

DEXAMETASONA

VIGENCIA Y PERMANENCIA

Experiencias,
usos y
precisiones

Coordinación médica
Dr. Alfredo Cabrera Rayo



CHINOIN®

**Dexametasona:
Vigencia y permanencia
Experiencias, usos y precisiones**

Coordinación médica
Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Ciudad de México, 2020

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

Dexametasona: Vigencia y permanencia
Experiencias, usos y precisiones
Primera edición: 2020

© 2020 Rafael Zúñiga Sustaita
Ediciones y Servicios Editoriales

Se prohíbe la reproducción parcial o total del contenido de esta obra por cualquier método gráfico, electrónico o de otra índole, sin permiso expreso y por escrito del editor. Las opiniones contenidas en los capítulos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del patrocinador.

Rafael Zúñiga Sustaita. Ediciones y Servicios Editoriales. Rio Jordán Mz 97 Lt 13, col. Valle de San Lorenzo, Iztapalapa, Ciudad de México. CP 09970. Tel 5845 3513. Correo: rafaelsustaita@yahoo.com

Coordinación General: Eduardo Rueda Aguirre.
Diseño y Formación: Vladimir López y Yesenia Ruiz
Diseño y maquetación de portada: Cinta Negra Publicidad S. A. de C. V.

Impreso y hecho en México

Autores y colaboradores

Alberto Lifshitz Guinzberg

Médico cirujano, egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y especialista en Medicina Interna por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), recertificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C. Se ha desempeñado como jefe de Departamento, jefe de División y Director del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del IMSS, y coordinador de Educación Médica en la misma institución. Participó como gobernador en el Capítulo Mexicano del American College of Physicians y fue presidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna. Es miembro de las academias Nacional de Medicina de México y Mexicana de Cirugía, fundador de la Asociación de Medicina Interna de México, hoy Colegio, y del Consejo Mexicano de Medicina Interna, así como egresado del Centro de Formación de Profesores del IMSS. Desde 1972 es profesor definitivo de asignatura de la Facultad de Medicina de la UNAM y desde 1983 investigador del IMSS.

Alfredo Cabrera Rayo

Médico internista e intensivista. Ex profesor universitario de pregrado en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y en el Instituto Politécnico Nacional (IPN), impartiendo las materias de Neumología, Fisiopatología, Semiología y Propedéutica médica. Ex Coordinador del Comité de educación del Colegio de Medicina Interna de México. Ex

Secretario de Actividades científicas del Colegio de Medicina Interna de México. Ex Secretario General del Colegio de Medicina Interna de México. Ex Jefe de urgencias adultos en el Hospital Regional “1º. De Octubre” Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Ex Jefe de Medicina Interna en el Hospital General de Zona “Bicentenario” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Ex Coordinador Delegacional de Investigación. Delegación DF Norte. IMSS. Editor en jefe de la serie de libros “Puesta al día en Medicina Interna” y dos veces editor en jefe de “Temas selectos de Medicina Interna” que es el libro anual del Colegio de Medicina Interna de México.

Gonzalo Vancini Becerra

Especialidad en Reumatología. Adscrito al Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH). Certificado por el Consejo Mexicano de Reumatología A.C.

Luis Manuel Amezcua Guerra

Especialidad en Medicina Interna, subespecialidad en Reumatología, doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud. Nivel SNI: II. investigador en Ciencias Médicas D, adscrito al Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH), certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna A.C., certificado por el Consejo Mexicano de Reumatología, A.C.

Eduardo Márquez Rodríguez

Endocrinólogo, Investigador clínico. Director del Instituto Jalisciense de Metabolismo. Ex presidente de la Sociedad Jalisciense de Endocrinología y Nutrición. Ex comisionado de Enseñanza de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Es autor o coautor de diversos artículos médicos entre ellos: La grasa visceral y su importancia en obesidad, Comparative effectiveness

of vildagliptin in combination with other oral anti-diabetes agents in usual-care conditions: the EDGE-Latin America study, Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes.

Godínez GSA, Marmolejo OGE, Márquez RE, Siordia VJJ, Baeza CR. La grasa visceral y su importancia en obesidad. Rev Endocrinol Nutr 2002; 10 (3)

Comparative effectiveness of vildagliptin in combination with other oral anti-diabetes agents in usual-care conditions: the EDGE-Latin America study. Mendivil CO, et al. Curr Med Res Opin. 2014. Authors. Mendivil CO1, Márquez-Rodríguez E, Angel ID, Paz G, Rodríguez C, Almada J, Szyskowsky O.

Frenk-Baron P, Márquez E. Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. Med Int Mex 2010;26:36-47.

Gloria Palafox Vigil

Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP). Subjefe de Residentes de Medicina Interna HRGIZ. Médico Internista, Dermatóloga en trámite. Jefe de Residentes de Dermatología, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” (HRLALM), del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Subjefe de Residencias Médicas HRLAM. Coordinadora del Curso de Medicina Interna de Médicos Internos de Pregrado de la UASLP. Docente del curso de Microbiología durante la carrera. Profesor instructor invitado de Médicos Estudiantes de Pregrado de la Universidad Cuauhtémoc. Profesor Dermatólogo CTO, México.

Roberto Arenas Guzmán

Jefe de la Sección de Micología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González.” Investigador Titular E, Institutos Nacionales de Salud, México. Realizó el Curso superior de micología del Instituto Pasteur de París, Francia, bajo la tutela del Prof. F. Mariat. Pasado Presidente del Colegio Ibero Latino Americano de Dermatología. Coordinador editorial de:

Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica (DCMQ). Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina. Ex Presidente del Consejo Mexicano de Dermatología. Ex Presidente de la Academia Mexicana de Dermatología y Presidente de la Sociedad Mexicana de Dermatología 2017-2018. Autor de los libros: *Dermatología. Atlas y diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill, 6ª ed. 2016. *Micología Médica Ilustrada*. McGraw-Hill, 5ª ed. 2014. *Onicopatías: Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y manejo*. 2012. *Tropical Dermatology*. Landes Biosciences. Georgetown USA, 2001. *Onychomycosis* con A. Tosti y TC Vlahovic Springer 2017. Más de 500 publicaciones en revistas especializadas.

Alfredo Javier Moheno Gallardo

Médico Especialista en Traumatología y Ortopedia. Unidad Médica de Alta Especialidad. Departamento Clínico de Columna, Hospital de Traumatología “Victorio de la Fuente Narváez”. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Certificado por el Consejo Mexicano de Traumatología y Ortopedia.

Eulalio Elizalde Martínez

Cirujano Ortopedista. Jefe del Departamento Clínico de Cirugía de Columna. Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Mayem Berenice González Fajardo

Cirujana Ortopedista. Adscrita al Servicio de Urgencias del Hospital de Traumatología “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS).

Carlos Lenin Pliego Reyes

Médico especialista en Medicina Interna, con vigencia de certificación. Subespecialidad en Inmunología clínica y Alergia, con vigencia de certificación. Maestro en Ciencias, con especialización en Investigación. Profesor de Posgrado en Medicina Interna por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Profesor invitado del curso de Posgrado en Inmunología Clínica y Alergia por la UNAM. Profesor de Ciclos Clínicos en Infectología por el Instituto Politécnico Nacional (IPN). Profesor de Ciclo Clínicos en Gastroenterología por la Universidad Westhill. Médico Adscrito al área de Medicina Interna del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Vicepresidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna A.C., período 2018-2021.

Érika Patricia García Jiménez

Anestesiología- Anestesiología Pediátrica. Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

José Mejía

Especialista en Medicina Interna. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México. Miembro de la Sociedad Médica del grupo Ángeles, Hospital Lindavista, Ciudad de México.

Humberto Medina Cortina

Investigador en Ciencias Médicas “A”, Instituto Nacional de Pediatría/ Subdirección de Medicina Experimental/Instituto Nacional de Pediatría, Efecto de la contaminación atmosférica en el niño sano. Subdirección de Apoyo a la Investigación, hasta el momento actual.

José Luis Arredondo García

Médico Cirujano, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), 1966-1972. Especialidad Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría, Jefe de la Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica, Instituto Nacional de Pediatría, 16 octubre 2007 a la fecha. Subdirector de Investigación Médica, Instituto Nacional de Pediatría, 16 abril 2013 a la fecha actual. Presidente y Director, Livemed Institute (Programa de Educación Médica de Calidad Mundial). Profesor de Infectología, UNAM, 1976 a la fecha.

Eva Fernanda Rodríguez González

Médico especialista en Medicina de Urgencias. Socio activo de la Asociación de Medicina de Urgencias y Desastres de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina de Urgencias. Subespecialidad en Cardiología Clínica. Certificada por el Consejo Mexicano de Cardiología. Actualmente fellow de cardiología intervencionista en el Hospital Juárez de México.

Contenido

Mensaje del patrocinador	11
Introducción	15
Alberto Lifshitz Guinzberg	
1. Dexametasona: descripción general	19
Alfredo Cabrera Rayo	
2. Indicaciones y experiencias de la dexametasona en reumatología	27
Gonzalo Vancini Becerra / Luis Manuel Amezcua Guerra	
3. Empleo de la dexametasona en el campo de la endocrinología.	43
Eduardo Márquez Rodríguez	
4. Usos de la dexametasona en el campo de la dermatología	59
Gloria Palafox Vigil / Roberto Arenas Guzmán	

5. Manejo de la dexametasona en la práctica ortopédica y traumatológica	67
Alfredo Javier Moheno Gallardo	
Eulalio Elizalde Martínez	
Mayem Berenice González Fajardo	
6. Usos de la dexametasona en inmunología y alergia	83
Carlos Lenin Pliego Reyes / Erika Patricia García Jiménez	
7. Dexametasona en neumología	91
José Mejía	
8. Beneficios de la dexametasona en la administración perioperatoria	111
Alfredo Cabrera Rayo	
9. Manejo de la dexametasona en pediatría	119
Humberto Medina Cortina / José Luis Arredondo García	
10. Dexametasona como antiemético en pacientes que requieren quimioterapia	131
Alfredo Cabrera Rayo	
11. Esteroides en neumonía severa por SARS-CoV-2	139
Alfredo Cabrera Rayo	
Eva Fernanda Rodríguez González	
12. La dexametasona inyectable de Chinoin es un producto farmacéutico sometido a un estricto control de calidad en su fabricación	145

Mensaje del patrocinador

Escribir es un acto que busca estimular memoria, imaginación y reflexión, para que el lector valore, aprenda y tome decisiones en su área de aciertos. Lo anterior se percibe en el contenido de este nuevo libro titulado: *Dexametasona: vigencia y permanencia. Experiencias usos y precisiones.*

Estimado doctor: Para nuestra empresa **Chinoín**, respaldar la edición de esta obra es una decisión nacida de la responsabilidad que sentimos en nuestra ya larga trayectoria, para contribuir a la prevención y recuperación de la salud general.

Pensamos que ya era necesario publicar una revisión del valor de una sustancia como la dexametasona, que a lo largo de los años se ha convertido en referente y centro mismo de la terapia antiinflamatoria de muchos padecimientos, así como de los casos en que se requiere inhibir el sistema inmunitario y otras numerosas indicaciones que se han venido añadiendo como resultado de nuevas experiencias y reflexiones constatadas por los enfoques de reconocidos especialistas.

La estructura de este libro permite a los médicos encontrarse ante una lectura que se puede recorrer de principio a fin, o bien leer

en forma específica los capítulos que sean afines a su especialidad o a su práctica médica predominante.

Todos los días, en muchos lugares que requieren intervenciones para aliviar la inflamación, el dolor o el avance de padecimientos en los que están indicados los glucocorticoides, está presente la dexametasona como una alternativa probada y, por tanto, respaldada por muchas positivas experiencias. Aun así, cabe decir que todavía todos los días podemos aprender más de esta valiosa sustancia.

Ver y conocer este glucocorticoide tal como es, analizado por la óptica, el saber y el uso de médicos mexicanos que lo aquilatan con imparcialidad, representa una gran oportunidad para todos los que saben apreciar el valor de lecturas que refuercen el poder de sus decisiones terapéuticas.

Estimados doctores: Aquí está para ustedes este libro que nos da la ruta del descubrimiento de estas sustancias, los glucocorticoides, y nos conduce a precisar sus usos correctos, sus amplias indicaciones y tal vez la probabilidad de enriquecer su empleo en situaciones médicas que ahora se comprenden más y se manejan mejor.

El gran médico inglés Thomas Adisson fue el pionero que en el siglo XIX inauguró la ruta a seguir para muchos hallazgos, fruto de decididas observaciones, comenzado con su descubrimiento sobre la patología de las glándulas suprarrenales. Después, en los años cuarenta del siglo XX, el desarrollo de la medicina se enriqueció ante el surgimiento de las publicaciones primigenias que daban a conocer a los corticoides.

En el recorrido del desarrollo de estas sustancias, este libro se percibe como un muy útil análisis sobre una de ellas, la dexametasona, describiendo desde su farmacología, mecanismo de acción, y sus múltiples indicaciones en numerosas enfermedades que, como hemos aseverado, abarcan una amplia gama de especialidades.

Nuestro profundo agradecimiento a todos los distinguidos autores y al destacado coordinador de esta obra que, con seguridad, darán muchas luces a los médicos que se afanan por estar día a día recorriendo saberes que hagan más eficaz y eficiente su práctica médica.

Estimados doctores: nuestra empresa **Chinoín** se congratula por respaldar publicaciones de esta estatura y con ello contribuir a la educación médica constante.

Con nuestro respeto y cordialidad deseamos que les sea útil su lectura.

Chinoín Productos Farmacéuticos

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

Introducción

Desde hace varias décadas se ha observado que la opinión sobre el valor de los remedios (y también de los procedimientos) tiende a seguir una curva bifásica. Lo que en un principio es sólo una expectativa, se va convirtiendo en una realidad en forma de una línea ascendente conforme se van descubriendo nuevas propiedades hasta alcanzar un zénit, al grado que el tal remedio se llega a considerar como maravilloso. Entonces se empiezan a identificar los efectos adversos y colaterales, los riesgos y peligros, así como ciertas ineficacias, de modo que la curva cae en un vado y la impresión es la de que hay que evitarlo, que debe proscribirse. Finalmente, se alcanza una línea neutral, que marca el verdadero lugar que tiene el remedio en la terapéutica, sin exageraciones en sentido positivo ni negativo. Recuérdese el caso de la penicilina, que causó una expectativa excesiva pensando que ya las infecciones eran cosa del pasado; después aparecieron las reacciones anafilácticas que incluyeron algunas muertes y casi se abandonó su uso, y finalmente hoy en día se tiene una imagen ponderada, entendiendo sus ventajas y limitaciones pero con un lugar indudable dentro del tratamiento de ciertas infecciones. Con los glucocorticoides ocurrió lo mismo: se empezaron a usar en un gran número de indicaciones lo que fue

seguido de la identificación de inconvenientes y ahora tienen muy claras indicaciones y cuidados precisos.

No cabe duda que la irrupción de los glucocorticoides en la terapéutica significó un hito. Sus notables efectos fueron espectaculares y se tuvo la percepción de que muchas enfermedades hasta entonces sin remedio podrían ya ser resueltas. Y es que su efecto antiinflamatorio superaba con mucho a los fármacos que le precedieron, pero además, mostraron una acción euforizante que los volvió altamente apetecibles. De hecho, su empleo en enfermos terminales, desahuciados, ha resultado providencial porque provocan una sensación de bienestar, desde luego que sin modificar plenamente la historia natural de las enfermedades, pero se agradece la mitigación del sufrimiento y de la desesperanza. Pero estos efectos, antiinflamatorio, analgésico y euforizante propiciaron su abuso, tanto por los profesionales de la salud como por los pacientes y por prescriptores no profesionales.

La dexametasona ha compartido estos éxitos y estos abusos. Una distinción de esta sal es su potencia (20 á 30 veces más que la hidrocortisona y 4 a 5 veces más que la prednisona), de tal modo que beneficios y riesgos pueden multiplicarse. La lista de indicaciones es interminable y el espectro de las enfermedades que mejoran con ella es extenso; esta revisión y análisis de su empleo relata algunos de ellos. Además, ha sido prototipo para ciertas pruebas diagnósticas, que a lo mejor podrían realizarse con otros glucocorticoides, pero están estandarizadas precisamente para la dexametasona. También otros glucocorticoides podrían haberse usado para dopaje, pero lo cierto es que hay reportes con dexametasona, algunos con esa intención y otros con su uso accidental, el más notable el del capitán del Real Madrid, Sergio Ramos. La dexametasona es, pues, el protagonista entre la comunidad de glucocorticoides. También es una cualidad su relativamente poca

actividad mineralocorticoide, su poca unión a proteínas plasmáticas y aunque el uso de glucocorticoides asociados a antibióticos en las infecciones ha sido cuestionado, por lo menos se ha probado una reducción en la estancia hospitalaria de pacientes con neumonía comunitaria con la dexametasona. Es también más liposoluble que otros glucocorticoides, por lo que tiene mejor absorción y penetración en los tejidos. Los famosos “pulsos” que se utilizan en algunas enfermedades reumáticas e inmunitarias, pueden ser instrumentados con dexametasona en vez de metilprednisolona con resultados similares.

Tantas cualidades son, ciertamente, una tentación pero no es un medicamento inocuo. Como en todo, la guía de la prudencia, el conocimiento válido, la indicación apropiada, los cuidados adicionales y la ponderación otorgan valor a este ventajoso fármaco y lo pueden preservar para su empleo en el porvenir.

Alberto Lifshitz Ginzberg

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

1. Dexametasona: descripción general

Alfredo Cabrera Rayo

Los glucocorticoides son hormonas utilizadas por varias especialidades médicas para el tratamiento de diversas patologías. Se sintetizan y secretan por la corteza de las glándulas suprarrenales a partir del metabolismo del colesterol, su regulación es dada por el eje hipotálamo–adenohipofisiario y tienen un papel pleiotrópico en homeostasis, metabolismo celular y regulación inmune, además de su participación en la regulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

Glándulas suprarrenales

Son estructuras piramidales localizadas en el polo superior de ambos riñones, con peso promedio individual de aproximadamente 4–5 gramos.

Se dividen en dos regiones:

Corteza suprarrenal:

La corteza suprarrenal está dividida estructural y funcionalmente en tres capas:

- Glomerular: produce mineralocorticoides (aldosterona).
- Fascicular: zona intermedia. Secreta glucocorticoides (cortisol).
- Reticular: es la zona más interna, responsable de la producción de andrógenos, principalmente dehidroepiandrosterona (DHEA).

Médula suprarrenal:

Es la parte interna y la más pequeña (10-20%). Secreta catecolaminas (adrenalina y noradrenalina).

Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Es una hormona peptídica de 39 aminoácidos secretada por las células basófilas de la hipófisis anterior, en respuesta a la acción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) secretada por el hipotálamo. De los 39 aminoácidos sólo 13 tienen actividad biológica conocida, los restantes del extremo carboxilo terminal son muy variables y determinan la actividad inmunitaria.

