíticos; 6) Vasodilatadores; 7) Hialuronidasa; 8) Vitaminas del Complejo B, en especial B₁, B₂, Vitamina C, E, ácido nicotínico, Vitamina D, dihidrotaquisterol; 9) Agentes quelantes; 10) Piroterapia; 11) Sueño prolongado; 12) Onda ultrasónica sobre columna cervical, en un intento de actuar sobre dicho sector simpático; 13) Relaxina, hormona ovárica segregada por el cuerpo amarillo que tiene la propiedad de relajar la sínfisis pubiana mediante la transformación del fibrocartilago articular en conectivo mucoso, para facilitar el pasaje del feto a través del trayecto pubiano. Se ha establecido que la relaxina en combinación con estrógenos produce cambios estructurales y químicos semejantes en el conectivo de la piel, lo que se manifiesta por aumento de la elasticidad. Por tal propiedad se utiliza en la esclerodermia.

La relaxina produce, además atenuación del fenómeno de Raynaud, aumento de la elasticidad y movilidad cutáneas y curación de las lesiones tróficas.

La acción de la relaxina, es reforzada por los estrógenos y antagonizada por la testosterona y esteroides adrenales.

El cuadro humoral e histológico no se modifica. Como dosis intermedia se utiliza 20 mg. por inyección, debiendo el tratamiento ser continuo; pues su efecto es transitorio. Entre sus complicaciones, se han descrito: hemorragia, ginecomastia y molestias locales en el sitio de la inyección.

b) **Recursos quirúrgicos:** La simpatectomía de los primeros segmentos torácicos, que realizada precozmente provoca aumento de la temperatura cutánea, atenuación del fenómeno de Reynaud y mejoría de las lesiones tróficas e indurativas de los miembros superiores.

A. C. T. H., cortisona y derivados.—Estas hormonas constituyen por ahora los agentes más eficaces; aún así, los resultados son inferiores a los obtenidos con las demás enfermedades del colágeno. El efecto beneficioso más ostensible es la mejoría del estado general, aumento de las fuerzas y del apetito. También se alivian las artalgias, retroceden el edema y la induración cutánea; aumenta la elasticidad y movilidad de los tejamentos. No influyen mayormente sobre las manifestaciones digestivas, pulmonares o cardíacas.

La influencia sobre el cuadro humoral se evidencia por la normalización de las cifras de hemoglobina, heamáties, leucocitos y descenso de la eritrosedimentación; además, desaparecen la reticulocitosis y plasmocitosis medular que son reemplazadas por hiperplasia micelóidea.

La evolución de la enfermedad puede detenerse por tiempo variable, pero el curso natural no se altera y tanto el cuadro clínico como el humoral e histológico reaparecen al suspender la medicación.

Se ha imputado a estas hormonas la aceleración de las lesiones vasculares degenerativas del riñón con el consiguiente desarrollo de hipertensión maligna.

TRATAMIENTO DE LA PERIARTE- RITIS NUDOSA

Tratamiento general y sintomático.—Los dolores poli-neuríticos a menudo requirieron el uso de analgésicos comunes o de opiáceos. Siendo una de las principales características de esta enfermedad la caquexia progresiva (marasmo clorótico), se debe prestar preferente atención al estado general del paciente, mediante una dieta adecuada de alto valor calórico. Los síntomas alérgicos ceden a los antihistamínicos; la hipertensión es susceptible al tratamiento con hipotensores.

Tratamiento etiológico.—Cuando se descubre el agente sospechoso (drogas, sueros o vacunas), corresponde su inmediata eliminación; igual cosa debe hacerse con los focos o procesos infecciosos que se tratarán con antibióticos o quirúrgicamente; no obstante, estas medidas resultan paliativas; pues, la enfermedad continúa su curso, aún en ausencia del factor causante.

A. C. T. H., cortisona y derivados.—El efecto de estas hormonas se ejerce especialmente modificando favorablemente los síntomas generales, articulares y alérgicos. Merced a su influencia disminuye la fiebre, mejora el apetito, se atenúan notablemente los accesos asmáticos, las infiltraciones pulmonares y la eosinofilia; también remiten los nódulos subcutáneos perivasculares.

Las manifestaciones viscerales en los casos incipientes ceden, pero, en general, las alteraciones cardíacas y renales, por ser secundarias a la obliteración vascular no se modifican; lo mismo pa-

sa con los síntomas polineuríticos de origen isquémico.

Hay descenso de la eritrosedimentación, desaparición de la eosinofilia y normalización de las tasas de proteínas.

En cuanto al cuadro histológico se ha comprobado, a veces, curación total de las lesiones vasculares; otras en cambio, obliteraciones vasculares múltiples en enfermos tratados con dosis elevadas de esteroides, produciendo en ciertos casos el cuadro de hipertensión maligna.

