

La dexametasona

Salvador Macip

Estudis de Ciències de la Salut. Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona; Departament de Biologia Molecular i Cel·lular. Universitat de Leicester.

Nota: article de la sèrie "Els fàrmacs a través de la història", projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

Una història de pel·lícula

L'any 1955, l'actor James Mason estava fullejant la revista *The New Yorker* quan, de sobte, un article¹ li va cridar l'atenció. Parlava del cas real d'un mestre d'escola de l'estat de Nova York, citat allà amb un nom fals, que patia de periarteritis nodosa, una malaltia llavors incurable que li hagués causat la mort. Però havia tingut la sort de poder provar un nou fàrmac que havia sintetitzat a la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, el 1948, el bioquímic Edward Kendall, amb l'ajut del químic Tadeusz Reichstein, de la Universitat de Basilea (Figura 1). Després d'unes proves clíniques exitoses, en les quals s'havia pogut observar un efecte antiinflamatori d'una potència mai abans vista, el fàrmac s'havia començat a comercialitzar, malgrat que el seu alt cost i la lentitud en produir-lo en limitava l'accés.

El mestre de la història havia estat dels pocs afortunats de rebre'l i havia millorat immediatament de la seva malaltia. Però l'article no s'aturava a lloar un tractament que tothom considerava miraculós, sinó que se centrava en uns inesperats canvis en la personalitat del pacient que havien aparegut al cap de poc. De la nit al dia, l'home s'havia tornat més irritable i actuava compulsivament: comprava vestits cars a la seva dona i s'havia canviat el cotxe per un de més luxós, que no es podia permetre amb el seu salari. Havia començat a tenir idees peregrines, com llançar les camises després de fer-les servir per no haver de perdre temps rentant-les i planxant-les, i fins i tot una mica violentes, com quan havia destrossat el televisor perquè deia que li fregia el cervell. Al final, el seu metge havia deduït que tot això havien de ser efectes secundaris del nou tractament que ningú no havia descrit encara i, reduint-ne la dosi, va aconseguir retornar el mestre al seu estat natural, sense que la malaltia rebrotés.

Mason va trobar el cas fascinant i ràpidament va contactar Cyril Hume i Richard Maibaum, els seus guionistes de

confiança, per a què n'escrivissin un tractament de guió*. El text, al final es va convertir en una pel·lícula, protagonitzada pel mateix Mason i dirigida per Nicholas Ray, amb el títol *Bigger than life* (1956) (Figura 2). Considerada una àcida crítica de la classe mitjana americana de l'època i una paràbola de l'addició, el film exagera la gravetat dels efectes secundaris que havia patit el mestre per accentuar-ne el dramatism, fins al punt que el protagonista gairebé mata el seu fill quan aquest intenta llançar-li les seves pastilles. Malgrat la bona feina de Mason fent una mena de Dr. Jeckyll i Mr. Hyde, la pel·lícula va ser un fracàs de taquilla, tot i que després alguns experts l'han considerat entre les millors de la distingida filmografia del seu director.

El fàrmac del qual parlaven tant l'article com la pel·lícula era la cortisona, el primer compost de la família dels glucocorticoides que arribava al mercat. Nicholas Ray la va donar a conèixer al gran públic i la va fer servir, una mica injustament, com exemple de l'abús de prescripcions mèdiques, que no sempre tenen en compte els efectes secundaris implicats. Això va donar una certa mala fama a la cortisona, però el cert és que uns efectes tan extrems com els descrits en l'article es veuen només a dosis molt altes i poques vegades (en menys del 5% dels tractaments) acaben en el que es coneix com psicosi per esteroides, que, tot i ser la forma més greu, no arriba al nivell del que s'ensenya a la pel·lícula. Més freqüents poden ser la depressió, els canvis d'humor o la fragilitat als ossos, que apareixen en tractaments perllongats.

La cortisona, doncs, va irrompre amb força en la societat a mitjan segle XX amb una imatge simultània de pín-dola màgica i droga malèfica i va ser el tret de sortida d'una sèrie de compostos que, progressivament, anirien millorant en potència, a la vegada que es reduïen els temibles efectes secundaris, fins arribar a culminar en el més útil de tots: la dexametasona.