Una vez liberada, la ACTH estimula la zona fascicular de las suprarrenales donde se secretan los glucocorticoides y la zona reticular que produce andrógenos. En la zona fascicular la ACTH actúa uniéndose a los receptores acoplados a proteínas G con la consecuente estimulación de la adenilato ciclasa y el incremento en las concentraciones intracelulares de AMPc, que a su vez activa las enzimas P450_{scc} que transforma al colesterol en pregnenolona. De tal forma que la primera reacción en la vía sintética de esteroides es la transformación del colesterol a pregnenolona por P450_{scc}. La conversión hasta cortisol se detalla en la figura 1.

El cortisol se une a un receptor específico y el complejo receptor-hormona ingresa al núcleo y regula la transcripción de

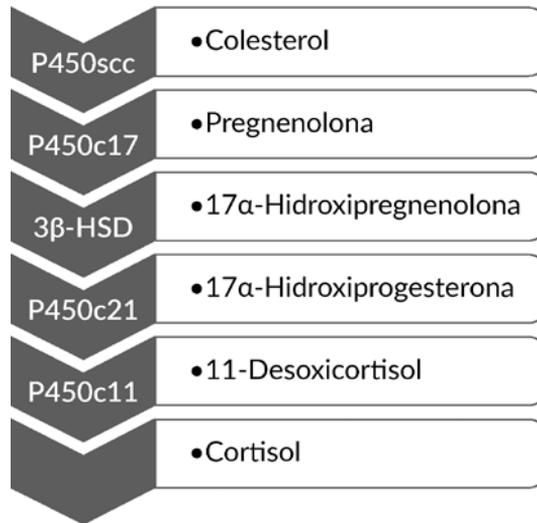


Figura 1. Vía biosintética del cortisol

una cantidad limitada de genes diana. Otro mecanismo de acción consiste en modular la cascada de segundos mensajeros a través de vías no genómicas.

Dexametasona y otros glucocorticoides sintéticos

Bajo el estímulo de la ACTH hipofisaria se sintetizan los glucocorticoides naturales: el cortisol y la cortisona. A partir del primero se han producido derivados sintéticos en los que mediante modificaciones estructurales se obtienen moléculas con mayores propiedades antiinflamatorias y disminuyen los efectos mineralocorticoides. Entre estos glucocorticoides se incluyen los siguientes: prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona, cuya vida media biológica se basa en la duración de la supresión que hace a la ACTH. La clasificación de acuerdo a la vida media biológica se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1: Clasificación de acuerdo a la vida media.

<i>Vida media biológica</i>	<i>Glucocorticoide</i>
Corta (8 -12 horas)	Cortisol Cortisona
Media (12-36)	Prednisona Prednisolona Metilprednisolona Triamcinolona
Larga (36-54)	Dexametasona Betametasona

La dexametasona es un corticosteroide sintético fluorado de gran potencia con acciones y efectos de un glucocorticoide que por la introducción de un halógeno en la estructura del anillo esteroideo se le confieren propiedades de mayor liposolubilidad, por lo que aumenta su absorción y su penetración en los tejidos (figura 2).

La dexametasona tiene una potencia para inhibir ACTH 30 veces mayor a la hidrocortisona y carece de efectos mineralocorticoides, que le permite otorgar la terapia corticosteroide sin los efectos de retención de agua y sodio.

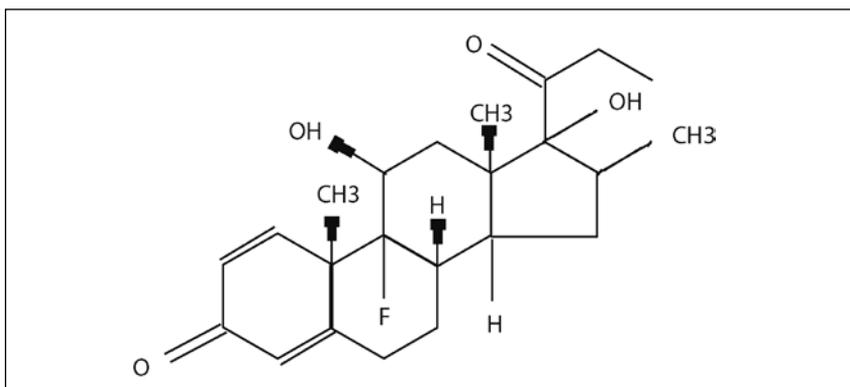


Figura 2. Dexametasona

Usos terapéuticos

Los corticoides son utilizados en diversas patologías. Algunos ejemplos incluyen:

- Enfermedades reumáticas: artritis reumatoide, artritis gotosa, artritis postraumática, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico, sinovitis, bursitis, espondilitis anquilosante, arteritis temporal, etcétera.
- Hematológicas: anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica.
- Oncológicas: leucemias, linfomas.
- Gastrointestinales: colitis ulcerativa crónica inespecífica, hepatitis crónica autoinmune, enteritis regional.
- Infecciosas: neumonía grave por *Pneumocistis carini*, meningitis a *Haemofilus influenzae*.
- Pulmonares: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial.
- Renales: algunas formas de glomerulonefritis.
- Dermatológicas: pénfigos, eccemas, psoriasis, eccema.
- Oftalmopatías: conjuntivitis agudas, crónicas y alérgicas
- Escleritis, uveítis e iridociclitis, úlceras corneales, queratitis y quemaduras seas físicas o químicas de la conjuntiva.
- Otras: alergias, edema cerebral de origen tumoral, vasculitis, insuficiencia suprarrenal aguda y crónica.

Vías de administración

La dexametasona puede administrarse por vía tópica, intraarticular, oral, intramuscular e intravenosa. La vía y el esquema dependen del carácter y de la extensión de la enfermedad tratada, sin embargo es conveniente evaluar las desventajas posibles y beneficios

en cada vía. Por ejemplo, la administración intramuscular tiene la desventaja en comparación a la dosis intravenosa de una absorción irregular y falta de control en la concentración sérica total de la dosis administrada.

La dosis y duración dependerá de la patología específica.

Efectos adversos

Tienen importantes efectos relacionados con los carbohidratos, proteínas y lípidos asociadas a la dosis y del tiempo de administración y se atribuyen a la trans-activación de genes (cuadro 2).

Cuadro 2: Efectos adversos de los glucocorticoides

<i>Metabolismo: hidratos de carbono</i>	Diabetes mellitus.
<i>Metabolismo: lípidos</i>	Dislipidemia, sobrepeso, obesidad.
<i>Metabolismo: proteínas</i>	Atrofia muscular, mialgias.
<i>Dermatología</i>	Acné, estrías, déficit en la cicatrización de heridas, hirsutismo.
<i>Oftalmología</i>	Cataratas, exoftalmos.
<i>Cardiovascular</i>	Hipertensión, aterosclerosis, retención de sodio.
<i>Gastroenterología</i>	Dispepsia, disfagia, gastritis, pancreatitis, úlceras gástricas y duodenales.
<i>Neuropsiquiatría</i>	Pseudotumor cerebro, alteraciones conductuales, crisis convulsivas, insomnio.
<i>Génito-urinario</i>	Amenorrea, disminución de líbido.
<i>Ortopedia</i>	Osteoporosis, necrosis avascular, riesgo de fracturas patológicas.

Suspensión

La dexametasona al igual que otros glucocorticoides tiene efecto de retroalimentación negativa e inhibe al eje hipotálamo-adenohipófisis con atrofia secundaria de las glándulas suprarrenales y disminución de la secreción de cortisol generando insuficiencia suprarrenal directamente relacionada a la duración y dosis administrada (dosis altas por más de dos semanas). Ante esto se sugiere reducir 25% de la dosis semanalmente.

Conclusión

La dexametasona es un glucocorticoide sintético con propiedades antiinflamatorias potentes sin los efectos mineralocorticoides que favorecen la retención de sodio, líquidos y pueden favorecer o exacerbar la hipertensión arterial.

La dosis y vía de administración se relaciona al tipo de padecimiento en cuestión y los efectos adversos están relacionados a las dos variables previamente mencionadas.

Bibliografía

- Serra H, Roganovich JM, Rizzo LF. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Medicina*. 2012; 72: 158-170.
- Allen, Kara. Dexamethasone: An all-purpose agent? *Australasian Anaesthesia*, 2007: 65-70.
- Sánchez García MD, Pecino Esquerdo B, Pérez Martínez E. Manía inducida por el tratamiento con corticoesteroides: revisión a partir de un caso clínico. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2015; 35 (126), 323-340. Doi: 10.4321/S0211-57352015000200007.

- Canché-Arenas A, Salcido de Pablo P, Cedillo-Fernández M, Aisa-Álvarez A, Amezcua-Macías A y cols. Actualidades en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. *Med Int Mex* 2012; 28(2):171-176.
- Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Rev Med Univ Navarra*. 2009; 53 (1); 9-18.
- Jares E, Pignataro O. Mecanismos moleculares de acción de los corticoides. *RAAeeIC*. 2002; 33: 9-21
- Gómez-Chang E, Larrea F, Martínez-Montes F. Vías de señalización asociadas a la esteroidogénesis. *Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol.* 2012; 15(1):24-36.

2. Indicaciones y experiencias de la dexametasona en reumatología

Gonzalo Vancini Becerra
Luis Manuel Amezcua Guerra

Antecedentes

El descubrimiento, desarrollo y posterior aplicación clínica de los glucocorticoides están indisolublemente asociados con el campo de la reumatología, ya que fue en una enfermedad autoinmune sistémica, la artritis reumatoide, donde se utilizó por primera vez un derivado de la cortisona con fines terapéuticos. Más aún, es un fiel ejemplo sobre el éxito de la interdisciplinariedad en la investigación biomédica.

De acuerdo con el propio Philip Showalter Hench,¹ durante su discurso de aceptación del Premio Nobel de Medicina y Fisiología el 11 de diciembre de 1950, la historia de los corticosteroides en la clínica se remonta a abril de 1929, cuando un paciente con artritis reumatoide que se encontraba a su cargo en la Clínica Mayo mostró mejoría significativa de la inflamación articular durante un episodio de ictericia, con recrudescencia de la sintomatología articular una vez que había remitido el cuadro hepático. Posteriormente observó mejoría de la artritis reumatoide en mujeres durante el embarazo. Así, Hench formuló su hipótesis de la siguiente manera:

“Es razonable creer que la fuente de mejoría de la artritis reumatoide está relacionada con una sustancia química específica, que es más normal en el organismo humano que una materia anormal”, y describió las características de dicha sustancia “x” como:

- 1) Antirreumática y antialérgica.
- 2) Que actúa sobre un grupo de padecimientos más que sobre una enfermedad específica.
- 3) Sus efectos clínicos se alcanzan rápidamente y son más o menos completos, pero transitorios.

Acerca de sus observaciones clínicas, Hench especulaba que durante el embarazo la producción de sustancia “x” aumentaba, mientras que durante la ictericia y la hepatitis, la sustancia “x” no se metabolizaba y sus niveles se incrementaban, de ahí su efecto “antiartrítico”.

Por esa época, Edward Calvin Kendall, jefe de bioquímica de la Clínica Mayo, inició la investigación sobre la fisiología de la corteza suprarrenal. Además de Kendall, otros investigadores como Tadeus Reichstein en Suiza y Oscar Wintersfeiner en la Universidad de Columbia, trabajaban en el aislamiento de los corticosteroides adrenales. En la década de los treinta lograron separar un compuesto cristalino derivado de la corteza suprarrenal en cuatro fracciones que denominaron compuestos A, B, C y D. Poco después aislaron dos sustancias químicas de estos compuestos y los denominaron E y F. Finalmente, en 1948 se logró elaborar cantidades significativas del compuesto E, lo que posibilitó su utilización en la investigación clínica. De manera simultánea, en la Clínica Mayo se gestaba el inicio de la especialidad de reumatología bajo la mano de Howard Polley, quien organizó el llamado The Mayo Team, que incluía a Philip Hench como jefe de la división de artritis, a su investigador

asociado Charles Slocumb, a Edward Kendall y a su ayudante Harold Mason, así como al mismo Polley. Fue en esta división de reumatología donde el 21 de septiembre de 1948 se utilizó por primera vez el compuesto E (caracterizado bioquímicamente como 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona) en una mujer de 29 años con artritis reumatoide grave. El día 24 de septiembre la paciente pudo levantarse y empezar a caminar, y una semana después del inicio del tratamiento la mejoría de las manifestaciones articulares, la rigidez muscular y el dolor ya era espectacular. Durante el siguiente año The Mayo Team demostró la eficacia del compuesto E en un grupo más grande de pacientes con artritis reumatoide e inició la aplicación en pacientes con lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática, poliarteritis nodosa, polimiositis y psoriasis, casi siempre con buena respuesta clínica. En 1950, los doctores Hench, Kendall y Reichstein fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina “por sus descubrimientos relacionados con las hormonas de la corteza adrenal, su estructura y efectos biológicos”.

Y el resto, incluida la síntesis y desarrollo clínico de la dexametasona en diferentes condiciones médicas, es historia.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica que afecta predominantemente a mujeres jóvenes. Característicamente el lupus se asocia con un incremento en la mortalidad general, particularmente en asociación con actividad grave en órganos vitales o infecciones (mortalidad temprana), así como complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas (mortalidad tardía).² Más que una enfermedad única, el lupus es un complejo sindromático caracterizado por diátesis autoinmune, formación

de complejos inmunes circulantes y anticuerpos contra diferentes componentes del núcleo celular.³

Dentro del espectro del lupus eritematoso sistémico, una de las complicaciones más devastadoras es el bloqueo cardiaco congénito, el cual está asociado con la transferencia a través de la placenta de anticuerpos específicos contra antígenos Ro (también llamados SS-A, del inglés *Sjögren-syndrome-related antigen A*) y, en menor medida, La (también llamados SS-B, del inglés *Sjögren-syndrome-related antigen B*), los cuales también están involucrados en la aparición de exantema, insuficiencia hepática y citopenias en el recién nacido.⁴ Las proteínas Ro son constituyentes normales de varios tejidos fetales como el miocardio y la epidermis, aunque también se encuentran en las células de la piel adulta normal.⁵ Los antígenos Ro están compuestos de dos proteínas no relacionadas, la proteína Ro de 60 kd (también llamada Ro60) y la proteína de 52 kd (Ro52). Ambas proteínas son los principales auto-antígenos reconocidos por los ensayos comercialmente disponibles para detectar anticuerpos anti-Ro/SSA.⁶ Se ha demostrado que la exposición de anticuerpos purificados anti-Ro52 induce bloqueo atrio-ventricular en un modelo de corazón fetal aislado, inhibiendo el flujo de entrada de calcio a través de canales tipo-L en los miocardiocitos fetales.⁷ La transferencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB a través de la placenta en la semana 11 de gestación afecta el desarrollo cardíaco, generando bloqueo atrio-ventricular de tipo III (completo), el cual es irreversible y provocando una reducción grave de la frecuencia cardiaca fetal (50-70 latidos por minuto). Sumado a esto también puede existir un daño estructural al miocardio o de los músculos papilares, que los hacen frágiles y son susceptibles a rupturas, resultando en el desarrollo de diferentes grados de bloqueo cardiaco, disfunción miocárdica, *hidrops fetalis* y fibroelastosis endocárdica.⁸ Al nacimiento, es necesario que los bebés con bloqueo atrio-ven-

tricular sean ingresados a la unidad de cuidados intensivos para vigilancia y tratamiento, mientras se evalúa la implantación de un marcapasos permanente.⁹

Actualmente, la principal indicación de la dexametasona en reumatología es como profiláctico del bloqueo cardiaco congénito administrado de manera prenatal. Al ser un glucocorticoide fluorado, la dexametasona no es metabolizada por la placenta y tiene la capacidad de llegar al feto en una forma activa. Está indicada para disminuir la respuesta inflamatoria fetal y prevenir la progresión a fibrosis del sistema de conducción cardiaco. Se sugiere administrarla en altas dosis (por lo menos 4 mg al día) en todas las mujeres con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos.¹⁰

La eficacia de la dexametasona en el tratamiento del bloqueo cardiaco congénito se estableció cuando, en 1998, Rosenthal y colaboradores estudiaron a una mujer embarazada portadora de síndrome de Sjögren que previamente había tenido un hijo con bloqueo cardiaco congénito completo, por lo que emplearon un monitoreo fetal intenso con ecocardiografía en su segundo embarazo. A las 21 semanas de gestación se encontró disfunción miocárdica y arritmia, disminución de la fracción de expulsión, contracciones atriales prematuras y derrame pericárdico. Se inició tratamiento con 4 mg de dexametasona diariamente y dos semanas después se observó disminución considerable del derrame y mejoría en la función miocárdica; posteriormente al nacimiento se obtuvo un producto de 36 semanas de gestación que presentaba únicamente bloqueo cardiaco congénito de grado I, que ya había sido evidenciado previamente.¹¹ En otra publicación, Saleeb y colaboradores condujeron un estudio en 50 mujeres con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB positivos en suero y con antecedente de hijos con bloqueo cardiaco congénito, a las cuales se les realizaron ecocardiogramas seriados después de la confirmación del embarazo. A

28 mujeres se les administró 4-9 mg/día de dexametasona por 3-9 semanas o betametasona 12-24 mg/día por 6 semanas (grupo A) y al resto de mujeres no se les administró ningún glucocorticoide (grupo B). Al final, cuatro fetos en el grupo A con bloqueo de segundo grado revirtieron a primer grado al momento del nacimiento, mientras que dos fetos con bloqueo de segundo grado en el grupo B progresaron a bloqueo cardíaco completo al nacimiento. Adicionalmente, en el grupo A se mostró eficacia para disminuir el derrame pleural, la ascitis y el hidrops fetal; sin embargo, no hubo diferencia significativa en el requerimiento de marcapasos.¹² Finalmente, Jaeggi y colaboradores estudiaron 37 embarazos (cuatro de las mujeres no tenían anti-Ro/SSA) con diagnóstico de bloqueo cardíaco congénito. Veintiún mujeres recibieron tratamiento con dexametasona, 4-8 mg/día por dos semanas, seguidos de 4 mg/día durante al menos tres semanas. Al año, la tasa de supervivencia en quienes recibieron dexametasona fue de 90% comparada a 46% en aquellos que no recibieron glucocorticoide.¹³

En general, el uso de dexametasona se apoya en la descripción de estudios que describen la reversión o al menos la estabilización del bloqueo cardíaco congénito de grados I y II, existiendo una disminución significativa del *hidrops fetalis*, del derrame pleural, de la ascitis y del requerimiento de marcapasos, aunque no se ha demostrado eficacia para revertir el bloqueo atrio-ventricular de grado III, aun cuando la administración conjunta con β -estimulantes en caso de bradicardia (<55 latidos por minuto) puede disminuir la frecuencia de cardiomiopatía, hepatitis y miocarditis. Es menester hace énfasis en el cuidado de los efectos adversos asociados al uso de glucocorticoides durante el embarazo, incluyendo diabetes, hipertensión arterial, aumento de peso, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino e insuficiencia adrenal en neonatos.¹⁰

En otras entidades patológicas relacionadas al lupus eritematoso

sistémico, la dexametasona se utiliza como coadyuvante de algún otro fármaco para potenciar el efecto terapéutico. Un ejemplo de ello es el lupus con manifestaciones neuropsiquiátricas (migraña y epilepsia como las manifestaciones más comunes), en el que se ha evaluado el uso de dexametasona adicionado a metotrexato administrado por vía intratecal, donde después de la aplicación se ha mostrado una mejoría significativa en la incidencia de fatiga crónica, la duración de la hospitalización y la tasa de mortalidad en pacientes que recibieron la inyección intratecal.¹⁴

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de sinovitis crónica y destrucción del cartílago articular y el hueso subcondral mediante el reclutamiento y activación de osteoclastos, proceso que está regulado por el receptor activador del ligando del factor nuclear κ B y la osteoprotegerina. En adición, los tejidos sinoviales producen interleucina 1β , factor de necrosis tumoral, interleucina 17, interferón γ y factor estimulante de colonias de macrófagos.