Los esteroides adrenales no parecen modificar el curso natural y la duración de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA DERMATOMIOSITIS

Tratamiento etiológico.—Es importante la búsqueda sistemática y tratamiento adecuado de procesos infecciosos y tumorales concomitantes. Los focos sépticos, dentarios, amigdalinos, sinusales o de cualquier otra índole se tratarán con antibióticos o quirúrgicamente, según los casos. Los resultados pueden ser buenos pero no hay que esperar éxitos espectaculares; por lo general, disminuye la eritrosedimentación, la leucocitosis y mejora el estado general; a veces las lesiones detienen su curso o remiten parcialmente. La restitución completa es excepcional.

Tumores.—La dermatomiositis puede revelar indirecta y precozmente a los tumores malignos; a veces, su tratamiento quirúrgico o con radioterapia cura la enfermedad; en otros, no se modifica en lo absoluto.

A. C. T. H., cortisona y derivados.—Tienen algún valor usados precozmente, es decir cuando aún dominan los fenómenos exudativos; pero se requieren dosis elevadas y por tiempo prolongado. Sus efectos se manifiestan por mejoría del estado general, disminución de la eritrosedimentación, fiebre, leucocitosis, hipergama-globulinemia y creatinuria. Se atenúan las mialgias, el eritema, el edema y remiten parcialmente las lesiones histológicas; no son influidas las secuelas tardías (esclerosis y poiquilodermia). Sin embargo, todos estos efectos son transitorios; el curso fundamental de la enfermedad no se modifica.

Tratamiento sintomático.—Para los dolores, analgésicos; y para el mantenimiento del estado general, régimen higiénico-dietético adecuado. Es importante prevenir desde el comienzo las contracturas y posiciones viciosas; posteriormente se corregirán con fisioterapia las retracciones y atrofias musculares residuales.

Entre otros tratamientos que se han ensayado tenemos la testosterona, la vitamina E, el ácido paraminobenzoico y los antihistamínicos.

BASES TERAPEUTICAS

Las enfermedades del colágeno tienen entre sí un nexo terapéutico representado por su respuesta favorable al A. C. T. H., cortisona y derivados. Es conocida la profunda revolución que se ha operado en estos últimos años, gracias a las concepciones acerca de la participación del eje hipófiso-suprarre-

nel en la etiopatogenia de estas enfermedades.

Desaparecido el entusiasmo de obtener una curación rápida y definitiva, con estas hormonas hipófiso-suprarrenales se ha entrado en el período en que puede tenerse una idea bastante exacta, sobre el verdadero alcance y limitaciones del método.

A. C. T. H.—A partir de 1940, se incorporaron al arsenal terapéutico el A. C. T. H. y la cortisona. En referencia al A. C. T. H., se ha trabajado por obtener corticotrofina de la máxima pureza y se ha intentado determinar las posibles ventajas de la estimulación prolongada de las suprarrenales con corticotrofina, frente al tratamiento con cortisona y sus derivados.

La hormona bruta (ACTH o corticotrofina) es una proteína de peso molecular próximo a 20.000. Hay dos tipos de corticotrofina, A y B, que si bien son similares tienen propiedades diferentes; la A resiste las proteasas tisulares y la B es fácilmente destruida por ellas; estas diferencias son difíciles de explicar, residiendo quizá en la manera de agruparse las moléculas de los polipéptidos que forman la molécula de la hormona.

Actualmente, aparte de existir corticotrofinas procedentes de varios animales existen diversos tipos de ACTH de acción retardada: ACTH gelatina; ACTH en la que la hormona es adsorbida por fosfatos de zinc; ACTH asociada a compuestos hialuronidásicos.

Se ha discutido sobre la superioridad del ACTH y de la cortisona. Algunos autores adoptando una posición

intermedia, recomiendan administrar ACTH 3 ó 4 días cada mes, a todo paciente sometido a tratamiento prolongado con cortisona, pretendiendo con ello atenuar las ventajas y minimizar los inconvenientes.

La hormona corticotropa ACTH no tiene acción local y es inactiva por vía oral; su acción estimulante sobre la corteza adrenal depende, no sólo de la dosis inyectada, sino también, del tiempo durante el cual actúa sobre la glándula. Sus formas de administración son las siguientes: en solución acuosa por vía intramuscular, cada 6 u 8 horas o en forma de gel, a fin de espaciar y disminuir la dosis; por vía intravenosa en solución glucosada al 5% en solución salina, con lo que se logra un mayor efecto.

En resumen 20 U. I. de ACTH intravenoso equivalen a 100 U. I. de ACTH acuosa intramuscular, o 50 U. I. de ACTH en forma de gel intramuscular y a 250-300 mg. de cortisona oral o intramuscular.

Cortisona.—En lo que respecta a la cortisona se han obtenido numerosos derivados mediante sustituciones en el núcleo químico fundamental de los esteroides, sustituciones que determinan a su vez, modificaciones de sus propiedades farmacológicas, obteniéndose compuestos de enorme valor terapéutico.

Entre los diversos halogenados de la hidrocortisona, tenemos el 9 alfa-fluoro hidrocortisona, que es 10 veces más potente que la hidrocortisona, pero que también tiene potencializada la retención clorurada y la capacidad hi-

perrensora siendo, por lo tanto, su uso no práctico.