D'hormona a fàrmac

Que el descobriment de Kendall i Reichstein era revolucionari es va reconèixer immediatament: no van tardar gaire a rebre el premi Nobel, el 1950, conjuntament amb Philip Hench (Figura 1), un doctor també de la Clínica Mayo que ja als anys 30 del segle XX havia predit que el cos era capaç de fabricar una substància antiinflamatòria. Després de llargs estudis, Hench havia relacionat aquest

Correspondència: Salvador Macip
Estudis de Ciències de la Salut
Universitat Oberta de Catalunya
Rambla del Poblenou, 156
08018 Barcelona
Adreça electrònica: smacipm@uoc.edu

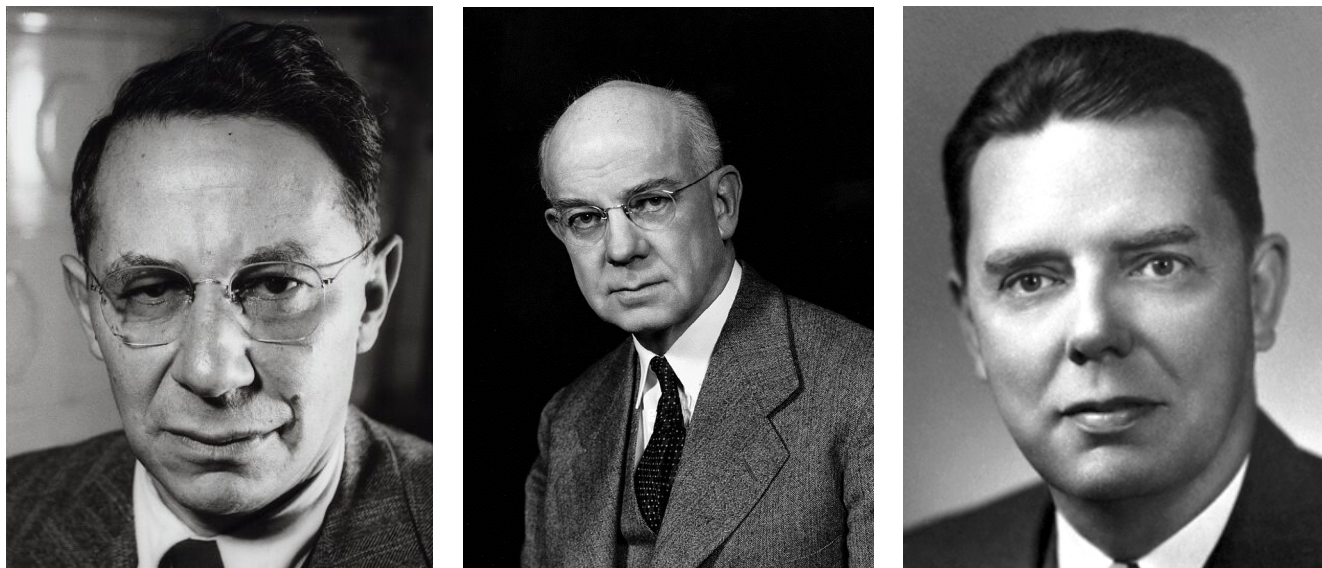


FIGURA 1. Tadeusz Reichstein, Edward Kendall i Philip Hench

compost misteriós amb alguna de les hormones produïdes pel còrtex de les glàndules adrenals o suprarenals (Figura 3), uns petits òrgans situats sobre els ronyons, que en aquells moments no se sabia gaire bé per a què servien. De fet, quan Kendall extreia les suprarenals de diversos animals de laboratori, s'adonava que no sobreviuen gaire temps, especialment si se'ls sotmetia a qualsevol estrès, per petit que fos. Per això, va arribar a la conclusió que aquestes glàndules eren capaces de produir un compost essencial per a la vida, relacionat segurament amb la resposta del cos a situacions difícils, i va dedicar els seus esforços a aïllar-la.