Makrygianakis y colaboradores mostraron que la aplicación de dexametasona en la cavidad sinovial de pacientes con artritis reumatoide produce una disminución significativa en la expresión del receptor activador del ligando del factor nuclear κ B y del factor de necrosis tumoral, mientras no modifica la expresión de osteoprotegerina en osteoblastos. Este trabajo ofrece un contexto teórico para el uso de dexametasona en administración intra-articular por sus beneficios al limitar la inflamación sinovial y la destrucción ósea.¹⁵

En paralelo, la terapia con pulsos de glucocorticoide a dosis alta ha sido mostrado a ser útil en pacientes con artritis reumatoi-

de, con beneficios sostenidos por hasta 12 semanas. Esto permite su uso como terapia “puente” en cuadros de actividad intensa de la artritis reumatoide, en conjunto con fármacos modificadores de la enfermedad. Los dos esquemas más utilizados en la terapia por pulsos son: las dosis altas de prednisona acordes al esquema COBRA, o tres infusiones intravenosas de dexametasona a 200 mg o metilprednisolona 500 mg con intervalos de tres días. Por ejemplo, en un estudio conducido por Kroot y colaboradores se incluyeron 14 paciente con artritis reumatoide de reciente diagnóstico y enfermedad activa, 10 de los cuales fueron tratados con pulsos orales de dexametasona y los restantes fueron tratados con 120 mg de metilprednisolona intramuscular. De los pacientes tratados con dexametasona, se formaron tres grupos según la dosificación: 4 recibieron 10 mg/día, 3 pacientes recibieron 20 mg/día y los 3 restantes recibieron 40 mg/día durante 4 días alternados. Posteriormente se inició tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (metotrexato, azatioprina o leflunomida). De los 10 pacientes que recibieron dexametasona, nueve respondieron favorablemente a las 4 semanas y se mantuvieron con baja o nula actividad hasta por 3 meses. A pesar de eso, no hubo diferencias significativas entre grupos. Así, hay evidencia que apoya el uso de pulsos de dexametasona en dosis altas en como una terapia “puente” efectiva y segura en comparación a la estrategia estándar con otros glucocorticoides.¹⁶

Más recientemente, Sadra y colaboradores realizaron un ensayo aleatorizado doble ciego en el que compararon los efectos de la dexametasona (infusión de pulsos con 120 mg de dexametasona por 3 días consecutivos) con los de la metilprednisolona (1g de metilprednisolona por tres días consecutivos) en pacientes con artritis reumatoide y actividad grave de la enfermedad. Un mes después de la administración de la terapia con glucocorticoides, ambos grupos presentaron disminución significativa de la acti-

vidad de la enfermedad, sin diferencia entre ambos esquemas de tratamiento. Así, la dexametasona no mostró ser inferior a la terapia de pulsos estándar de glucocorticoides, mientras tiene a favor la versatilidad en las formas de administración así como un menor costo.¹⁷

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias autoinmunes son un grupo de desórdenes raros caracterizados por debilidad muscular progresiva e inflamación musculoesquelética, que incluye a la polimiositis y la dermatomiositis. Estos padecimientos se caracterizan por concentraciones elevadas de creatina quinasa en suero, infiltrados de células mononucleares endomisiales rodeando fibras musculares no necróticas (polimiositis) o infiltrados de células mononucleares perimisiales o perivasculares (dermatomiositis) en la biopsia de músculo estriado, además de la seropositividad para diferentes autoanticuerpos incluyendo los anti-Jo1, anti-SRP y anti-Mi2.

El tratamiento de primera línea consiste en prednisona (1-1.5 mg/kg/día) por 4 semanas seguida de un descenso gradual para prevenir recidivas. Van de Vlekkert y colaboradores han propuesto el uso de dexametasona oral como una terapia alternativa en las miopatías inflamatorias. En un estudio multicéntrico doble ciego que incluyó a 62 pacientes con diagnóstico de miositis inflamatoria, estos investigadores dividieron aleatoriamente a los pacientes en 2 grupos de tratamiento: 32 recibieron 70-90 mg/día de prednisona por 28 días con descenso gradual semanal de 5 mg, mientras que el otro grupo recibió 6 ciclos de dexametasona a 40 mg/día por 4 días consecutivos con intervalos de 28 días. Se observó que el grupo con dexametasona presentó un tiempo de recaída más temprano, con 44 semanas en comparación con 60 semanas del

grupo con prednisolona. Sin embargo, se encontraron más efectos adversos en los pacientes de este último grupo, siendo el desarrollo de diabetes mellitus la principal afectación. Así, la dexametasona presenta un mayor rango de seguridad cuando se administra en pulsos a pacientes con miopatías inflamatorias.¹⁸

Vasculitis

El término vasculitis aglutina a un grupo muy amplio y heterogéneo de enfermedades caracterizadas por presentar inflamación de la pared vascular. La localización y el calibre de los vasos involucrados, el tipo de reacción inflamatoria y la predilección específica de cada enfermedad por afectar uno u otro órgano, generan una expresión muy variada del cuadro clínico, de las complicaciones y el pronóstico de cada paciente.

En la enfermedad de Kawasaki o síndrome linfomucocutáneo, proceso febril vascular agudo con afectación de vasos medianos, Jibiki y colaboradores mostraron excelentes resultados al adicionar dexametasona (0.15 mg/kg dos veces al día por 3 días consecutivos) al esquema de inmunoglobulina intravenosa a un grupo de 46 niños, comparados con otros 46 pacientes que solo recibieron inmunoglobulina intravenosa más ácido acetilsalicílico. Dentro de los resultados más sobresalientes, los autores observaron que el tratamiento con dexametasona disminuyó el tiempo de fiebre y los niveles de proteína C reactiva y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), este último involucrado en el aumento de la permeabilidad vascular y marcador pronóstico en pacientes con enfermedad de Kawasaki fatal.¹⁹

Otro uso de la dexametasona es en la enfermedad de Behçet, un padecimiento vasculítico con afectación mucocutánea, ocular, articular, del sistema nervioso central y gastrointestinal. Nakase

y colaboradores administraron, como tratamiento adicional a la sulfasalazina, una emulsión de dexametasona cada 2 semanas a dosis de 2.5 mg en dos casos de enfermedad de Behçet con daño gastrointestinal observando la cicatrización de las úlceras en el ciego, sin recidiva hasta después de 8 meses de iniciar el tratamiento.²⁰ En cuanto a complicaciones como uveítis posterior secundaria a enfermedad de Behçet, Coskun y colaboradores incluyeron en un estudio 17 ojos de 12 pacientes a los cuales se les realizó un implante vítreo con dexametasona de liberación prolongada a 700 µg. En el seguimiento, los autores observaron que la agudeza visual corregida incrementó en cada visita, mientras que los valores del grosor macular central y la puntuación de la turbidez vítrea disminuyeron significativamente en el seguimiento. Aunque se reportaron tres ojos en los que aumentó la presión intraocular y requirieron tratamiento contra el glaucoma, ellos concluyeron que el implante de dexametasona fue efectivo y seguro como un tratamiento adicional a los fármacos modificadores de enfermedad en el tratamiento de la uveítis posterior asociada a enfermedad de Behçet.²¹

Finalmente, en la púrpura de Henoch-Schönlein, una vasculitis de vasos pequeños que afecta comúnmente a niños e involucra de manera predominante la piel, las articulaciones, el tracto gastrointestinal y los riñones, también ha sido utilizada la dexametasona. En los casos con púrpura de Henoch-Schönlein en quienes existe isquemia intestinal, los pacientes no pueden tolerar el tratamiento convencional con prednisona/prednisolona oral, por lo cual Shin y colaboradores analizaron a 111 niños divididos en dos grupos, el primero recibió tratamiento convencional con prednisolona oral y el segundo recibió dexametasona intravenosa a 0.1 mg/kg seguido de prednisolona oral cuando disminuyó el dolor abdominal. Los autores mostraron que la dexametasona causó una resolución rápida

del dolor abdominal y de las artralgias en todos los pacientes, sin complicaciones mayores. Así, se puede recomendar la administración de dexametasona en este tipo de pacientes.²²

Gota

La gota es una enfermedad con alta incidencia poblacional, caracterizada por el depósito de cristales de urato monosódico en articulaciones y tejidos blandos. Clínicamente se manifiesta por la presencia de tofos, destrucción articular y ataques agudos de artritis manifestados por dolor intenso, enrojecimiento y edema. Los ataques agudos de gota son tratados habitualmente con antiinflamatorios no esteroideos o con glucocorticoides.

La dexametasona se ha administrado de manera local en casos especiales en forma concomitante con colchicina. Shupper y colaboradores han mostrado la resolución de los síntomas en localizaciones raras de los depósitos de urato monosódico, como en la tenosinovitis tibial posterior, al aplicar directamente en las vainas tendinosas un compuesto de lidocaína al 1% adicionado a 4 mg de dexametasona.²³

Síndrome de activación de macrófagos

El síndrome de activación de macrófagos es una complicación grave y potencialmente mortal de diferentes enfermedades inflamatorias sistémicas, incluidas la artritis idiopática juvenil en su variedad sistémica y el lupus eritematoso sistémico. El síndrome de activación de macrófagos se caracteriza por fiebre, esplenomegalia, linfadenopatía, leucopenia, anemia y trombocitopenia, daño hepático, coagulación intravascular y disfunción del sistema nervioso central. Los glucocorticoides son utilizados como primera línea en

el tratamiento de este síndrome, donde se sugieren dosis altas de metilprednisolona. Recientemente, se ha utilizado el palmitato de dexametasona, una formulación de dexametasona con liposomas que ha mostrado una mayor actividad antiinflamatoria en comparación con glucocorticoides libres. Reportes aislados sugieren una alta eficacia del palmitato de dexametasona en pacientes refractarios al tratamiento con ciclosporina.²⁴

Conclusión

El advenimiento de la dexametasona al arsenal terapéutico en reumatología ha supuesto una ventaja para el clínico, al disponer de un glucocorticoide de alta potencia y de vida media prolongada, útil en diferentes contextos médicos. Sin embargo, la evidencia sobre el papel de la dexametasona en el manejo de la mayor parte de los padecimientos autoinmunes reumatológicos es endeble, ya que proviene principalmente de reportes de casos o series de pacientes, por lo que una adecuada caracterización del papel real de este fármaco mediante ensayos clínicos controlados es imperativa.

Referencias

1. Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotropic hormone. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1950/hench-lecture.pdf
2. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Rheumatol Res Rev* 2017;9:37–53.
3. Singh AG, Chowdhary VR. Pregnancy-related issues in women with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015;18(2):172–81.
4. Capone C, Buyon JP, Friedman DM, Frishman WH. Cardiac manifestations of neonatal lupus: a review of autoantibody-associ-

- ted congenital heart block and its impact in an adult population. *Cardiol Rev* 2011;20(2):72–6.
5. Lee LA, Harmon CE, Huff JC, Norris DA, Weston WL. The demonstration of SS-A/Ro antigen in human fetal tissues and in neonatal and adult skin. *J Invest Dermatol* [Internet] 1985;85(2):143–6.
 6. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsumo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol* 2012 /www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23304190
 7. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5(3):139–48.
 8. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(5):301–12.
 9. Yildirim A, Tunaoolu FS, Karaaoac AT. Neonatal congenital heart block. *Indian Pediatr* 2013;50(5):483–8.
 10. Brucato A, Tincani A, Fredi M, et al. Should we treat congenital heart block with fluorinated corticosteroids? *Autoimmun Rev* 2017;16(11):1115–8.
 11. Rosenthal D, Druzin M, Chin C, Dubin A. A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: pre-emptive, targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 2):689–91.
 12. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2335–45.
 13. Jaeggi ET, Fouron J-C, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004;110(12):1542–8.
 14. Zhou H, Leng X, Zhang F. [Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and the treatment of intrathecal methotrexate plus dexamethasone]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86(11):771–4.
 15. Makrygiannakis D, af Klint E, Catrina S-B, et al. Intraarticular

- corticosteroids decrease synovial RANKL expression in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1463–72.
16. KROOT E-JA, Huisman AM, Van Zeben J, Wouters JMGW, Van Paassen HC. Oral Pulsed Dexamethasone Therapy in Early Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069(1):300–6.
 17. Sadra V, Khabbazi A, Kolahi S, Hajjaliloo M, Ghojzadeh M. Randomized double-blind study of the effect of dexamethasone and methylprednisolone pulse in the control of rheumatoid arthritis flare-up: a preliminary study. *Int J Rheum Dis* 2014;17(4):389–93.
 18. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2010;20(6):382–9.
 19. Jibiki T, Terai M, Honda T, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163(4–5):229–33.
 20. Nakase H, Okazaki K, Kawanami C, et al. Therapeutic effects on intestinal Behçet's disease of an intravenous drug delivery system using dexamethasone incorporated in lipid emulsion. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(11):1306–8.
 21. Coşkun E, Celemler P, Kimyon G, et al. Intravitreal Dexamethasone Implant for Treatment of Refractory Behçet Posterior Uveitis: One-year Follow-up Results. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23(6):437–43.
 22. Shin J Il, Lee SJ, Lee JS, Kim KH. Intravenous dexamethasone followed by oral prednisolone versus oral prednisolone in the treatment of childhood Henoch–Schönlein purpura. *Rheumatol Int* 2011;31(11):1429–32.
 23. Shupper P, Stitik TP. Tibialis Posterior Tenosynovitis. *Am J Phys Med Rehabil* 2017;1.
 24. Nakagishi Y, Shimizu M, Kasai K, Miyoshi M, Yachie A. Successful therapy of macrophage activation syndrome with dexamethasone palmitate. *Mod Rheumatol* 2014;26(4):1–4.

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

3. Empleo de la dexametasona en el campo de la endocrinología

Eduardo Márquez Rodríguez

La historia de los corticoides está por antonomasia vinculada a la endocrinología. Desde la descripción de Thomas Addison sobre la melanodermia, donde pudo relacionar alteraciones en las glándulas suprarrenales con astenia, hiperpigmentación “irritabilidad en el estómago y desfallecimiento en la acción del corazón”, se asumió la existencia de al menos una sustancia que pudiese explicar dicha correlación. En 1855 el mismo Addison publicó su texto *On the constitutional and local effects of Supra-renal capsules* donde describe por primera vez la importancia funcional de estas glándulas. A partir de ello Trousseau propone que la insuficiencia en la secreción suprarrenal lleve el nombre de quien logra en primicia caracterizarla.¹

A principios del siglo XX ensayos básicos logran provocar enfermedad de Addison al extirpar las glándulas suprarrenales a perros y mejorar el cuadro a la administración de un extracto de la misma. Inicia así el concepto de terapia de sustitución en esta línea.²

En 1944 se logra sintetizar la hidrocortisona. A pesar de que las primeras publicaciones sobre corticoides se remiten al *Times* y al *New York Times*, la referencia científica formal acerca del tema se encuentra en *Lancet* de abril 1949.

A partir de ello los corticoesteroides y específicamente la dexametasona forman parte fundamental de la práctica clínica en general y consustancialmente en endocrinología.

Actividad

Los glucocorticoides (GC) son hormonas esteroides derivadas del colesterol y secretadas por las glándulas suprarrenales.³ Juegan roles fundamentales en una gran variedad de labores fisiológicas que incluyen al metabolismo de la glucosa y la respuesta ante el estrés. Su síntesis se encuentra supeditada a una estricta regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal modulada por el ritmo circadiano y ultradiano. Su actividad máxima se estima aparece a las 7:00 y la mínima a las 22:00 horas.⁴ Es entendible por lo tanto que el rango de concentración de cortisol sea tan amplio, oscila entre 20 y 200mcg/dl. De esta concentración sólo del 5 a 10% se encuentra libre, y el resto está unido a la transcortina (CBG).⁵ La manutención de ese ritmo es fundamental para la homeostasis, su pérdida se puede observar en depresión, síndrome de Cushing o por la administración farmacológica de GC. Se puede encontrar en esos casos hipercortisolismo permanente. Los compuestos sintéticos presentan mayor potencia glucocorticoides y menor efecto mineralocorticoide con una mayor vida media de eliminación.

Mecanismo de acción

Se presumen dos mecanismos de acción para los GC, ambos mediados por receptor (GR).⁶ En consonancia con su naturaleza hidrofóbica, los GC difunden libremente a través de la membrana celular y se unen al receptor. Los GC ejercen su labor pleiotrópica a través del receptor a glucocorticoides alfa (RG) y al factor de

transcripción ligando dependiente (TF) que pertenece a la súper familia de receptores nucleares.⁷

El primero de ellos es el genómico; lento, tiene una latencia y persistencia del efecto por horas-meses y el segundo no genómico; rápido, con inicio y permanecía fugaz. El fenómeno genómico se debe a proteínas moduladoras de la transcripción génica. El segundo mecanismo, el no genómico, se genera mediante otras moléculas no bien definidas.