Prednisona y prednisolona.—La prednisona que se obtiene por deshidrogenación de la cortisona y la prednisolona, derivado similar de la hidrocortisona, son preparados cuya actividad antiflogística es 4 veces mayor que la cortisona; no producen desequilibrio electrolítico, pero sí, depresión de la función suprarrenal, evidenciada por un descenso de la excreción urinaria de los 17-cetosteroides. Sus dosis iniciales son de 25-30 mg. diarios en dosis fraccionadas; las dosis de mantenimiento oscilan entre 10-15 mg. diarios, aconsejándose hacer la reducción en forma lenta y progresiva.

Entre los efectos colaterales más comunes de estos compuestos está el "Hiperkortisonismo", cuyo desconocimiento puede constituir una seria complicación para el paciente. Con dosis de mantenimiento superiores a 15 mg. suelen presentarse trastornos secundarios tales como: cara de luna, trastornos gastrointestinales, insomnio, hirsutismo, reacciones mesenquimatosas similares a la periarteritis nudosa, etc. Con el fin de compensar ciertos efectos metabólicos, se recomienda una dieta de alto contenido proteico, rica en grasas, reducción de hidratos de carbono e inyección de testosterona.

Triamcinolona.—Es un compuesto cuya actividad es 10% superior a la prednisona y que presenta además efectos secundarios muy atenuados. Sin embargo, en ciertos casos puede presentar el llamado síndrome de la triamcinolona: cefaleas, vértigos, somnolencia y síntomas cutáneos, que apa-

recen al principio o en el transcurso del tratamiento. Su dosis diaria oscila entre 12-16 mg. y la de mantenimiento, entre 4 a 8 mg.

Dexametasona.—Es también un esteroide de acción potente. Entre sus efectos secundarios puede presentar oliguria, tensión general y una sensación indefinible caracterizada por malestar general, pesadez de cabeza, nerviosismo. Su dosis diaria es de 4-6 mg. y la de mantenimiento, de 1.5 mg.

Actualmente se preconiza el uso de las asociaciones de diversos esteroides con otros medicamentos: aspirina, prednisolona, butazolidona, prednisona, etc.

En resumen, tenemos que desde el punto de vista clínico la eficacia de esta hormona se manifiesta por la mejoría de los síntomas generales, tales como la postración, anorexia y fiebre; también ceden rápidamente las manifestaciones cutáneas, articulares y alérgicas, no así los trastornos viscerales que retroceden lenta y parcialmente debido a la existencia de alteraciones secundarias del parénquima.

En lo que respecta al cuadro humoral, se corrigen la anemia y la leucocitosis, desciende la eritrosedimentación y se acentúa o desaparece el síndrome humoral del conectivo patológico. Persisten en cambio los anticuerpos circulantes y los signos humorales específicos, como el factor L. E. y el reumatoideo. Lo que significa que estas hormonas no influyen sobre el proceso fundamental de la enfermedad, sino tan sólo, sobre la capacidad reactiva del organismo.

Por efecto del tratamiento disminuye

la permeabilidad capilar y por consiguiente la exudación, se frena la proliferación celular, con lo cual involucre la progenie linfoplasmocitaria y cesa el desarrollo de infiltrados, granulomas y tejido de granulación. Como consecuencia, se paraliza la fibrinogénesis, la actividad macrofágica y formadora de anticuerpos; en cambio, los focos ya establecidos de degeneración

hialina no se modifican.

Surge de lo expuesto que esta terapéutica, es tanto más eficaz, cuanto más precozmente se la aplica; carece sin embargo de propiedades curativas puesto que al ser suspendida no manifiesta una remisión duradera; únicamente evita o atenúa los efectos perjudiciales de la enfermedad sobre el organismo.

EFFECTIVIDAD CLINICA DE VARIOS ANESTESICOS LOCALES

La eficacia de los anestésicos locales, ha sido muy difícil determinar, directamente en la especie humana, por no existir un método satisfactorio de estudio. Recientemente se ha desarrollado una nueva técnica, que se basa en la estimulación eléctrica de la mucosa, método que sin provocar alteraciones de la mucosa, permite determinar la efectividad, potencia y duración de efecto de los diferentes anestésicos locales. Con este método se ha investigado la efectividad de más de 40 drogas, habiendo resultado las más efectivas y útiles las siguientes: tetracaina, cocaína, dibucaina, lidocaína, diclonina y hexalcaína. Se encontró, además que para cada droga existe una concentración máxima, por encima de la cual no se obtiene un mayor efecto anestésico, estas concentraciones fueron: tetracaina, 1%; cocaína, 20%; dibucaina, 0,5%; lidocaína, 4%. Las drogas más potentes, según experiencias clínicas, son también las más tóxicas cuando se administra por vía intravenosa. En esta serie de experiencias, la adición de vasoconstrictores, detergentes, demulcientes y otras sustancias no anestésicas, no aumentaron o prolongaron el efecto anestésico local. El período de latencia se aumenta conforme se llega a la concentración máxima efectiva.

(ADRIANI, J., and ZEPERNICK, R.: Effectiveness of drugs for topical anesthesia. J.A.M.A. 188: 711, 1964).