Però la tasca no era fàcil, perquè les suprarenals produïen diversos tipus de substàncies i no estava clar quina podria ser la que Hench proposava que havia de tenir més importància. Llavors, a principis dels anys 1940, la recerca sobre les hormones suprarenals va guanyar una importància inesperada en el context de la Segona Guerra Mundial, precisament per aquesta suposada funció que tenien en situacions d'estrès. Es rumorejava que l'Alemanya nazi estava fent servir submarins per importar secretament des de l'Argentina glàndules suprarenals extirpades de les moltes vaques que hi havia al país, amb la idea de donar-ne extractes als pilots per a què poguessin fer millor la seva feina quan volaven a grans altures. El govern americà va voler accelerar la recerca en aquest camp per no quedar-se enrere i va convertir-la en una de les prioritats. Malgrat tot, no hi ha constància que l'estratègia dels nazis es dugués mai a terme i sembla que els Estats Units tampoc van fer cap progrés en aquest sentit, almenys oficialment.

Els estudis de Kendall i Hench, entre altres, van permetre arribar a la conclusió que les hormones fabricades per les glàndules suprarenals controlen el metabolisme i també els processos inflamatoris i, precisament per això,

són una part clau de la resposta de l'organisme a l'estrès. Tenen una estructura química formada per quatre anells (Figura 4), comuna a totes les substàncies anomenades esteroides (altres hormones, com la testosterona o els estrògens, també ho són). Kendall va aconseguir finalment identificar aquestes hormones a partir d'extractes de suprarenals d'animals i es van acabar anomenant corticosteroides (pel fet de ser esteroides produïts per l'escorça de les glàndules).

La contribució de Lewis Sarett, de la farmacèutica Merck, va ser clau per desenvolupar un mètode per poder sintetitzar la que semblava la principal de les hormones, que es va acabar anomenant cortisona. El mètode partia de la bilis dels bous, perquè Hench s'havia adonat que, quan les persones que tenien artritis reumatoide patien una icterícia (una malaltia causada per l'acumulació de bilirubina, que s'elimina per la bilis), milloraven del mal que els feien les articulacions. La seva hipòtesi, doncs, era que la bilis contenia una gran quantitat d'aquesta substància antiinflamatòria, que era precisament la cortisona, tal com després van poder confirmar.

Hench va tenir llavors la idea d'usar aquesta cortisona extreta de la bilis per tractar els seus pacients amb artritis. Tal com suposava, l'efecte en aquests malalts va ser espectacular. La primera persona en rebre'l va ser una dona de 29 anys que, el 1948, estava ingressada amb un brot greu d'artritis reumatoide. Després de tres dies, s'havia recuperat i, segons diu la llegenda, se'n va anar directament al centre de la ciutat, on es va passar tres hores seguides de compres.

Gràcies a aquestes històries de curacions miraculoses, la demanda de cortisona no parava de créixer. Però la producció no donava l'abast: l'extracció de la bilis era massa lenta i complicada per arribar a tots els pacients que la ne-

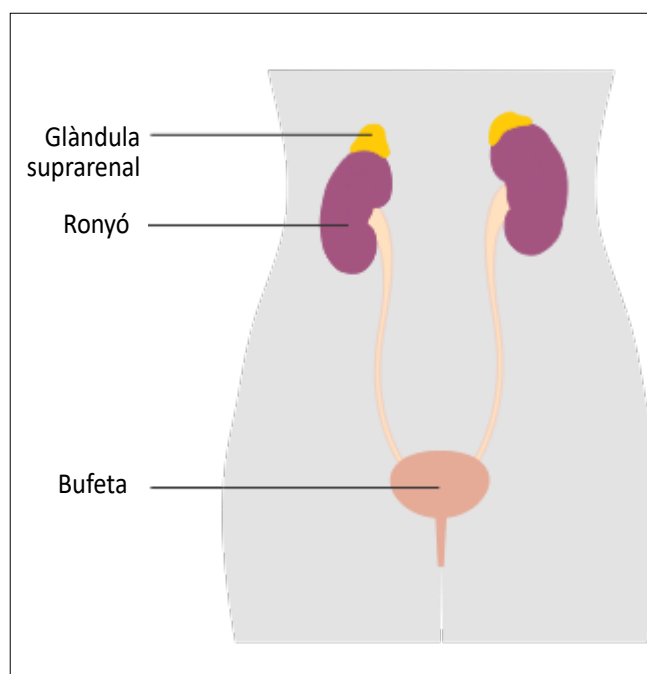
FIGURA 2. Cartell original de la pel·lícula *Bigger than life*