Genómica

Los receptores clásicos son el glucocorticoides GR y el mineralocorticoide (MR), que a pesar de su gran homología estructural tienen distinta distribución titular y afinidad por los GC sintéticos (cuadro 1). Los GC difunden libremente a través de la membrana celular y se unen al receptor, ejercen su labor pleiotrópica a través del receptor a glucocorticoides alfa (RG) y al factor de transcripción ligando dependiente (TF).⁸ En estado no ligado reside en el citoplasma vía unión a un complejo chaperón. La adhesión del GR al ligando induce cambios conformacionales, seguidos de translocación nuclear. Una vez instalados en el núcleo los GR pueden activar genes diana sobre la secuencia de DNA, estos se denominan elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) en un mecanismo conocido como transactivación.⁹

La estructura básica de los GR y los MR presenta tres dominios, el extremo N-Terminal, la región de dominio de unión al ADN y el extremo C-Terminal o dominio de unión al ligando. Ambos presentan dos isoformas y están en el citoplasma.¹⁰ Al unirse a corticoides en el núcleo pueden seguir varias rutas:

- Inducción de genes como anexina I (o lipocortina), proteínas del complejo I-kappa-B, enzimas gluconeogénicas

(PEP carboxiquinasa), transaminasas, factores de transcripción, chaperonas, moléculas de adaptación, enzimas de surfactante, receptores transportadores y canales iónicos.

Los GRE provocan la apertura de la cromatina y la síntesis de mRNA.

Represión de genes como propiomelanocortina, prolactina, somatotropina, osteocalcina, proteínas del ritmo circadiano y del control del ciclo celular.

Secuestran otros activadores transcripcionales como AP-1, CREB, STAT o NF Kappa B, ocasionando represión de genes proinflamatorios como COX2, iNOS y metaloproteasas.

Se calcula que serían más de 2500 genes susceptibles de ser modificados por los GC, aunque sólo alrededor de 70 son

Cuadro 1: Tipos de receptores (modificado de Serra 7)

<i>Receptor mineralocorticoide (MR)</i>	<i>Receptor glucocorticoide (GR)</i>
Proteína 984 aa, pm 107 kDa	Proteína de 777 a, pm 94 kDa
2 isoformas: MR-A y MR-B	2 isoformas: GR-alfa y GR-beta
Alta afinidad	Baja afinidad
<i>Ligando exógenos</i>	<i>Ligando exógenos</i>
Adolsterona, cortisol, corticosterona	Cortisol y corticosterona
Agonista: Fludrocortisona	Agonista: Dexametasona
<i>Antagonista</i>	<i>Antagonista</i>
Espironolactona	Mifeprastona
<i>Ubicación</i>	<i>Ubicación</i>
Tejidos de recuperación de NA ⁺ , TCD, colon, glándulas salivales, SNC	Amplia en todos los tejidos
Ocupado casi todo al 90% en baja concentración	Ocupado al pico matinal (30%) y casi todo (90-95) bajo estrés.

blancos directos al portar secuencias GRE, mientras que cerca de 100 podrían modificar su equilibrio circadiano.¹¹ Al parecer existen diferencias estructurales entre acciones inductoras y represoras, y se estima que al descubrirlas podrían generarse fármacos específicos. Al día de hoy no hay manera de separar los fenómenos metabólicos de los antiinflamatorios, aunque se asume que las dosis más bajas se vinculan a represión y por ende a predominio antiinflamatorio.¹²

Mecanismos no genómicos

En tejido nervioso, modula la velocidad de descarga neuronal a través de una glicoproteína. Este sería el origen de los trastornos conductuales agudos cortico-dependientes.

En tejido linfocitario y hepático, mediante un GR de membrana regularía la apoptosis de linfocitos y sobrevida de hepatocitos y neuronas lesionadas.

Efectos farmacológicos

La ubicuidad, compleja y fascinante actividad de los GC, deriva en una gran cantidad de efectos farmacológicos y por ende se desprende una enorme variedad de utilidades clínicas, cada una de ellas vinculada a las particularidades y ventajas de cada compuesto. En las áreas metabólicas y endocrinas (tema de este capítulo) la mayoría de ellos son tiempo dependientes, por lo que son regulables en su mayoría.

Efectos neuroendocrinos

Inhiben la CRH a nivel hipotalámico y la ACTH en hipófisis. Si el freno es prolongado, generan atrofia de corteza suprarrenal y de suspenderse de manera imprudente insuficiencia suprarrenal aguda. La supresión de somatotropina puede generar retraso en el crecimiento de la talla. Por mecanismos similares, pueden generar alteraciones en los ejes de gónadas y tiroides.

- Metabolismo de glúcido y proteico:
Inhiben la utilización de periférica de glucosa y favorecen gluconeogénesis. Precipitan catabolismo proteico. Generan resistencia a la insulina con hiperinsulinismo e hiperglucemia.
- Metabolismo lipídico:
Estimulan lipólisis mediante la acción de las catecolaminas, aumentando ácidos grasos libres en plasma.
- Metabolismo electrolítico:
Los GC pueden tener efectos similares a la aldosterona: pérdida de potasio y retención de sodio. Algunos GC en dosis altas y por tiempo prolongado son susceptibles de generar alcalosis hipokalémica.

Si bien todos los GC comparten mecanismos y efectos, la variabilidad de su expresión se torna fundamental para ejercer de manera efectiva y segura se labor clínica.

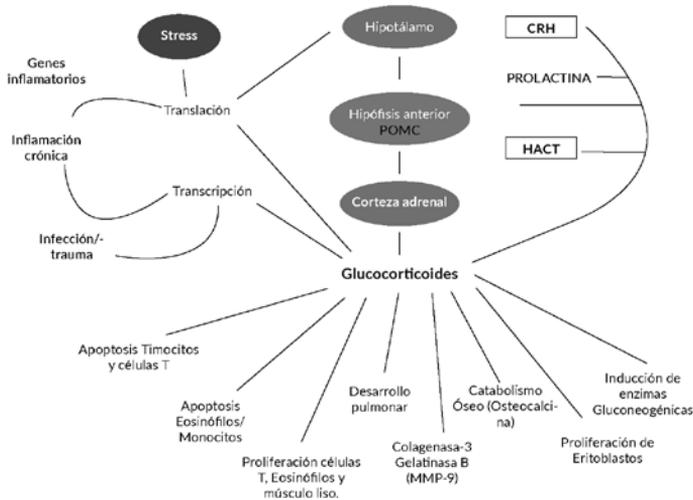
Diferencias entre glucocorticoides

En humanos el GC biológicamente activo es el cortisol. Su producción está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (H-H-A). El hipotálamo responde a señales neuronales, de citocinas y hormonas a través de la secreción de CRH, proceso que estimula la hormona

adrenocorticotrópa (HACT) ubicada en la hipófisis anterior. La HACT induce la síntesis de GC en glándulas suprarrenales y su subsecuente secreción al interior de la circulación. El incremento de cortisol mantiene el equilibrio del eje mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, disminuyendo los niveles de CRH y HACT (figura 1).¹³⁻¹⁴

El eje H-H-A por su vínculo con el ritmo circadiano es fundamental para mantener los procesos metabólicos con el nivel de actividad requerida. El desajuste de este fenómeno es evidente en situaciones como el “jet lag” en donde se observan manifestaciones de hipercortisolismo. La pérdida de este ritmo es uno de los indicios clínicos que se expresan en el síndrome de Cushing. Es tarea también de los GC el equilibrio del sistema de estrés sistémico. La detección de estrés físico o emocional establece un disparo de GC. Lo mismo ocurre con citocinas inflamatorias.¹⁴ Por otra parte, la regulación del cortisol también tiene un ordenamiento post- secreción, a menudo a nivel tisular o celular.¹⁵

Figura 1. Eje H-H-A



Como ya se mencionó, entre 80 y 90% del cortisol se encuentra unido a la CBG, un 5% se vincula con albúmina y sólo 5% aparece en forma libre, variante bioactiva, por lo que gran parte de la biodisponibilidad del cortisol depende de la CBG. De primer orden es la actividad de los GC supeditada a la acción de las enzimas 11 betahidroxieserode deshidrogenasa 1 y 2 (11 beta- HSD1 y 2). Ellas regulan el cortisol hacia la forma inactiva de su precursor cortisona. La primera estimula la conversión hacia forma activa y la segunda cataliza hasta cortisona. La expresión de la forma 2 es fundamental en las funciones mineralocorticoides.¹⁶

Una de las diferencias más relevantes entre los GC está en su afinidad para con los receptores MR y GR (cuadro 1). De acuerdo a su efecto terapéutico se dividen en:

Corta duración (6-12 horas): hidrocortisona.

Intermedia (12-36 horas): prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona y deflazacort prednisona.

Prolongada (36-72 horas): betametasona y dexametasona.

La dexametasona es un corticoide de actividad prolongada, de acción sistémica con 25 veces mayor potencia que la hidrocortisona.

Cuadro 2: Potencias y dosis equivalentes de corticoides sistémicos

	<i>Potencia glucocorticoide</i>	<i>Potencia mineralocorticoide</i>	<i>Dosis equivalente</i>
Cortisona	0.80	0.80	25
Hidrocortisona	1	1	20
Deflazacort	2.80	0	7
Prednisona	4	0.80	5
Metilprednisolona	5	0.50	4
Triamcinolona	5	0	4
Dexametasona	30	0	0.75
Betametasona	35	0	0.60

tisona, con gran especificidad glucocorticoide (cuadro 2). Su larga experiencia, sus características moleculares, farmacocinéticas y su gran disponibilidad la han hecho una herramienta fundamental en la esfera endocrina.

Su empleo se puede dividir en dos segmentos: el terapéutico y el diagnóstico; nos referiremos a ellos adelante.

Usos terapéuticos

Terapia de reemplazo en insuficiencia adrenal

El uso de los GC por antonomasia es la terapia de suplementación ante la falla en la producción de estos, ya sea de forma aguda o crónica. La intención fundamental es el restablecimiento de la homeostasis y el tratar de emular requerimientos sin olvidar su comportamiento biológico tisular, molecular y circadiano. En estos momentos, dado su perfil, la hidrocortisona en multidosis es de manera indiscutible el estándar de oro en las crisis agudas. Sin embargo en el reemplazo crónico algunos autores recomiendan dexametasona (5mg/día) como cobertura ante las fluctuaciones de insuficiencia en la cobertura de un GC de acción corta.¹⁷ Aunque la alternativa a elegir y la dosis está supeditada al peso, edad, fármacos intercurrentes, enfermedades concomitantes, fenómenos estresantes, precipitantes o presentes. Siempre considerar la capacidad de ingesta, diabetes, hipertensión, cambios en músculo y piel; prestar alta atención en la línea mineralocorticoide.

La suplementación con GC permanece en debate, las dosis, la elección del fármaco y la evaluación de la misma dependen del paciente, la situación y de la experiencia del clínico.

Tirotoxicosis severa

El hipertiroidismo es un estado generado por el exceso de hormonas tiroideas circulantes. Situación que provoca un incremento de la tasa basal del metabolismo, incremento de la frecuencia y contractibilidad cardiaca, motilidad intestinal y aumento en la excitabilidad muscular y del sistema nervioso central.

Las formas extremas de esta condición, incluyendo la muy temida tormenta tiroidea, muestran las características ya citadas pero de forma aguda y severa, comprometiendo la vida. Se observa un estado de hipermetabolismo con una exacerbación de las actividades adrenérgicas. En el estado más severo de ellas, la tormenta tiroidea, diversas series hablan de mortalidades de alrededor de 10%, pero sin tratamiento la letalidad rebasa el 80%.¹⁸⁻¹⁹

Dentro de los objetivos del manejo del hipertiroidismo severo se encuentran: la inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas (metimazol o PTU), freno de la liberación de hormonas tiroideas (lugol, ácido iopanoico, carbonato de litio), bloqueo adrenérgico y limitación en la conversión periférica de T4 a T3.

La capacidad de bloquear la conversión periférica de T4, indispensable para la exacerbación de las condiciones graves y agudas del hipertiroidismo, no es muy significativa en el caso del metimazol ni el PTU (propiltiuracilo). Es por ello que los corticoides, en específico la dexametasona se vuelven esenciales en el manejo de esta expresión patológica. La supervivencia asociada a su uso en la tormenta tiroidea mejora evidentemente.²⁰ En casos de hipertiroidismo con hipotensión la dexametasona es un tratamiento estándar ante la posibilidad de una relativa insuficiencia adrenal.

La dosis sugerida en crisis tiroideas es: dexametasona 2 mg V.O o I.V. cada 6 horas, hasta la estabilización del cuadro agudo.²¹

Tiroiditis sub aguda o de Quervain

La causa más probable de la tiroiditis subaguda es vírica. Se suele presentar un brote prodrómico previo y un predominio estacional (verano-otoño). En la evaluación aparecen anticuerpos vírales. El signo nodal es el dolor unilateral, anterior del cuello, a menudo irradiado a oreja o mandíbula. Lo acompañan: febrícula, malestar general y faringitis. También datos de tirotoxicosis. Según evoluciona el dolor se extiende contralateral. En la exploración se aprecia una masa dura, mal definida y dolorosa a la palpación, tanto que dificulta la exploración.

Durante la etapa aguda que puede durar de 4-8 semanas, la dexametasona suele ser eficaz para el manejo del dolor y el cuadro en general. Incluso MA y Bai proponen un novedoso manejo intraglandular para casos de difícil control.²² Recordar siempre seguir el comportamiento de la función tiroidea, que comúnmente es episódico, cursando entre la hiper e hipo función con etapas de eutiroidismo.²³

Tiroiditis de Riedel

Es una alteración extremadamente rara, que presenta un crecimiento tiroideo con gran dureza, reemplazando el tejido habitual por fibrosis. Muestra una tiroiditis esclerosa que inexorablemente destruirá la glándula con extensión a sitios vecinos. El diagnóstico suele ser complejo y mientras este se obtiene la dexametasona es de alta utilidad para disminuir la velocidad de progresión.²⁴

Oftalmopatía de Graves

La afección ocular de Graves afecta a 25 % de los casos de esta entidad y de ellos entre 1 y 5% suelen ser severos. Se sabe que la patogenia está vinculada con la inflamación inducida por citocinas. En situaciones severas la dexametasona ha demostrado su eficacia ya sea en tratamiento tradicional o en pulsos.²⁵

Hiperplasia adrenal congénita

Abarca una serie de trastornos familiares autosómicos recesivos de la esteroidogénesis suprarrenal, con una resultante deficiencia en la expresión de cortisol, causando por retroalimentación negativa una sobresecreción de HACT que genera hiperplasia del tejido suprarrenal y derivado de ello, una excesiva generación de los esteroides que anteceden a la deficiencia enzimática afectada.

Existe una gran variedad de afecciones con múltiples presentaciones clínicas, que van desde pseudohermafroditismo, pérdida de sodio, pubertad precoz, pasando por androgenismo, infertilidad e hipertensión entre otras. En el caso de adultos y para modular la acción glucocorticoide, se sugiere dexametasona en dosis nocturna, tratando de buscar el menor requerimiento para lograr una sustitución adecuada y en su caso, bloqueo de andrógenos.

Fertilidad

En aquellos casos no respondedores a estimulación ovárica, la dexametasona por su capacidad para fomentar la actividad de IGF 1 (misma que es bien sabido tiene el efecto de potenciar FSH) ha sido utilizada con éxito en varios protocolos.²⁶

Pruebas dinámicas

Es sin duda en este rubro donde la dexametasona tiene su mayor vínculo con la endocrinología. Las pruebas dinámicas para la evaluación del eje H-H-A con dexametasona son el estándar de oro sin discusión. Más allá de la controversia que pudiese surgir sobre la superioridad de una sobre otra en la supresión y sensibilidad, lo que está claro es que se debe utilizar siempre dexametasona en ellas.

1. Prueba nocturna de inhibición con dexametasona.
Se realiza de forma ambulatoria y es una prueba de cribado para el hipercortisolismo. Consiste en administrar 1 mg de dexametasona vía oral entre las 11 y 12 de la noche. Posterior a ello, realizar determinación de cortisol plasmático a las 8 de la mañana siguiente. En general las personas sanas el cortisol debe frenarse a niveles de <1.8 a 2 microgramos/dl. Valores entre 2 y 7 suelen requerir otra prueba confirmatoria.
2. Prueba estándar con 2 mg de dexametasona por dos días.
Sumado al efecto en el cortisol sérico, permite evaluar la excreción urinaria de cortisol y sus metabolitos (17-OHCS). Tiene mayor especificidad.
 - a) Se evalúa el cortisol urinario de 24 horas y los 17-OHCS.
 - b) Posterior a ello, se administran 2 mg de dexametasona cada 6 horas a partir de las 9 am. Habrá que recolectar nuevamente orina de 24 horas.
 - c) En el día 2 se realiza la última toma de dexametasona a las 3 am.
 - d) Obtener muestra a las 8 am de cortisol sérico y evaluar orina recolectada.

Interpretación

En personas sanas se observa una disminución de la excreción de cortisol en orina de 24 horas hasta <10 microgramos y de 17-OHCS a <2.5mg al día. El cortisol idealmente debe descender entre 1.8 y 3.6 microgramos /dl.

3. Prueba de supresión a dosis altas con dexametasona.

El objetivo de esta prueba es determinar si el hipercortisolismo depende de HACT. Se administran 8mg/día por dos días, evaluar cortisol sérico y urinario de 24 horas, así como de 17-OHCS basales y posterior al estímulo.

Una reducción de los valores de >90% de cortisol urinario y de >64% de los 17OHCS detecta al 100% de los pacientes con síndrome de Cushing hipofisiario y descarta la mayoría de los ectópicos.

Conclusión

La potencia, la especificidad y el amplio conocimiento que se tiene de la dexametasona a nivel farmacológico, clínico y molecular han permitido que su uso en endocrinología sea bastante amplio y seguro. Las nuevas líneas de investigación molecular auguran nuevas visiones en el área clínica de los glucocorticoides en general y de la dexametasona en particular.

Bibliografía

1. Martínez H et al. Historia de los Glucocorticoides. *Rev Col Reum* 2010; 17; 147-171.
2. Pizarro F. *Rev.Med.Clin. Condes* 2014; 25(4) ,858- 860.
3. Lovas K., Husebye. Addison's disease. *The Lancet* 2004; (365) 9475. 2058- 2061.
4. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol* 2009; 200: 3-22.
5. Klieber MA, Underhill C, Hammond GL, Muller YA. Corticosteroid-Binding globulin, a Structural basis for steroid transport and proteinase-triggered release. *J Biol Chem* 2007; 282: 29594-603.
6. Ramamoorthy, S & Cidlowski J.A. Corticosteroids-mechanism of action in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 42. 15-31. (2016). 6. Rosen J. Miner JN. The search for safer glucocorticoid ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:452-64.
7. Serra H. Roganovich JM. Rizzo L. Glucocorticoides: Paradigma de medicina traslacional: 158- 170.
8. Desmet, S,J et al. The increasing complexity of glucocorticoid receptor signaling and regulation. *Proceedings of Belgian Royal Academies of Medicine.* 3, 33-52 (2014).
9. Desmet, S,J, Bougame, N, Van Moortel, L et al. Compound A influences gene regulation of the Dexamethasone- activated glucocorticoid receptor by alternative co factor recruitment. *Nature. Scientific Reports.* 7:8063 (2017).
10. Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multitasking. *Br J Pharmacol* 2006; 147(S1): S258-68.
11. Lewis- Tuffin LJ, Jewell CM, Bienstock RJ, et al. Human glucocorticoid receptor beta binds RU-486 and is transcripcional active. *Mol cell Biol* 2007; 27:2266-82.
12. Wang J-C, Shah N, Pantoja C, et al. Novel aryprazole compounds selective modulate glucocorticoid receptor regulatory activity. *Genes Dev.* 2006; 20: 689-99.
13. Derek W. Cain, D.W. & Cidlowski J.A. Specificity and sensivity of glucocorticoid signaling in health and disease. *Best Pr. Res Clin Endocrinol Metab.*29, 545-556 (2015).
14. Kino T, Chrousos GP. Acetylation-mediated epigenetic regulation of corticoid receptor activity: circadian rhythm-associated alte-

- rations of glucocorticoids actions in target tissues. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011; 336-23-30.
15. Breuner CW, Orchinik M. Plasma binding proteins as mediators of corticoids action in vertebrates. *The Journal of endocrinology*. 2002; 175: 99- 112.
 16. Stegk JP, Ebert B, Martin HJ, Maser E. Expression profiles human 11- beta hidrosteroid dehydrogenase type 1 and type 2 in inflammatory bowel disease. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009; 301: 104-8.
 17. Douglas B, Wood K. Corticosteroid Supplementation for Adrenal Insufficiency. *JAMA*; 2002, 287, No.2.
 18. Akamizu T, Satoh T, Isokaki O et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*. 2012; 23:661-679.
 19. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Landenson PW. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in United States: A comprehensive review. *J Clin Endocr Metab*. 2009; 94: 853-78.
 20. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2006; 35: 663.
 21. Alzamani Mohammad I. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Medicine and Surgery*, 2015; 2:147-157.
 22. Ma SG, F Bai, and Cheng L. A novel treatment for subacute thyroiditis: administration of mixture of lidocaine and dexamethasone using and insulin pen. *Mayo Clin Proc*, 2014 ,89 (6): 861-862.
 23. Norman Lavin. *Manual de Endocrinología y Metabolismo*. 4a Edición. 2010.
 24. Papi G and Va Livolsi. Current Concepts on Riedel's Thyroiditis. *Am J Clin Pathol*, 2004. 121. Supp. s-50-63.
 25. Rajeev P, Sanjay S, Manish G. Pulse Dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves's ophthalmopathy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*.
 26. Mahnaz A, Fatemeh Z, Enaieh S et al. Dexamethasone as a Supplement for Exogenous Gonadotropin to Improve Ovarian Response of Women over 35 years Undergoing IVF/ICSI Cycles. *I Journal of Fertility and Sterility*. Vol 1, 2007.

4. Usos de la dexametasona en el campo de la dermatología

Gloria Palafox Vigil
Roberto Arenas Guzmán

Introducción

Los corticoesteroides son medicamentos ampliamente utilizados en la terapéutica dermatológica. En este trabajo se describe exclusivamente a la dexametasona, un corticoesteroide fluorado que tiene múltiples indicaciones en nuestra área de estudio.

Desarrollo

Los glucocorticoides han sido usados para el manejo de enfermedades inflamatorias desde hace al menos 50 años.¹ El principal glucocorticoide de origen natural es el cortisol (hidrocortisona), sintetizado a partir del colesterol en la corteza adrenal. La secreción diaria de cortisol varía entre 10 y 20 mg, siendo el mayor pico a las 8 am, con una vida media de 90 minutos.²

Todos los esteroides cuentan con una estructura básica constituida por 4 anillos de colesterol, con 17 átomos de carbono, 3 anillos hexano y un anillo pentano.

Dependiendo de la estructura de los 4 anillos, varían en cuanto a su potencia, duración de la acción, metabolismo y efecto mineralocorticoide.³

En los casos de administración oral de los mismos es deseable administrar la menor dosis para mantener en remisión la patología que se trata.⁴

La dexametasona es un glucocorticoide fluorado, descubierto por Arth y colaboradores en su búsqueda de un agente con actividad antiinflamatoria y anti-alérgica, con una mínima actividad mineralocorticoide;⁵ es un agente de larga duración, con una vida media de 36 a 72 horas y 6.7 veces más potente que la prednisolona,^{4, 7} y 190 veces más potente que la hidrocortisona,⁶ con un mínimo efecto mineralocorticoide y un costo mucho menor que el de la metilprednisolona.

Dada su farmacocinética, la dexametasona tiene una actividad anti-inflamatoria mucho más potente que la metilprednisolona debido a su mayor afinidad por los receptores de glucocorticoides y su menor unión a proteínas.^{4,5,7}

En cuanto a su mecanismo de acción se han descrito varios, tanto genómicos como no genómicos; los genómicos incluyen que los glucocorticoides formen complejos con receptores específicos generando mediante las proteínas quinasas activadoras de mitógeno (MAPK) la activación de factores de transcripción que inhiben o inducen factores de transcripción, traducción y síntesis de proteínas reguladoras específicas; estos mecanismos no son inmediatos, toman horas o días antes de generar los cambios celulares o tisulares.

Los efectos no genómicos consisten en efectos no específicos como las interacciones con la membrana plasmática y efectos que están mediados por la unión de los glucocorticoides a la membrana plasmática; efectos útiles en caso de que se desee una inmunosupresión rápida con una consecuente reducción del proceso inflamatorio inhibiendo la producción de prostaglandinas y leucotrienos.⁸

Algunas consideraciones

Es importante tener en cuenta algunas consideraciones antes y durante el tratamiento prolongado con dexametasona, las cuales incluyen:

Evaluación inicial

- Historia personal y familiar de diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, glaucoma, tuberculosis y enfermedades que cursan con inmunosupresión o infecciones sistémicas.
- Búsqueda intencionada de procesos infecciosos al interrogatorio y la exploración física.
- Medición de presión arterial y peso.
- Evaluación oftalmológica.
- PPD.
- Radiografía de tórax.
- Estudios de laboratorio: biometría hemática, electrolitos séricos, glucemia en ayuno, colesterol y triglicéridos.
- Densitometría ósea de la columna.

Evaluación durante el tratamiento

- Interrogatorio a cerca de poliuria, polidipsia, dolor abdominal, fiebre, trastornos del sueño y efectos psicológicos.
- Peso y presión arterial en cada visita.
- Estudios de laboratorio que incluyan electrolitos séricos, glucosa, colesterol, triglicéridos y sangre oculta en heces después de un mes de tratamiento y después cada 3 a 6 meses.
- Evaluación oftalmológica para la detección de glaucoma y cataratas cada 3 a 6 meses en el primer año y después cada 6 a 12 meses; los cambios oculares pueden aparecer

en pacientes con corticoterapia por más de 1 año con dosis superiores a 10 mg/día de prednisona.

- Evaluación de curvas de crecimiento en niños cada 3 meses.
- Densitometría ósea en pacientes con uso de glucocorticoides por 3 meses o más, repitiéndola cada 6 a 12 meses.⁹

En cuanto a la administración de la dexametasona hay varias modalidades de uso; presentamos las más comunes:

Pulsos

Respecto a sus aplicaciones en dermatología, las entidades en donde se utilizan los pulsos es en pénfigo vulgar, alopecia areata total, pénfigo paraneoplásico, penfigoide, vitíligo, pioderma gangrenoso, vasculitis urticariana, fascitis eosinofílica, linfoma cutáneo de células T, prurigo nodular, dermatosis medicamentosas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica o NET (Lyell).

La dosis de dexametasona para los pulsos suele ser de 100 a 200 mg por día o 4 a 5 mg/kg administrado en 150 a 200 ml de glucosa al 5% a pasar en 1 a 3 horas⁴ por 3 a 5 días con repetición mensual en caso de ser necesario.

En caso de las farmacodermias que ponen en riesgo la vida de los pacientes, como son el síndrome de Stevens- Johnson y NET se recomienda una dosis de dexametasona IV 1.5 mg/kg en un tiempo de infusión de 30 a 60 minutos por 3 a 5 días. A esta dosis han demostrado ser exitosa en detener la progresión de la necrólisis epidérmica tóxica, así como promover una rápida reepitelización.¹⁰

Probablemente la indicación más popular para los pulsos de corticosteroides es el pénfigo grave donde la recomendación es

una dosis de 100 a 200 mg con una remisión completa y pocos efectos adversos.¹¹

Alguna situación especial a recordar es que en niños menores de 12 años, la dosis del pulso debe reducirse a la mitad. También es posible administrar pulsos de dexametasona en pacientes con diabetes e hipertensión arterial sistémica si están tomando su medicación de forma adecuada; en caso de alguna infección severa, el pulso debe retrasarse de 1 a 2 semanas hasta que logre controlarse.¹²

Los efectos del pulso-terapia pueden ser explicados por los mecanismos genómicos y no genómicos de los glucocorticoides, ya que algunos efectos son demasiado rápidos para poder explicarlos por transcripción celular, más bien se trataría de efectos mediados por receptores de membrana o por la interacción directa con las membranas celulares.¹³

Entre los efectos adversos más comunes de los pulsos se encuentra el enrojecimiento facial, diarrea, astenia, adinamia, edema generalizado, aumento de peso, mialgias, artralgias, arritmias y choque.¹⁴

Minipulsos

Los minipulsos tienen su indicación más estudiada en pacientes con vitiligo, esto debido a que se trata de una posología que ayuda a la adherencia del paciente y reduce los efectos adversos de los corticosteroides, la dosis de dexametasona varía desde 10 a 20 mg semanales administrado por un periodo de tiempo que va de 3 a 6 meses, dependiendo de la respuesta del paciente; los efectos secundarios son más significativos cuanto mayor es la duración del tratamiento.¹⁵

Los mini-pulsos suelen ser más seguros en cuanto a efectos adversos, ya que los niveles de cortisol vuelven a la normalidad a los 5 días de que el paciente deja de recibir el tratamiento, por lo cual

no se asocian a supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. El efecto adverso más comúnmente reportado es el aumento de peso, epigastralgia y dermatitis acneiforme.¹⁶

Intralesional

Las indicaciones incluyen cicatrices hipertróficas o queloides en las cuales es posible administraren forma intralesional fosfato de dexametasona (1mg/ml); esto debido a su efecto inhibitorio sobre el crecimiento de fibroblastos y $\alpha 2$ macroglobulina, lo cual resulta en la degradación de colágeno. Hay que tener en cuenta que el depósito excedente puede producir atrofia; el intervalo de aplicaciones es cada 21 días.¹⁸

La dexametasona intralesional también se ha visto efectiva en pacientes con hemangiomas infantiles, con una mejor respuesta en pacientes menores a 1 año, a una dosis de 2 mg/kg de peso en el hemangioma infantil que no sea mayor a 5 cm de diámetro; con dosis de aplicación mensual hasta la respuesta clínica del hemangioma.¹⁹

Tópico

En melasma se utiliza en la fórmula de Kligman-Willis,²⁰ que consiste en la combinación de hidroquinona al 5%, tretinoína al 0.1% y dexametasona 0.1%, ya que los esteroides fluorados suelen ser más efectivos que los no fluorados; su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de melanina mediante la disminución del metabolismo celular;²¹ el tiempo para ver el beneficio a dosis diarias es de aproximadamente 3 semanas.²²

En pacientes embarazadas la dexametasona se transfiere en un 67% vía placentaria y ha demostrado en estudios animales pérdida permanente de neuronas hipocampales y niveles elevados de cortisol, por lo que se considera una categoría C.²³

Referencias

1. Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711–1723.
2. Jackson, S., Gilchrist, H. y Nesbitt, L.T., “Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids”, *Dermatol Ther*, 2007, 20: 187-205.
3. Williams, L.C. y Nesbitt, L.T., Jr., “Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology”, *Dermatol Clin*, 2001, 19: 63-77.
4. Sinha A, Bagga A. Pulse Steroid Therapy. *Indian Journal of Pediatrics*. 2008; 75:1057-1066.
5. Arth G, Johnston D, Fried J, et al. 16-Methylated Steroids: I. 16-Alpha Methylated Analogs of Cortisone; A New Group of Anti-Inflammatory Steroids. *J Am Chem Soc*. 1958; 80:3160.
6. Kanof N, Blau S. Dexamethasone in Dermatology. *Arch Dermatol*. 1959; 80:112-115
7. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormones; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2006; 1587-1612.
8. Buttgerreit F, Saag K, Cutolo M, et al. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34; 14-21.
9. Cardozo A, Bortolini F, Stefani M, et al. Systemic corticoids: A review. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2007; 35(1):35-50.
10. Van der Meer J, Schuttelaar M, Toth G. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clinical and Experimental Dermatology* 2001; 26:654-656.
11. Tòth G, Van de Meer J, Jonkman M. Dexamethasone pulse therapy in pemphigus. *JEADV*. 2002; 16:607-611.
12. Mittal R, Sudha R, Murugan S, et al. Pulse therapy in dermatology. *Sri Ramachandra Journal of Medicine*. 2007; 1(2):44-46.

13. Buttgereit F, Wehling M, Burmester G. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:761-67.
14. Dhar, S, Kanwar A. Facial flushing – a side effect of pulse therapy. *Dermatology.* 1994; 188:332.
15. Marchioro H, Silva C, Cerci F. Treatment of developing vitiligo with oral mini-pulse of dexamethasone. *Surgical and Cosmetic Dermatology.* 2012; 4(3):284-287.
16. Vasaghi A, Kalafi A, Reza M. Oral mini-pulse steroid therapy in the treatment of dermatological diseases: review of the literature. *Egyptian Dermatology Online Journal.* 2014; 10(2):1-10.
17. Shejbal D, Bedekovic V. Strategies in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *Acta Clin Croat* 2004; 43: 417-422.
18. Maldonado SC, Manjón HJA. Tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides. *Rev Intern Dermatol Dermocosm* 2002; 5: 268-270.
19. Chowdhury T, Hoque M. Intralesional Dexamethasone in Treatment of Hemangioma: Analysis of Outcome. *J Pediatr Neonatal Care.* 2016; 5(4):00191.
20. Kligman A, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol.* 2005; 111:40-48.
21. Astaneh R, Farboud E, Nazemi M. 4% hydroquinone versus 4% hydroquinone, 0.05% dexamethasone and 0.05% tretinoin in the treatment of melasma: a comparative study.
22. Lynde C, Kraft J, Lynde C. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett.* 2006; 11:1-6.
23. Chi C, Kirtschig G, Aberer W, et al. Updated evidence-based European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *JEADV.* 2017. DOI: 10.1111/JDV.14101.

5. Manejo de la dexametasona en la práctica ortopédica y traumatológica

Alfredo Javier Moheno Gallardo, Eulalio Elizalde Martínez,
Mayem Berenice González Fajardo

En el desarrollo de la práctica ortopédica y traumatológica el médico se enfrenta frecuentemente con pacientes en estados inflamatorios, o que portan patologías inflamatorias localizadas o sistémicas. Algunos de esos estados inflamatorios son programados y controlados (como en las intervenciones quirúrgicas), mientras que en otros casos el paciente se presenta ya con un cuadro instalado y que requiere atención pronta para disminuir el dolor y con ello, mantener o mejorar la función. Por ello, reviste capital importancia el conocimiento de las diferentes alternativas terapéuticas para estar en condiciones de ofrecer al paciente la más adecuada.

La dexametasona es un glucocorticoide potente y de acción prolongada, ampliamente utilizado en el campo de la ortopedia y la traumatología. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la fosfolipasa periférica, disminuyendo, a su vez, los agentes de las vías de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa que agravan el dolor, por lo que su efecto analgésico suele ser útil en la cirugía ortopédica. Al igual que otros corticosteroides, la dexametasona es ampliamente conocida por su efecto antiinflamatorio, por lo que resulta de vital importancia el conocimiento de su acción y de las indicaciones vigentes para ofrecer al paciente el máximo

beneficio posible, y la oportunidad de retomar su actividad con prontitud.

Su uso es extenso dado su potente efecto antiinflamatorio mediante la inhibición del a fosfolipasa A2, bloqueando la producción de mediadores proinflamatorios (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina), y estabiliza la membrana lisosomal de las células inflamatorias, disminuyendo la permeabilidad vascular local y modificando la quimiotaxis y el funcionamiento de los neutrófilos. Además, inhibe la liberación de los eosinófilos y disminuye la actividad de los linfocitos B y T. Por otro lado, además del efecto antiinflamatorio, también estimula la gluconeogénesis y aumenta la actividad catabólica en músculo, piel, tejido conectivo, adiposo y linfático.¹

Para analizar las diversas posibilidades de uso de la dexametasona podemos enfocarnos en diversas indicaciones, que pueden agruparse de acuerdo con la vía de administración. Hemos considerado conveniente para su análisis, en diferenciar las indicaciones de uso de dexametasona local, uso transoperatorio, uso peridural, y sistémico. Cada uno tiene indicaciones diversas, y fungen como coadyuvantes de otro tipo de fármacos y antiinflamatorios de uso también habitual en la práctica ortopédica.

Infiltración: uso local o intralesional

Infiltrar se define como la acción de inyectar un líquido entre los poros de un sólido; médicamente hablando se refiere a la inyección de un medicamento en una articulación, tendón, ligamento, músculo, o en la vecindad de estas estructuras. En la práctica ortopédica las infiltraciones son un recurso de uso frecuente, ya sea como prueba diagnóstica, o como tratamiento directo. Las infiltraciones tienen una gran diversidad de indicaciones, que dependerán del sitio a

infiltrar, el medicamento elegido, la dosis de este, y la periodicidad o frecuencia con que habrá de abordarse al paciente.

La infiltración de esteroides ha sido un tratamiento eficaz, sencillo y muy difundido durante las últimas décadas, y se ha constituido en un recurso valioso no sólo para el médico ortopedista, sino para todo clínico que debe abordar pacientes con padecimientos musculoesqueléticos. Sin embargo, la publicación de efectos secundarios nocivos relacionados con la infiltración de corticosteroides en las articulaciones y estructuras vecinas ha motivado la realización de diferentes estudios encaminados a determinar el peso de dichos efectos. La Sociedad Española de Medicina del Deporte relaciona la controversia del uso de esteroides y sus resultados, con factores como el desconocimiento, la elección y dosis del fármaco, el momento en el que se realiza la infiltración, el número de sesiones y la frecuencia de estas; la técnica de administración, así como el cuidado y rehabilitación posterior. Por tanto, en muchas ocasiones las indicaciones están basadas más en la experiencia del médico, ya que existen pocas publicaciones de alto nivel de evidencia.¹

Coombes realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en la que encontró que, en el corto plazo, había mejoría sintomática con el empleo peritendinoso de los corticosteroides en el tratamiento de lesiones inflamatorias, en tanto que en el mediano y largo plazo, las alternativas como el hialuronato de sodio o la terapia física tuvieron mejores resultados. No obstante, la tasa reportada de complicaciones catastróficas, tales como la ruptura tendinosa, no superó el 1% de los casos.²

Existen ciertas patologías bien definidas en las que la infiltración de esteroides continúa siendo una alternativa conveniente para el manejo del dolor agudo. Tal es el caso de la fascitis plantar, entidad que se puede beneficiar de la infiltración con dexametasona.