FIGURA 3. Localització de les glàndules suprenals

cessitaven. Les coses van canviar quan, el 1952, es va descobrir una manera més ràpida de sintetitzar-la, a partir de la diosgenina, un esteroide que es troba a les plantes de la família de les *Dioscorea* (Figura 5), i que, amb modificacions químiques successives, es pot convertir en pràcticament qualsevol compost que parteixi de la mateixa estructura química bàsica. Russell Marker va ser un dels químics que més va contribuir a posar a punt el protocol per fabricar esteroides a partir de plantes i, per tant, va millorar així la disponibilitat de la cortisona. Però aquest no tan sols va ser el punt d'inflexió en la producció massiva de cortisona, sinó que també va ser el tret de sortida per a dissenyar nous corticoesteroides que tinguessin més potència que l'original i també, a la vegada, menys efectes secundaris, que era el gran problema del tractament.

Una família il·lustre

Dins de l'organisme, la cortisona es converteix en cortisol (o hidrocortisona), que n'és la forma activa. Cortisona i cortisol pertanyen a la família dels glucocorticoides, un dels dos tipus de corticoesteroides, i reben aquest nom perquè són les hormones produïdes per les suprenals que regulen el metabolisme de la glucosa. L'altre tipus de corticoesteroides són els mineralocorticoides, que com a funció principal tenen controlar la retenció de líquids i sals. Malgrat que la cortisona és un glucocorticoide, també té un efecte mineralocorticoide, que contribueix de manera important a les complicacions secundàries que dona. Per això, de seguida que es va trobar una manera ràpida i eficaç de produir-ne, es va començar a estudiar i a manipular químicament per aconseguir-ne derivats que fossin més potents en la seva vessant de glucocorticoide però amb menys activitat mineralocorticoide.

No va passar gaire temps fins que Josef Fried i Emily Sabo, de la farmacèutica Squibb, produïssin els primers glucocorticoides sintètics, el 1954. Un dels més rellevants d'aquella fornada va ser la fludrocortisona, que era deu cops més potent com antiinflamatori que la cortisona. Per desgràcia, també tenia un efecte mineralocorticoide cinc-cents vegades més fort, cosa que n'impedia l'ús en humans. Aquell mateix any, científics de Schering Corporation van generar la prednisona i la prednisolona, que també eren més potents que la cortisona però, en canvi, tenien menys efectes secundaris. Es començava a anar pel bon camí. La prednisona es va comercialitzar el 1955 i, com era d'esperar, amb gran èxit. Després va seguir-la la triamcinolona, amb pràcticament nul·la activitat mineralocorticoide, però que, malgrat tot, encara tenia alguns efectes secundaris potents, cosa que va limitar-ne l'ús.

La dexametasona la van descobrir a Merck, l'any 1958, Glen E. Arth i els seus col·laboradors². Per la seva estructura, rep els noms químics d'1-dehidro-9 α -fluoro-16 α -metilhidrocortisona o 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidro-

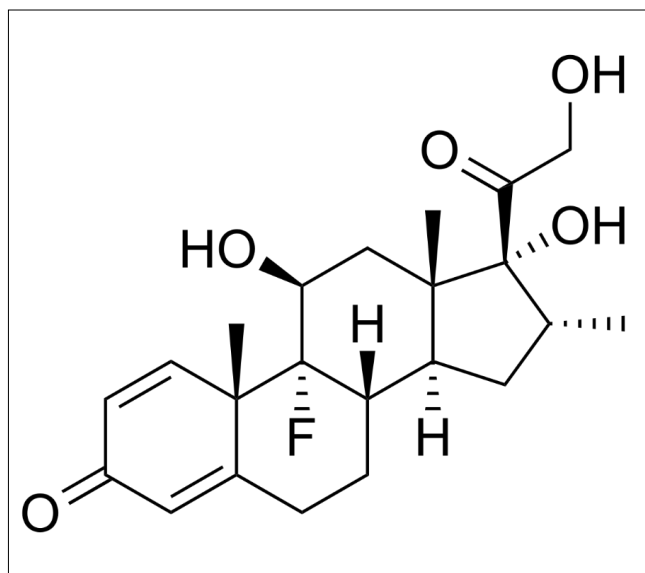


FIGURA 4. Estructura química de la dexametasona, amb els quatre anells propis dels esteroides

xi-16 α -metilpregna-1,4-diene-3,20-diona. L'any següent ja es comercialitzava amb el nom de *Decadron*[®], i els estudis clínics inicials demostraven que tenia un efecte molt important en els malalts d'artritis reumatoide³. Schering Corporation la va desenvolupar també pràcticament a la vegada, usant un sistema de síntesi diferent, de la mà de l'equip d'Eugene P. Oliveto⁴. La dexametasona és la culminació del perfeccionament de la cortisona: és el fàrmac estrella d'aquesta família il·lustre de compostos químics perquè és més de vint-i-cinc cops més potent que la cortisona i no té pràcticament cap activitat mineralocorticoide. A més, és molt estable, per la qual cosa la seva acció dura uns set vegades més que l'original, fins a tres dies.

La dexametasona és el corticoesteroide més potent (només se li acosta la betametasona, que té la mateixa fórmula química però amb una estructura diferent) i, per això, és també un dels que s'usa més terapèuticament en aquests moments. Als Estats Units, per exemple, se'n receptaven més d'un milió de dosis a l'any ja abans de la pandèmia⁵. Actualment, la dexametasona sovint se sintetitza a partir de la progesterona, una hormona sexual també d'estructura esteroide que es pot obtenir fàcilment de les diosgenines, usant una sèrie de reaccions químiques, algunes catalitzades per enzims extrets de bacteris.

Com tots els glucocorticoides, la dexametasona interacciona amb el receptor per als glucocorticoides que hi ha al nucli de les cèl·lules dels animals. Aquesta unió fa que s'activin una sèrie de gens que participen en processos com el metabolisme o la resposta immune. A la vegada, això redueix la producció de proteïnes inflamatòries i s'estimula la de les antiinflamatòries. La dexametasona té una afinitat molt específica per a aquest receptor i, en canvi, no s'uneix a un receptor similar que hi ha a la cèl·lula per als

mineralocorticoides. La cortisona no té problemes per interaccionar amb els dos.

El fàrmac màgic que s'ha d'usar amb compte

Pràcticament, els únics corticoesteroides que s'usen avui en dia són la dexametasona i la prednisona. Són els tractaments d'elecció de malalties greus amb un fort component inflamatori, com l'artritis reumatoide i la malaltia de Crohn, però també per tractar les reaccions al·lèrgiques fortes o l'asma. La dexametasona és útil com a teràpia complementària d'alguns càncers, perquè redueix la inflamació associada als tumors i també disminueix els efectes secundaris de la quimioteràpia. A més, en alguns càncers de la sang s'ha vist que té la capacitat de destruir les cèl·lules malignes. Una altra aplicació de la dexametasona és suplir la manca de glucocorticoides que tenen els malalts amb insuficiència suprarrenal, per exemple els que pateixen la malaltia d'Addison.

Es pot donar per diverses vies (des de l'oral a les injeccions, passant per la tòpica per tractar problemes de pell) i té pocs efectes secundaris en tractaments breus. Ara bé, si es dona de forma crònica és cert que pot causar problemes importants, que van des de l'augment de pes als trastorns mentals, l'osteoporosi, la supressió del sistema immune o, fins i tot, la inactivació de les glàndules suprarenals (perquè la dexametasona envia senyals a les glàndules dient que no cal que continuïn produint hormones). Si llavors es retira el tractament de forma brusca, pot donar una síndrome d'abstinència greu. Un ús il·legal, però comú, de la dexametasona es veu en els bordells de Bangladesh, on les noies menors d'edat se la prenen per guanyar pes i semblar més atractives, a part de tenir més energia per fer la seva feina⁶. Per aquest efecte energitzant, el seu ús en competicions esportives es considera dopatge.