McMillan publicó en 2012 un ensayo clínico en el que concluyó que la dexametasona puede ser efectiva para aliviar el dolor y disminuir el edema en la fascia plantar.³ Más recientemente, en un estudio comparado contra placebo, se encontró que la infiltración de dexametasona guiada por ultrasonido consiguió un alivio significativo del dolor a las 4 semanas, y aunque a las 12 semanas el efecto era semejante al del grupo control, persistía un efecto positivo importante en la disminución del grosor de la fascia plantar.⁴

El paciente deportista es uno de los que en especial puede resultar beneficiado del uso local de la infiltración de corticosteroides, toda vez que el control del dolor agudo le permite incorporarse con prontitud a su práctica, y mantener su nivel de rendimiento, además de que el medicamento se sitúa en el sitio mismo de la lesión, prácticamente sin afectar al resto de la economía del atleta. La sobrecarga que el deporte de cierto nivel de rendimiento exige, coloca al paciente en un estado proinflamatorio continuo, y aunado a las deficiencias en la preparación física o el entrenamiento excesivo, no es infrecuente que se presenten síntomas dolorosos periarticulares. En nuestro medio, en el que el fútbol es el deporte más practicado, el dolor en la sínfisis del pubis es común, y en su tratamiento se ha demostrado una mejoría significativa con la inyección de dexametasona.⁵

Las fracturas también son patologías frecuentes en la vida deportiva, y suelen tener consecuencias en el corto, mediano, y largo plazo. Una consecuencia tardía y con frecuencia difícil de manejar es la osteoartrosis secundaria a las fracturas, que involucraron superficies articulares. Por ello, se han conducido estudios dirigidos a disminuir la respuesta inflamatoria, y con ello el riesgo de osteoartrosis post traumática con una aplicación intra articular de dexametasona en pacientes con fracturas de radio distal.⁶

Sin embargo, y a pesar de su versatilidad y eficacia, en términos generales las infiltraciones de corticoides no se recomiendan inmediatamente después de la lesión, antes de una competencia o en caso de infección concomitante, por lo que habrá de considerarse el momento adecuado para proponer una infiltración esteroidea. La dosis a emplear dependerá del tipo de tejido y del tamaño y gravedad de la lesión; en general se recomienda una dosis de 0.5 a 3 mg de dexametasona para tejidos blandos y pequeñas articulaciones, y de 2 a 4 mg para grandes articulaciones.¹

El Síndrome del Túnel del Carpo es una patología que suele incrementarse sensiblemente en el embarazo, etapa en la que se busca evitar el empleo de medicamentos sistémicos, y en la que es poco exitoso el tratamiento conservador con ortesis y programas de ejercicio físico; se atribuye lo anterior a diversas razones hormonales y ocasionalmente traumáticas. Moghtaderi publicó un ensayo clínico en el que aplicó 4 mg de dexametasona con 0.5 ml de lidocaína al 1% en el pliegue distal del carpo, medial al tendón del palmar mayor, a 4 cm de profundidad, a mujeres en el tercer trimestre de gestación en quienes había clínica y evidencia electromiográfica de afección del nervio mediano en el túnel del carpo. El dolor disminuyó de 8.7 a 4.3 puntos en la escala visual análoga, teniendo significancia estadística; además, la velocidad de conducción nerviosa, la latencia sensitiva y la latencia motora también mejoraron en forma estadísticamente significativa a las 3 semanas de la infiltración, por lo que sugiere que este tratamiento puede ser una alternativa en pacientes gestantes solo en el último trimestre.⁷

Uso transoperatorio

El acto quirúrgico es *per se* un proceso encaminado a resolver la problemática de salud de un paciente, en el que además se intenta ocasionar el menor daño posible. El dolor postoperatorio es una consecuencia natural de la cirugía que, sin embargo, merece especial atención. De igual manera, los síntomas postoperatorios como la náusea son también causa de morbilidad, por lo que se realizan esfuerzos continuos encaminados a mejorar esos aspectos de la cirugía que, finalmente, redundarán en un procedimiento más satisfactorio para el paciente y –como consecuencia– para el médico.

La dexametasona también puede influir positivamente en esos aspectos, además de emplearse en el periodo transoperatorio en formas diversas. Un estudio multicéntrico de 2016 evaluó la efectividad de la dexametasona combinada con ropivacaína intraarticular en el control del dolor postoperatorio en cirugía artroscópica. En el estudio se incluyeron cirugías artroscópicas para plastía del ligamento cruzado anterior, meniscoplastías y combinaciones de ambas cirugías. En todos los casos los pacientes recibieron anestesia regional con ropivacaína. Al primer grupo se le aplicó, además, ropivacaína intraarticular, al segundo grupo se le aplicó ropivacaína con dexmedetomidina, y al tercer grupo se le aplicó ropivacaína con dexametasona. Se observó que el tercer grupo (ropivacaína + dexametasona) presentó menor dolor desde la primera y hasta la sexta hora del postoperatorio, sin efectos secundarios como hipotensión o hipertensión, náusea, o vómito; además de que la necesidad de empleo de analgésicos parenterales fue menor en comparación con los otros dos grupos. Los autores atribuyeron dichos resultados a los efectos antiinflamatorios relacionados con la dosis de dexametasona y su actividad corticoide.⁸

En cirugía artroscópica de hombro se encontró que la dexametasona y el sulfato de magnesio prolongan el efecto analgésico de la bupivacaína en el bloqueo del plexo braquial a nivel interescalénico; con ello se logró menor consumo de anestésicos y analgésicos parenterales postoperatorios, por lo que puede ser recomendable su adición en los procedimientos anestésicos para este tipo de cirugías. Por otro lado, varios autores han descrito el uso sistémico de la dexametasona como un potenciador de los efectos de los anestésicos locales del tipo de la ropivacaina, bupivacaina o lidocaína en bloqueos interescalénicos o axilares para la cirugía de la extremidad torácica, reportando resultados equivalentes a su aplicación perineural en cuanto a la prolongación de la analgésica.⁹⁻¹³

También se ha utilizado la dexametasona intravenosa para potenciar los efectos del bloqueo caudal en el tratamiento del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de la columna lumbosacra, logrando resultados significativos con una dosis de 8 mg de dexametasona intravenosa, por lo que se sugiere que la inyección de este fármaco es un complemento seguro de la ropivacaína caudal para el control del dolor posoperatorio.¹⁴

Uso peridural

El uso peridural de corticosteroides para el tratamiento sintomático de la estenosis lumbar ha sido objeto de debate durante mucho tiempo. Se ha usado como paliativo en casos donde la alternativa quirúrgica no es factible, e incluso como tratamiento definitivo, con reportes muy variables en cuanto a la tasa de éxito y a la efectividad de los procedimientos. Manchikanti condujo una revisión sistemática en la que encontró un efecto positivo tanto en el corto como en el largo plazo, con el uso de esteroides peridurales em-

pleándolo como tratamiento no quirúrgico para la estenosis lumbar, sin embargo, en los estudios revisados no se determinó con homogeneidad el esteroide empleado, ni la dosis.¹⁵ Por su parte, Feeley encontró en una revisión sistemática y metaanálisis, que el empleo de esteroides particulados (de empleo más generalizado) o no particulados (como la dexametasona), no difería en el alivio en corto y largo plazo que ofrecía a los pacientes sometidos a bloqueos peridurales o foraminales para el tratamiento de dolor radicular cervical y lumbar.¹⁶

En términos generales, los corticosteroides pueden emplearse con seguridad aplicándolos transoperatoriamente en forma epidural para aliviar el dolor posquirúrgico, sin que ello conlleve una tasa mayor de infección postquirúrgica en forma estadísticamente significativa, de acuerdo con la revisión sistemática de Akinduro, lo que convierte su empleo en una alternativa para disminuir el dolor, acelerar la recuperación y con ello, minimizar la estancia en el hospital.¹⁷ Los mismos resultados encontró Manchikanti con una observación de especial relevancia: independientemente de si la vía de aplicación fue translaminar lumbar, caudal, o transforminal, los pacientes presentaban menor dolor postoperatorio, menos necesidad de analgésicos parenterales, y no se encontraron tasas mayores de infección que en los pacientes de grupos control.¹⁸

Recientemente se publicó una revisión sistemática y metaanálisis por Wilson Smith, en la que asoció la aplicación local de dexametasona con una menor estancia hospitalaria y uso de analgésicos; pero llama la atención que observó mejores resultados en el corto plazo cuando se usaban dexametasona, en comparación con el uso de metilprednisolona; no obstante, en el largo plazo el comportamiento de ambos fármacos era similar.¹⁹ Lo anterior puede relacionarse con una revisión sistemática contemporánea en la que se encontró mejor resultado (grado de recomendación b) para el

uso de esteroides no particulados –como la dexametasona– sobre los particulados, cuando se emplean en forma epidural, lo que sugiere que en el futuro estaremos incrementando la preferencia por este tipo de fármacos.²⁰

Uso sistémico

En cirugía también puede emplearse la dexametasona para mejorar –además del dolor postoperatorio– síntomas agregados como náusea y vómito. Existen numerosos estudios al respecto: El metaanálisis de Cui encontró una reducción significativa en la incidencia de náusea y vómito postoperatorio, mejoría en las escalas de dolor, mejoría en los arcos de movilidad, además de menor consumo de opioides y días de hospitalización en la cirugía de reemplazo articular de rodilla; en tanto que para el reemplazo articular de cadera, el uso de una dosis de dexametasona transoperatoria disminuyó la náusea, vómito y dolor postoperatorios; lo anterior sin encontrar diferencias significativas en cuando a complicaciones postoperatorias en relación con el grupo control.²¹⁻²³

Backes condujo un estudio prospectivo, aleatorizado, con 120 pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla. Encontró que el uso de una dosis de 10 mg de dexametasona transoperatoria añadida a un esquema multimodal de analgesia, redujo significativamente el empleo de analgésicos de rescate, al igual que de medicación antiemética y estancia hospitalaria; además de mejorar la distancia de deambulación y la calificación de Escala Visual Análoga tanto de dolor como de náusea. Cuando la dosis fue aplicada en el periodo postoperatorio, mejoraron las escalas visuales de dolor y náusea, y también disminuyó la estancia hospitalaria.²⁴ Hallazgos semejantes se encuentran publicados en la revisión sistemática de Waldron en la que, además, no se encontró mayor tasa de infección en pacientes

de bajo riesgo.²⁵ La misma situación fue reportada en el estudio de Richardson, en el que, tras evaluar 557 prótesis colocadas, encontró una tasa de infección periprotésica de 1.2%, contra 1.3% del grupo control de 5373 prótesis, habiendo empleado una dosis de 0.1mg/kg de peso; y encontrando un factor protector de la dexametasona tanto para enfermedad tromboembólica como para disminuir la náusea postoperatoria.²⁶ Semejantes resultados fueron publicados más recientemente por Hartman, en cuya revisión sistemática no se encontró relación del uso de corticoesteroides con mayor incidencia de efectos secundarios mayores, tales como infección superficial o profunda, complicaciones de la herida, o trombosis venosa profunda.²⁷ Los hallazgos previos sugieren que el empleo de una sola dosis de dexametasona, tiene diversos efectos benéficos para el paciente, sin incrementar la morbilidad frecuentemente relacionada con el empleo sistémico de corticosteroides.

El uso sistémico de la dexametasona también cobra relevancia en el tratamiento del dolor lumbar agudo con radiculopatía. Se ha probado que una dosis única de 8 mg de dexametasona intravenosa asociada con el tratamiento de rutina mejora los puntajes de dolor en las primeras 24 horas en la sala de urgencias, disminuye la estancia hospitalaria y mejora el ángulo de elevación de la pierna extendida, por lo que se concluye que en casos de dolor de espalda baja con radiculopatía la dexametasona se puede considerar como un complemento seguro del tratamiento estándar.²⁸

La dexametasona también es útil en el tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Dicho tratamiento tradicionalmente se basa en el uso de prednisona y prednisolona en tabletas orales, pero como la prednisona se convierte en el hígado en prednisolona su efecto final se reduce al de la prednisolona. La dexametasona, por su parte, resulta ser más potente y se usa en dosis más pequeñas con resultados similares en

la mejoría de la discapacidad y en el deterioro neurológico después de 12 semanas. La eficacia de la dexametasona oral mensual a dosis altas es probablemente poco diferente de la prednisolona oral a dosis estándar diarias, pero proporciona un mayor efecto sobre el dolor neuropático y la mayoría de los efectos secundarios se presentan con frecuencia similar entre la prednisolona y la dexametasona, aunque con dosis mensuales más altas de dexametasona la cara de luna llena y el insomnio son probablemente menos comunes que con la prednisolona oral.^{29, 30}

Algunos autores han comparado el uso de dexametasona pulsada, en cursos de 40 mg por día de dexametasona oral durante seis meses contra 60 mg de prednisolona por día durante ocho meses, para el tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante, sin encontrar diferencia significativa en los resultados o en la tasa de complicaciones; sin embargo, la remisión de la enfermedad a largo plazo es posible en 25% de los pacientes después de solo uno o dos ciclos de dexametasona en comparación con ocho meses de prednisolona diaria.^{31, 32, 33.}

Conclusión

Después de la revisión de la literatura presentada, es fácil concluir que la dexametasona es un fármaco útil en el tratamiento de diversas patologías ortopédicas para la que, con el paso de los años, se han encontrado indicaciones de empleo más precisas como antiinflamatorio y analgésico, pero también se ha diversificado su utilización como coadyuvante en procedimientos anestésicos, y para acelerar la recuperación postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugías mayores, tales como las artroplastías de cadera y rodilla. Es de considerarse la utilidad y efecto sinérgico que ha demostrado la dexametasona con diversos analgésicos y anesté-

sicos, lo que probablemente amplíe la gama de indicaciones para este fármaco en el futuro.

Por otro lado, cabe resaltar la existencia de diversos estudios que confieren un perfil de seguridad recomendable para el uso de dexametasona en sus diferentes aplicaciones, por lo que individualizar cada caso y contemplar el equilibrio del riesgo y beneficio será indispensable para otorgar el mejor resultado posible para cada paciente en lo individual.

Finalmente, no podemos sino continuar estudiando los efectos de un medicamento útil y versátil como la dexametasona; con la obligación de mantenernos actualizados, y dar seguimiento a los estudios con buen nivel de evidencia y diseño metodológico, que son los que facilitarán al clínico la toma de decisiones cuando se enfrente al siguiente paciente.

Bibliografía

1. Del Valle M, Jiménez F, Manonelles P, Ramírez C, Rodríguez JM, Serratos L. Consenso sobre utilización de las infiltraciones en el deporte. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Medicina del Deporte. Arch Med Deporte 2016;33(2):114-125
2. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet 2010;376(9754):1751-1767
3. McMillan AM, Landorf KB, Gilheany MF. Ultrasound guided corticosteroid injection for plantar fasciitis: randomised controlled trial. BMJ 2012;22(344):e3260
4. Nair AS, Sahoo RK. Ultrasound-guided injection for plantar fasciitis: A brief review. Saudi Journal of Anesthesia 2016;10 (4): 440-443
5. Byrne CA, Bowden DJ, Alkhayat A, Kavanagh EC, Eustace SJ. Sports-related groin pain secondary to symphysis pubis disorders: correlation between MRI findings and outcome after fluoroscopy-guided injection of steroid and local anesthetic. Am J Roentgenology 2017;209:380-388

6. Grodzinsky AJ, Wang YY, Kakar S, Vrahas MS, Evans CH. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthopaedic Research* 2017;35(3):406-411
7. Moghtaderi AR, Moghtaderi N, Loghmani A. Evaluating the effectiveness of local dexamethasone injection in pregnant women with carpal tunnel syndrome. *JRMS* 2011; 16(5): 687-690
8. Panigrahi R, Roy R, Prasad A. High dose dexamethasone offers better postoperative analgesia than dexmedetomidine when added to intra articular ropivacaine following knee arthroscopic surgery. *Anaesth, pain & intensive care* 2016;20(3):273-277
9. Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, Meysamie A. Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 2006;102:263-7
10. Cummings KC 3rd, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, Sessler DI. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 2011;107:446-53
11. Tandoc MN, Fan L, Kolesnikov S, Kruglov A, Nader ND. Adjuvant dexamethasone with bupivacaine prolongs the duration of interscalene block: a prospective randomized trial. *J Anesth* 2011;25_704-9
12. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, Plasschaert S, Van Cauwelaert J, Pottel H, Carlier S, Missant C, Van de Velde M. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2013; 111: 445-52
13. Choi S., Rodseth R. and McCartney C. J. L. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* 2014;112(3): 427-39
14. Kalappa S, Sridhar RB, Nagappa S. Comparing the Efficacy of Caudal with Intravenous Dexamethasone in the Management of Pain Following Lumbosacral Spine Surgeries: A Randomized Double Blinded Controlled Study. *Anesth Essays Res* 2017;11(2):416-420
15. Manchikanti L, Kaye AD, Manchikanti K, Boswell M, Pampati V, Hirsh J. Efficacy of epidural injections in the treatment of lumbar central spinal stenosis: a systematic review. *Anesth Pain Med* 2015;5(1):e23139

16. Feeley IH, Healy EF, Noel J, Kiely PJ, Murphy TM. Particulate and non-particulate steroids in spinal epidurals: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2017;26(2):336-344
17. Akinduro OO, Miller BA, Haussen DC, Pradilla G, Ahmad FU. Complications of intraoperative epidural steroid use in lumbar discectomy: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 2015;39(4):E12
18. Manchikanti K, Benjamin RM, Falco FJ, Kaye AD, Hirsh J. Do epidural injections provide short -and log- term relief for lumbar disc herniation? A systematic review. *Clin Orthopaedics and Related Research* 2015;473(6):1940-1956
19. Wilson-Smith A, Chang N, Lu VM, Moobs RJ, Fadhil M, Lloyd D, Kim S, Phan K. Epidural steroids at closure after microdiscectomy/laminectomy for reduction of postoperative analgesia: systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg Online* 1 nov 2017
20. Mehta P, Syrop I, Singh JR, Kirschner J. Systematic review of the efficacy of particulate versus nonparticulate corticosteroids in epidural injections. *Physical Med Rehab* 2017;9(5):502-512
21. Cui Z, Liu X, Teng Y, Jian J, Wang J, Xia Y. The efficacy of steroid injection in total knee or hip arthroplasty. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*. 2015;23(8):2306-2314
22. Kardash KJ, Sarrazin F, Tessler MJ, et al. Single-dose dexamethasone reduces dynamic pain after total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2008;106:1253-7.
23. Meng J, Li L. The efficiency and safety of dexamethasone for pain control in total joint arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e7126.
24. Backes JR, Bentley JC, Politi JR, Chambers BT. Dexamethasone reduces length of hospitalization and improves postoperative pain and nausea after total joint arthroplasty: a prospective, randomized controlled trial. *Journal of arthroplasty* 2013;28(8S):11-17
25. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *BJA* 2013;110(2):191-200
26. Richardson AB, Bala A, Wellman SS, Attarian DE, Bolognesi MP, Grant SA. Perioperative dexamethasone administration does not increase the incidence of postoperative infection in total hip and

- knee arthroplasty: a retrospective analysis. *Journal of Arthroplasty* 2016;31(8):1784-1787
27. Hartman J, Khanna V, Habib A, Farrokhyar F, Memon M, Adili A. Perioperative systemic glucocorticoids in total hipa and knee arthroplasty: a systematic review of outcomes. *J Orthopaedics* 2017;14(2):294-301
 28. Balakrishnamoorthy R, Horgan I, Perez S, Steele MC, Keijzers GB. Does a single dose of intravenous dexamethasone reduce Symptoms in Emergency department patients with low Back pain and Radiculopathy (SEBRA)? A double-blind randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2015;32(7):525-30.
 29. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 13;1:CD010369.
 30. Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 29;11:CD002062
 31. Van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, Faber CG, van Oostrom JC, Vogels OJ, Hadden RD. et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(3):245–253.
 32. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 2012;78(14):1079–1084
 33. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2014; 7:14-26

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

6. Usos de la dexametasona en inmunología y alergia

Carlos Lenin Pliego Reyes,
Erika Patricia García Jiménez

Introducción

Las enfermedades alérgicas representan una de las principales causas de atención en los centros de primer contacto y atención de urgencias. Estas manifestaciones abarcan condiciones tan inverosímiles como un *rash* evanescente hasta la manifestación más grave que es el choque anafiláctico. Las distintas manifestaciones alérgicas están guiadas por un exceso en la liberación de mediadores proinflamatorios e histamina que, dependiendo el órgano de choque, se presentará la manifestación clínica, es por ello que dentro del control de la enfermedad es la inhibición de liberación de histamina así como la regulación del proceso inflamatorio, en el cual el papel de los esteroides es parte fundamental. Por otro lado, en muchas ocasiones es importante la inmunosupresión en diversos padecimientos donde sin duda los esteroides son la opción de primera línea; es por ello que presentamos los principales usos de los esteroides, específicamente la dexametasona, en el control de padecimientos alérgicos-autoinmunes.