A part d'aquests usos habituals, la dexametasona va saltar recentment a primer pla mediàtic quan es va veure que reduïa les complicacions de la covid-19: hi havia un terç menys de mortalitat entre els pacients que la rebien. Això sí, només era efectiva en els casos greus, per exemple els que ja necessitaven respiració assistida. Des de ben aviat en la pandèmia se sospitava dels efectes positius que podia tenir un antiinflamatori en els quadres greus de covid-19, ja que la infecció més agressiva s'acompanyava d'un cert grau d'inflamació a diversos òrgans, però fins que a mitjan juny de 2020 no es van anunciar els resultats de l'estudi RECOVERY, liderat per la Universitat d'Oxford, no es va saber que la dexametasona era un dels fàrmacs més útils d'entre tots els que s'estaven provant. Segons les recomanacions actuals, només es dona si el pacient està ja rebent oxigen o amb ventilació, perquè en els altres casos no sembla que tingui cap efecte important.

Tot això demostra que els corticoides, i en especial la dexametasona, són fàrmacs molt útils, tremendament



FIGURA 5. Planta del tipus *Dioscorea*

efectius com a antiinflamatoris i que poden millorar un ampli espectre de dolències. Però també cal tenir present que s'han d'usar amb molt de compte i reservar-los per a quan realment són necessaris. L'entusiasme de mitjans del segle XX, quan es receptaven de manera indiscriminada per uns efectes que semblaven gairebé màgics, ha donat pas a una actitud més conservadora, reservant-los per a quan els altres antiinflamatoris menys agressius i amb menys perillositat no són útils. Així doncs, és preferible, si es pot, donar els que per exclusió s'anomenen

antiinflamatoris no esteroidals (o AINE), com l'aspirina o l'ibuprofèn.

De totes maneres, actualment es coneixen molt bé els efectes positius i negatius de la dexametasona, després de més seixanta anys de receptar-la, i és, a més, un fàrmac molt barat, la qual cosa permet utilitzar-la fàcilment i amb confiança quan fa falta. Per això, figura entre els medicaments essencials de l'Organització Mundial de la Salut, un llistat dels fàrmacs considerats els més efectius i més segurs i que, per tant, és important que estiguin disponibles en tots els sistemes de salut.

NOTA

*Tractament de guió: document previ al guió literari cinematogràfic. És una versió resumida del guió cinematogràfic, gairebé sense diàlegs.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Roueché B. Ten feet tall. The New Yorker. 10 de setembre de 1955;47. Consultable a: <https://www.newyorker.com/magazine/1955/09/10/ten-feet-tall>. Accés l'1 de juny de 2023.
2. Arth GE, Johnston DBR, Fried J, Spooncer WW, Hoff DR, Saret LH. 16-methylated steroids. I. 16 α -methylated analogs of cortisone, A new group of anti-inflammatory steroids. J Am Chem Soc. 1958;80(12):3160-1. DOI: 10.1021/ja01545a061.
3. Bunim JJ, Black RL, Lutwak L, Peterson RE, Whedon GD. Studies on dexamethasone, a new synthetic steroid, in rheumatoid arthritis—a preliminary report. Arthritis Rheum. 1958 Aug;1(4):313-31. doi: 10.1002/art.1780010404.
4. Oliveto EP, Rausser R, Weber L, Nussbaum AL, Gebert W, Coniglio CT et al. 16-alkylated corticoids. II. 9 α -fluoro-16 α -methylprednisolone 21-acetate. J Am Chem Soc. 1958;80(16):4431. doi: 10.1021/ja01549a090.
5. ClinCalc DrugStats database [Internet]. ClinCalc LLC; 2014. Dexamethasone. Consultable a: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Dexamethasone>. Accés l'1 de juny de 2023.
6. Schwarcz J. The right chemistry: The fascinating history of dexamethasone. Montreal Gazette. 30 d'octubre de 2020. Consultable a: <https://montrealgazette.com/opinion/columnists/the-right-chemistry-the-fascinating-history-of-dexamethasone>. Accés l'1 de juny de 2023.