Fisiopatología de los padecimientos alérgicos

La fisiopatología de las enfermedades alérgicas en general está guiada por la activación y degranulación de mastocitos; éstas células liberan histamina y otros mediadores, como el factor activador plaquetario y las citoquinas, que producen activación nerviosa, vasodilatación y extravasación plasmática con reclutamiento celular, que es lo que da origen a las manifestaciones alérgicas, dependiendo del órgano de choque. Las señales que producen la activación de mastocitos no están del todo bien definidas, sin embargo en este proceso se encuentra involucrada la expresión de citocinas que generan migración celular y reclutamiento, perpetuando la reacción inflamatoria.

Los mastocitos pueden presentar un espectro de diversos estados de activación, así como de memoria y degranulación de los mismos, y que a pesar de ser procesos separados pueden desencadenarse por distintos mecanismos. La liberación de histamina y mediadores pro inflamatorios de mastocitos es la responsable de las manifestaciones alérgicas, de acuerdo al sitio donde se desencadena la misma.

Por otro lado, también existe activación de forma indirecta por anticuerpos de tipo IgG, y en ella podemos observar que la liberación de histamina puede verse aumentada cuando es producida por auto anticuerpos IgG que van dirigidos contra el receptor de alta afinidad de la IgE (Fc ϵ RI), estimulados por el complemento, específicamente la porción C5a. Los anticuerpos anti Fc ϵ RI con liberación de histamina se han descrito en 26%, anticuerpos Fc ϵ RI sin liberación de histamina en 15%, anticuerpos contra IgE en 9% y hasta en 41% no es posible identificar un auto anticuerpo.

Existen otros mecanismos implicados en el desarrollo de las manifestaciones alérgicas, principalmente en el desarrollo de ur-

ticaria, como es la asociación con enfermedad autoinmune, que describió por primera vez por Leznoff y colaboradores hace más de 20 años, donde encontró la presencia de enfermedad autoinmune tiroidea en un número considerable de pacientes y desde entonces se reconoce a la autoinmunidad tiroidea como uno de los procesos, y tal vez el principal, de autoinmunidad relacionado con la enfermedad. Se ha estipulado que la inmunidad celular tiroidea funciona como un gatillo para el desarrollo de lesiones dérmicas por anticuerpos de tipo IgG y complemento.

También debemos conocer que existen reacciones “pseudoalérgicas”, principalmente descritas en la administración de medios de contraste, que por la osmolaridad condicionan degranulación de mastocitos y con ello dan manifestaciones clínicas parecidas a las desencadenadas por anticuerpos de tipo IgE o de forma indirecta por IgG.

Finalmente, en el entorno de la activación del proceso alérgico intervienen una serie de interleucinas que perpetúan la inflamación y condicionan un efecto migratorio de células inflamatorias, punto que hace referencia a las reacciones retardadas de hipersensibilidad y en su caso el papel de los esteroides en el control de los padecimientos alérgicos (figura 1).

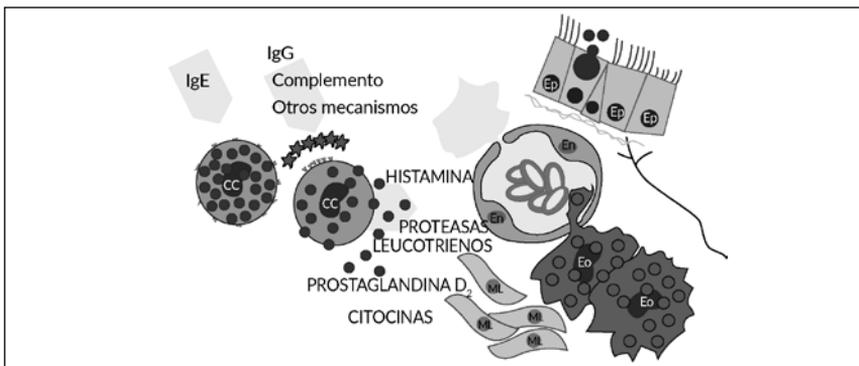


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico de las reacciones alérgicas mediadas por IgE.

Papel de los esteroides en los padecimientos alérgicos o de hipersensibilidad

En el tratamiento de las enfermedades alérgicas, cuando se trata de un involucro de aeroalérgenos, se conjugan varios elementos que incluyen evitar el factor desencadenante, farmacoterapia e inmunoterapia; sin embargo, como hemos mencionado, existen otros mecanismos diversos donde los principales protagonistas son la liberación de histamina así como mediadores proinflamatorios, por lo que el tratamiento de base es el uso adecuado de antihistamínicos y, en su caso, del uso de esteroides principalmente por la presencia de la hipersensibilidad retardada, que aunque se ha puesto incluso en tela de juicio el papel de éstos últimos en la prevención de la misma, existen estudios que soportan dicha práctica.

En el entorno de la conjuntivitis alérgica, los corticoesteroides oftálmicos son el grupo de fármacos con el mejor efecto antiinflamatorio toda vez que interfieren con la síntesis de proteínas a nivel intracelular y condicionan un bloqueo de la fosfolipasa A2, que es la responsable de la formación del ácido araquidónico, además que también tienen un efecto en la inhibición de citocinas proinflamatorias y la migración celular. Más aun, los corticoesteroides no son considerados como tratamiento de primera línea; sin embargo, ante situaciones donde el proceso inflamatorio es severo, dentro de los esteroides que se encuentran indicados están la dexametasona en su presentación oftálmica (grado de recomendación B), debiéndose utilizar con la menor dosis posible y por periodos breves.

En el caso de las exacerbaciones en asma, que representan hasta 130,000 hospitalizaciones de niños en Estados Unidos, los esteroides son la piedra angular en el control de las mismas, incluso se ha demostrado que su uso se ve reflejado en disminución en el número de recaídas, por lo que se tienen reportes que por el

perfil de vida media de la dexametasona y la mayor afinidad por el receptor glucocorticoide, se ha demostrado que dos dosis (0.6 mg/kg por dosis) tienen un perfil de eficacia, similar con otros esteroides que requieren de un ciclo de 5-7 días. Del mismo modo en estudios en pacientes adultos con exacerbaciones de asma se ha encontrado una misma respuesta con una sola dosis de dexametasona vía oral versus prednisona durante 5 días al no mostrar inferioridad en pacientes con exacerbaciones leves a moderadas.

Durante el curso de la urticaria crónica, cuando nos enfrentamos a una enfermedad refractaria, definida en aquellos pacientes en los cuales los síntomas no se controlan con antihistamínicos que son intolerantes a dosis elevadas de antihistamínicos H1 de primera generación, las opciones terapéuticas en este tipo de pacientes son cursos de rescate con glucocorticoides y terapia biológica. Los glucocorticoides sistémicos pueden agregarse al tratamiento habitual de los pacientes y son utilizados en exacerbaciones severas de urticaria que afecten la calidad de vida, sin embargo, muchos pacientes necesitan cursos repetidos con glucocorticoides que pueden predisponer a toxicidad, y es donde se ha visto que el uso de dexametasona puede tener un beneficio, sin embargo siempre se recomienda evitar el uso prolongado y preferentemente utilizarse únicamente en dos dosis.

En relación a las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, especialmente en los pacientes que reciben esquemas antineoplásicos se ha demostrado que la dexametasona muestra un adecuado perfil de seguridad y eficacia en la disminución de los efectos adversos, incluso se ha comentado el uso de dosis reducidas y por vía oral de dexametasona para la prevención reacciones de hipersensibilidad específicamente a taxanos.

Asimismo se ha discutido la utilidad del uso de esteroides en los procesos de alergia o pseudoalergia en el uso de medios de

contraste, en dónde incluso algunos esquemas de manejo en la actualidad incluyen a los glucocorticoides, recomendándose una dosis de dexametasona previo al estudio con medios de contraste. Sin embargo algunas series han demostrado nula efectividad.

Finalmente se encuentran reportes recientes del efecto que muestra la dexametasona en la homeostasis de la aquaporina 5 (AQPS) en el epitelio nasal, lo que da un mejor entendimiento del uso de los glucocorticoides sobre los efectos antiinflamatorios en sujetos con rinitis alérgica al intervenir estos en el mantenimiento de la superficie líquida y la defensa de la mucosa.

Conclusiones

Las enfermedades alérgicas son una causa importante de atención de primer contacto y del área de urgencias, el principal manejo cuándo es identificado el factor desencadenante es evitarlo, más aun el uso de antihistamínicos son la primer línea de tratamiento farmacológico, sin embargo ante situaciones de un proceso inflamatorio severo o bien cuando se requiere tener una menor probabilidad de una respuesta de hipersensibilidad retardada, los esteroides tienen un papel fundamental, siendo la dexametasona un esteroide que continúan manteniendo vigencia en el control de procesos inflamatorios como lo es en la conjuntivitis alérgica, exacerbaciones de asma y en la reacción adversa a fármacos.

Bibliografía

- Maurer M, Church M, Goncalo M, et al. Management and treatment of chronic urticarial (CU). *JEADV* 2015, 29 (Suppl. 3) 16-32. European Academy of Dermatology and Venereology.
- Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):465.
- Mims JW. Advancements and dilemmas in the management of allergy. *Otolaryngol N Am* 50 (2017); 1037-1042.
- Jiménez-Saab N. Anafilaxia En Pliego-Reyes C y Cabrera-Rayó A. *Puesta al día en medicina interna. Temas de inmunología y alergias.* Editorial Alfil. México, D.F. 2011: 161-170.
- Seghezzo S, Arnold D, Gay J, Moore P, Johnson D. Dexamethasone for inpatient childhood asthma exacerbations is as effective as short-acting corticosteroid treatment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunol* 2018, 120(1): 94-95.
- Chang YL, Jian KR, Lin CS, Wang HW, Liu SC. Dexamethasone attenuates methacholine-mediated aquaporin 5 downregulation in human nasal epithelial cell via suppression of NF- κ B activation. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Jan;8(1):64-71.
- Chen FC, Wang LH, Zheng XY, Zhang XM, Zhang J, Li LJ. Meta-analysis of the effects of oral and intravenous dexamethasone premedication in the prevention of paclitaxel-induced allergic reactions. *Oncotarget.* 2017 Mar 21;8(12):19236-19243.
- Sánchez-Hernández MC, Montero J, Rondon C, Benítez del Castillo JM, Velázquez E, et al. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(2):94-106.

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

7. Dexametasona en neumología

José Mejía

Los corticosteroides representan uno de los grandes aportes a la terapéutica médica, y gracias a sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas tienen una aplicación muy amplia y extendida en prácticamente todas las ramas clínicas y quirúrgicas de la medicina. El descubrimiento del cortisol en 1843 marcó el comienzo de lo que hoy conocemos como la era de los glucocorticoides, y que la práctica de la medicina no hubiera sido la misma sin el uso de estos agentes tan ambivalentes y altamente efectivos cuando su uso es preciso y correcto, pero que también trae efectos secundarios y deletéreos cuando se usan de manera indiscriminada sin una prescripción correcta.

En este libro nos enfocamos justamente y de manera específica en uno solo de estos glucocorticoides: dexametasona.

De manera muy particular, en este capítulo toca revisar su uso dentro del área de la neumología. Revisaremos a detalle sus usos en cuadros respiratorios agudos y crónicos, incluyendo asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), procesos neumónicos, así como su uso en síndrome de dificultad respiratoria aguda que engloba a pacientes tratados bajo ventilación mecánica invasiva, y finalmente haremos una revisión de su uso en pacientes con neoplasias pulmonares.

Sin más preámbulos, y sólo a manera de retomar los aspectos históricos más importantes de la dexametasona, mencionaremos de manera muy breve la historia de su síntesis y nos introduciremos de lleno en el mundo de su aplicación en la neumología.¹

Aspectos históricos

Su historia como la del resto de los corticoides se remonta al año 1843, cuando el médico inglés Thomas Addison describió por primera vez algunos casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que presentaban “un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y un cambio peculiar en la piel”, y que evolucionaban inevitablemente a la muerte. Las autopsias de dichos pacientes confirmaron alteraciones de las glándulas suprarrenales, que sugerían la existencia de una sustancia secretada por estas glándulas que, al disminuir en cantidad, generaba la sintomatología descrita.

El intento inicial para obtener este extracto a partir del macerado de glándulas suprarrenales de ganado en el laboratorio era complicado, pues se requerían cerca de 1 000 kg de glándulas para obtener sólo 25 gramos de la preciada hormona, siendo el proceso ineficaz, costoso e insuficiente para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Addison y para realizar estudios clínicos que demostraran los efectos terapéuticos. Alrededor de 1935, Edward Calvin Kendall y sus colaboradores aislaron, a partir de las glándulas suprarrenales del buey, seis sustancias desconocidas, una de ellas denominada entonces como “compuesto E”, de fórmula determinada. Para no confundirla con la vitamina E, decidieron denominarla como cortisona. En septiembre de 1948 se presenta la posibilidad de usar la cortisona en una paciente que sufría una artritis reumatoide severa y los efectos fueron sorprendentes; a

partir de entonces la cortisona empieza a tener reconocimiento mundial.¹

Después de que se descubrió la cortisona, la búsqueda de los glucocorticoides de mayor potencia y seguridad continuó por años. Merck, inicialmente, y Schering posteriormente empezaron a sintetizar compuestos más potentes a partir de la cortisona y la hidrocortisona, tales como la prednisona y la prednisolona (ver figura 1). Estos compuestos se caracterizan por tener un doble enlace entre los carbonos 1 y 25. Este fue uno de los descubrimientos más importantes en la década de 1950, por la corporación Schering. Posteriormente se introdujo el radical fluoruro en el carbono 9 de la prednisolona y se originaron los nuevos compuestos fluorados como la triamcinolona y la dexametasona.

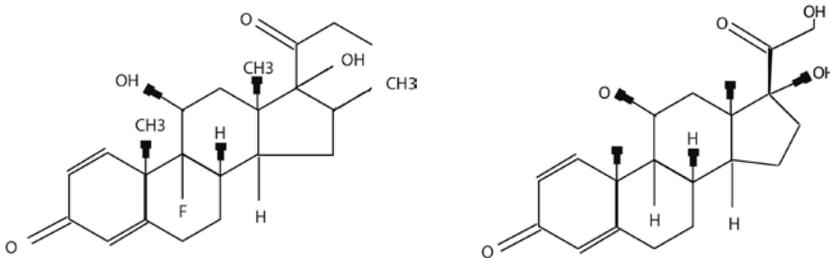


Figura 1. Estructura molecular de la prednisolona (izquierda) y la prednisona (derecha)

En las décadas de 1950 y de 1960 se sintetizaron la mayoría de los glucocorticoides y se estudió su metabolismo y su vida media. Por ello la clasificación de glucocorticoides es de vida media corta, mediana y prolongada, de acuerdo con su vida media plasmática que oscila entre treinta minutos (hidrocortisona) hasta 72 horas (betametasona y dexametasona), dependiendo del corticosteroide al que nos referimos (ver tabla 1).²

Tabla 1. Clasificación de glucocorticoides

<i>Esteroides</i>	<i>Potencia antiinflamatoria relativa</i>	<i>Retención de sodio</i>	<i>Vida media biológica en horas</i>	<i>Dosis supresora de ACT (mg/d)</i>
Cortisol	1	1	8-12	20-30
Cortisona	0.8	0.8	8-12	25-30
Prednisolona	4	0.8	12-36	7.5-10
Prednisona	4	0.8	12-36	7.5-10
Triamcinolona	5	0	18-36	7.5-10
Fludrocortisona	10	250	8-12	2.5-5
Betametasona	30	0	24-72	1.5
Dexametasona	30	0	24-72	1.5

La dexametasona cuyo nombre químico es 8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R - 9 - fluoro - 11,17 - dihidroxi - 17 - (2 hidroxiaetil) - 10, 13, 16-trimetil - 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - dodecahidro3H - ciclopenta [α] fenantren -3 - uno (ver figura 2), es un corticosteroide que como ya se ha visto en capítulos anteriores de este libro, posee profundas propiedades antiinflamatorias que

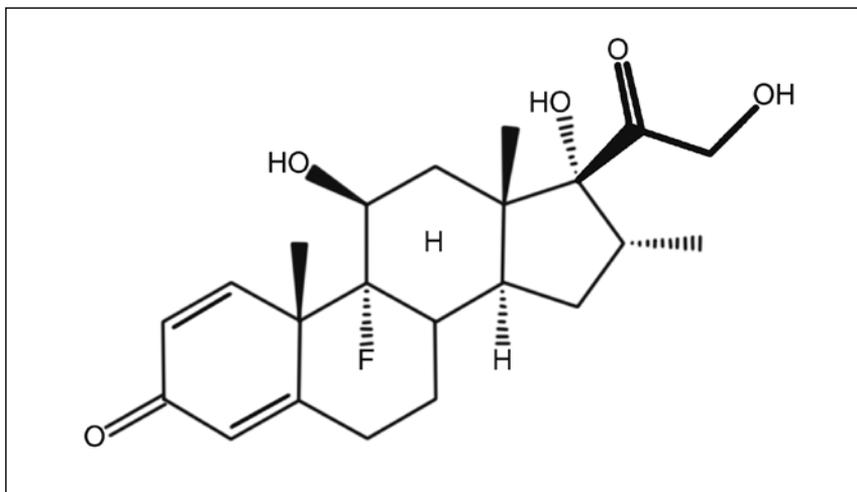


Figura 2. Estructura molecular de la dexametasona.

se atribuyen a varios mecanismos de acción moleculares diferentes que implican la inhibición de varias vías de síntesis que incluye:

- 1) Inhibición de la actividad bioquímica de la fosfolipasa-A2, lo que resulta en un sustrato disminuido de ácido araquidónico usado para la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos;
- 2) Lo que a su vez da como resultado una producción reducida de NF- κ B, de factor de necrosis tumoral α , y de interleucinas del tipo Th1 (p. ej., IL-1, IL-6 e IL-2);
- 3) Producción reducida de IL-5 (e inhibición de IL-2);
- 4) Supresión de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad inducida por IFN- γ , acompañada de;
- 5) Una inducción en la síntesis de IL-10 endógena que ejerce poderosamente propiedades anti-inflamatorias.

Las Influencias de la dexametasona en la función celular inmune están en parte relacionadas con su:

- 6) Prevención o reducción de la degranulación de leucocitos;
- 7) Inhibición de la fagocitosis de macrófagos; y
- 8) Promoción de la citólisis de linfocitos.³

La dexametasona también causa modificaciones características del hemograma:

- *Serie roja*: en tratamientos prolongados se observa aumento del hematocrito y de la hemoglobinemia, por menor hemocatéresis. En casos más graves, pueden producirse trastornos por hiperviscosidad sanguínea.
- *Serie blanca*: los efectos sobre los leucocitos pueden verse incluso con una única dosis: la neutrofilia se produciría por aumento de la liberación desde la médula ósea y disminución de la salida tisular por menor expresión de moléculas de adhesión; la eosinopenia por retención medular, y las

linfopenia y monocitopenia por redistribución y apoptosis. El mecanismo apoptótico, que afecta a la población T, justificaría su uso como antineoplásico en tumores de origen linfático.⁴

Cada una de estas propiedades, en un grado variable, representa una justificación para la administración terapéutica de dexametasona ya que, debido a su amplia gama de mecanismos de acción, su uso terapéutico se extiende también a las enfermedades neoplásicas y dentro de estas, se incluye al adenocarcinoma pulmonar y al cáncer pulmonar no microcítico, tal y como lo revisaremos más adelante.

Dexametasona y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la más prominente causa de morbilidad y mortalidad en países desarrollados. Ha comenzado a convertirse prácticamente en la tercera causa de mortalidad a nivel mundial.

De acuerdo con las guías GOLD, el diagnóstico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) debería confirmarse con espirometría con resultado de la relación FEV1/FVC <0.7 ⁵

Las intervenciones clave en las exacerbaciones de EPOC son controlar la inflamación de la vía aérea, mejorar la obstrucción al flujo de aire así como mejorar la ventilación.

Los corticosteroides, como ya lo hemos mencionado anteriormente, forman parte de un número muy extenso de fármacos utilizados en la exacerbación de EPOC, y son seleccionados basándose en la presentación clínica del paciente. Se ha demostrado que el uso de los corticosteroides sistémicos en el tratamiento de las exacerbaciones del EPOC, conlleva a una disminución en las fallas al tratamiento y al mismo tiempo mejora la función pulmonar en

las primeras 72 horas de la exacerbación y disminuye los tiempos de estancia hospitalaria en pacientes no críticos.⁶

Diferentes tipos de corticosteroides con diferentes características tal como la metilprednisolona y la dexametasona han sido usados para este fin.

En la literatura médica existen artículos que han evaluado la efectividad de numerosos esteroides sistémicos para controlar las exacerbaciones de EPOC. De manera particular, en el ensayo clínico aleatorio llevado a cabo por el equipo del Dr. Mohammad Emani, se comparó la eficacia tanto de la metilprednisolona con el de la dexametasona en las exacerbaciones del EPOC, y en dicho estudio se demostró que aunque ambos tratamientos son efectivos y similares, la metilprednisolona es mejor para controlar los episodios y accesos de tos y la viscosidad del esputo; mientras que la dexametasona mostró significativamente mejores resultados en disminuir la disnea, en disminuir el volumen del esputo expectorado y una mayor saturación de O₂, cuyo pico más significativo se obtuvo en el séptimo día.⁷

En síntesis, la elección del corticosteroide en el paciente con exacerbación de EPOC, va a depender en gran medida de que síntoma predomina en uno u otro caso. En los casos que predominan la tos, la metilprednisolona es la mejor opción, sin embargo si lo que predomina es la producción incrementada de esputo, la dexametasona parece ser superior.⁸

Asma y dexametasona

El asma supone, además de un problema importante de salud pública, un elevado coste económico al sistema de salud público, estimándose en 1-2% del gasto sanitario total en países industrializados. Presenta una elevada prevalencia a nivel mundial.⁹ En México no

tenemos datos confiables acerca de su frecuencia en la población, pero sabemos que alrededor de 7% de la población en México padece asma.¹⁰ Desgraciadamente, el diagnóstico y manejo del asma son heterogéneos y en muchos casos inadecuados, con la consiguiente disminución en la calidad de vida y aumento en el costo económico, el sufrimiento y la mortalidad. Muchas veces existen lagunas por parte del clínico en la implementación de un tratamiento adecuado de esta enfermedad, lo que le confiere el riesgo *per se* de una mala praxis con el consecuente mal control de la enfermedad y sus exacerbaciones. Es por ello que dentro de esta revisión es necesario hacer recordar el esquema de tratamiento propuesto para el manejo del asma. Los objetivos del tratamiento del asma son controlar la enfermedad y evitar riesgos futuros (prevenir las exacerbaciones y la mortalidad y minimizar la pérdida progresiva de la función pulmonar y los efectos adversos del tratamiento.)¹¹ (Ver tabla 2)

El tratamiento del asma se debe iniciar en el escalón más adecuado según la gravedad. En este sentido, el uso de los corticoides orales se reserva para aquellos casos en donde el asma se vuelve persistente y grave. Ya hemos mencionado con anterioridad las propiedades farmacológicas de la dexametasona, incluyendo la duración de su acción superior a las 72 horas, una relativa vida media larga y una excelente biodisponibilidad. Como resultado de esto, el uso de la dexametasona ha sido preferido como una alternativa a la prednisona ya que permite utilizar regímenes de tratamiento más cortos lo que mejora su cumplimiento. Por ejemplo, 2 días de dexametasona oral, equivale a 5 días de prednisona en el manejo de la exacerbación por asma moderada. La dosis recomendada por vía oral es de dexametasona oral 0,6 mg/kg, dosis única (máximo 16 mg/24h), asma grave; valorar dar 2ª dosis dexametasona a las 24 horas: 0,6 mg/kg (máximo 16 mg).¹²

Tabla 2. Tratamiento escalonado del asma¹¹

				ESCALÓN 5	ESCALÓN 6
				Asma persistente GRAVE	Asma persistente GRAVE
			ESCALÓN 4	Aumentar dosis de CI del tratamiento de mantenimiento:	Añadir CO al tratamiento de mantenimiento:
		ESCALÓN 3	Asma persistente MODERADA	CI (dosis alta) + LABA	<i>Si no hay control en el escalón 5 y hay limitación de la vida diaria y frecuentes exacerbaciones:</i>
ESCALÓN 1	Asma persistente LEVE	Añadir LABA al tratamiento de mantenimiento:	Aumentar dosis de CI del tratamiento de mantenimiento:	<i>Si no hay control añadir:</i>	CI (dosis alta) + LABA + CO
ASMA INTERMITENTE	Iniciar tratamiento de mantenimiento:	CI (dosis baja) + LABA	CI (dosis media) + LABA	ALT y/o teofilina y/o omalizumab (b)	<i>Si no hay control añadir:</i>
Tratar los síntomas a demanda	CI (dosis baja)	<i>Si el control con LABA es parcial o no hay control:</i>	<i>Si no hay control con LABA:</i>		ALT y/o teofilina y/o omalizumab (b)
<i>Subir de escalón si: exacerbaciones (últimos 2 años), se usan SABA ≥ 3/sem, síntomas ≥ 3/sem, o despertares nocturnos una vez/sem</i>	Alternativa: ALT(a)	CI (dosis media) o CI (dosis baja) + ALT	CI (dosis media) + ALT		
SABA (a demanda)	SABA (a demanda)	SABA (a demanda)	SABA (a demanda)	SABA (a demanda)	SABA (a demanda)
Educación, control ambiental, tratamiento de las comorbilidades					

ALT: anti leucotrienos CI: corticosteroide inhalado; CO: corticosteroides orales; LABA: broncodilatadores de acción larga; agonistas beta-2; SABA: brocodilatadores de acción corta agonistas beta 2; CI+LABA autorizada a partir de 4 años (a): en pacientes en los que los CI están contraindicados, con efectos adversos o dificultades con la técnica inhalatoria; (b): sólo en asma alérgica y test cutáneo (+) o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes, FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) <80%, síntomas frecuentes diurnos o despertares nocturnos, múltiples exacerbaciones graves, a pesar del tratamiento.

Dexametasona en neumonía

Las bases del tratamiento de la neumonía comunitaria son el diagnóstico precoz y la iniciación de la antibioticoterapia apropiada. A pesar de medidas preventivas como la vacunación y de los adelantos en el tratamiento con antibióticos, la neumonía comunitaria tiene altas tasas de morbimortalidad. En la literatura médica existe evidencia de que el tratamiento complementario con dexametasona podría contribuir a disminuir su gravedad, suprime los efectos proinflamatorios y a las citocinas pirógenas con lo cual mejora la fiebre y disminuyen los tiempos de hospitalización.^{1,3}

En la neumonía comunitaria, las citocinas pulmonares producidas localmente son necesarias para controlar y eliminar la infección primaria. Sin embargo, la respuesta inflamatoria sistémica puede producir disfunción orgánica. Por ello, la respuesta de citocinas debe ser equilibrada: suficiente para controlar la infección local, pero no excesiva, a fin de prevenir efectos sistémicos. Los corticoides son inhibidores muy potentes de la inflamación. Desactivan genes que codifican las citocinas proinflamatorias y activan genes que codifican las citocinas antiinflamatorias.¹³ El tratamiento con dosis bajas de corticoides inhibe la transcripción de citocinas proinflamatorias. Esto previene la respuesta prolongada de las citocinas y podría acelerar la resolución de la inflamación sistémica y pulmonar en la fase temprana de la neumonía comunitaria.¹⁴

Actualmente, tenemos reportado un trabajo en la literatura médica que nos brinda más luz respecto al uso de dexametasona en los procesos neumónicos. Realizado por Mejivis, *et al.*,¹⁵ dicho trabajo consistió en la realización de un estudio doble ciego controlado por placebo, en el que participaron pacientes de 18 años o más con neumonía comunitaria que consultaron al servicio de urgencias de dos hospitales en los Países Bajos. Ahí se observó que la adminis-

tración precoz de dexametasona cambia la respuesta inmunitaria y reduce así el tiempo de hospitalización en pacientes con neumonía comunitaria. Esta regulación se muestra en el rápido regreso a las concentraciones normales de proteína C-reactiva e interleucina-6 observado en el grupo dexametasona. En este estudio, la mediana del tiempo de hospitalización fue de 7,5 días. Entre los pacientes con neumonía comunitaria, dentro del grupo placebo, el tiempo de hospitalización fue mayor comparado con el tiempo de hospitalización de los que recibieron dexametasona. Estos últimos en promedio tuvieron un día menos de estancia hospitalaria que los del grupo placebo (reducción del 13%). En un análisis secundario, los pacientes del grupo dexametasona tuvieron mejor calidad de vida que los que recibieron placebo con respecto al funcionamiento social a los 30 días después de su hospitalización.¹⁵

En otro estudio, la terapia con corticosteroides redujo la mortalidad y la morbilidad en adultos con neumonía comunitaria grave; el número necesario para tratar un resultado beneficioso adicional fue de 18 pacientes (IC del 95%: 12 a 49) para evitar una muerte. La terapia con corticosteroides redujo la morbilidad, pero no la mortalidad, en adultos y niños con neumonía comunitaria no grave; el beneficio por tanto del empleo de esteroides en la neumonía es mayor cuando se trata de neumonía grave. La terapia con corticosteroides se asoció con más eventos adversos, especialmente hiperglucemia, pero los daños no parecieron superar los beneficios.¹⁶

Refiriéndonos al contexto de los efectos secundarios ocasionados por los corticoides, y de manera más particular al efecto procoagulante de los mismos, tenemos que la activación de la coagulación local y sistémica es un hallazgo común en pacientes con neumonía grave. En el pulmón, la activación de la coagulación se inicia mediante la formación de un complejo factor-factor (TF) –coagulación factor VII, que conduce a la generación de trombina y posteriormente a la

formación de fibrina. La deposición de fibrina intra alveolar impide que el patógeno se disemine a la circulación y sirve como matriz para la reparación tisular. Sin embargo, la inflamación severa produce una formación excesiva de fibrina, que puede progresar a insuficiencia respiratoria grave, como se observó en pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Los pacientes con niveles más bajos de citoquinas inflamatorias tienen un mejor resultado, por lo que la reducción de la inflamación se ha convertido en un objetivo farmacológico importante. Se ha investigado el potencial terapéutico de los glucocorticoides como terapia adyuvante en neumonía o SDRA. Los glucocorticoides en general están relacionados con un mayor riesgo de trombosis y hay incluso hasta evidencia de que los glucocorticoides tienen actividad pro coagulante en la circulación, particularmente en el contexto de la inflamación. Sin embargo en el año 2016 se publicó un estudio en donde utilizaron un modelo humano de inflamación pulmonar basado en la instilación local de endotoxina para investigar si los glucocorticoides alteran la coagulación pulmonar. Veinticuatro voluntarios humanos, sanos, fueron aleatorizados para recibir dexametasona o placebo en un ensayo doble ciego. La endotoxina se instiló a través del broncoscopio en los segmentos del pulmón derecho o izquierdo, seguido de solución salina en el sitio contralateral. Seis horas después, se realizó un lavado broncoalveolar bilateral y se midieron los parámetros de coagulación. Lo que se observó fue que la dexametasona inhibe la coagulopatía inducida por endotoxina en los pulmones. Este ensayo es el primero en proporcionar información fidedigna sobre los efectos de los glucocorticoides sobre la coagulación pulmonar en respuesta a la endotoxina.¹⁷

En otro estudio realizado en 2012 se observó que la dexametasona, al tener efecto antipirético e incidir directamente en la respuesta inflamatoria, modula la respuesta de la fiebre y permite

egresos hospitalarios más tempranamente.¹² De igual manera es bien conocido que al tratarse de un glucocorticoide, posee efectos secundarios importantes, sin embargo haciendo un correcto uso de ella a la dosis indicada los beneficios sobre todo en la mortalidad y tiempos de hospitalización son benéficamente significativos. A estas alturas tal vez nos preguntemos qué sucede con la neumonía nosocomial, sin embargo cabe mencionar que hasta el momento actual en la literatura no se ha realizado ningún estudio de manera específica destinado a averiguar el uso de la dexametasona en pacientes con neumonía adquirida dentro del hospital, con lo cual queda a criterio del clínico el uso de la dexametasona en pacientes con esta complicación.¹⁸

Beneficios del uso de dexametasona en neumonía comunitaria

<i>Neumonía comunitaria grave</i>	Disminuye la mortalidad en pacientes con neumonía grave. Se necesita tratar 18 pacientes para salvar 1 paciente. En neumonía moderada disminuye la morbilidad pero no tiene efectos en la mortalidad.
<i>Efectos sobre la temperatura</i>	Mejor control de la fiebre desde el primer día de ingreso. Evita postergar el egreso hospitalario a causa de la fiebre.
<i>Días de estancia hospitalaria</i>	Disminuye la estancia hospitalaria hasta en 13%.
<i>Efectos sobre la coagulación</i>	Inhibe la coagulopatía inducida por endotoxina en los pulmones.

Dexametasona y Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) fue descrito por primera vez en 1967 y se caracteriza histológicamente por reacción inflamatoria alveolar difusa, aumento de la permea-

bilidad vascular, colapso y pérdida del tejido alveolar disponible para el intercambio gaseoso. Esta inflamación afecta también la membrana capilar alveolar pulmonar. La característica clínica más importante es el síndrome de dificultad respiratoria acompañado por hipoxemia grave. Los individuos afectados tienen aumento de la mezcla venosa y del espacio muerto, disminución de la distensibilidad (*compliance*) estática y aumento del trabajo respiratorio.¹⁹

En el Consenso de Berlín (2012) se modificaron los criterios diagnósticos del SDRA y ahora la definición incluye: comienzo dentro de los siete días de haber presentado el factor de riesgo, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, falla respiratoria no explicada por disfunción cardíaca o sobrecarga hídrica, Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP) de cinco o más cm de agua (mBar), compromiso en la oxigenación definido por la relación PAO₂/FIO₂ menor de 300. Además, se clasifica el SDRA según su gravedad en leve con PAO₂/FIO₂ menor de 300; moderado con PAO₂/FIO₂ menor de 200; y grave con PAO₂/FIO₂ menor de 100. El SDRA grave debe incluir también PEEP de diez o más cm de agua (mBar), infiltrados bilaterales por lo menos en tres de los cuatro cuadrantes en la placa de tórax, distensibilidad (*compliance*) estática menor de 40 cmH₂O y volumen minuto mayor de 10 litros/min.²⁰

Los pacientes con SDRA tienen una actividad disminuida del receptor glucocorticoide lo cual permite la sobreexpresión y transcripción del receptor nuclear KB con persistencia de actividad inflamatoria exagerada, a pesar de niveles séricos elevado de cortisol. Esta condición se ha denominado Insuficiencia de Corticoides Relacionada con el Paciente Crítico (CIRCI). Como ya lo hemos visto mencionado anteriormente, el uso de esteroides exógenos disminuye la inflamación y aumenta la reparación tisular. El SDRA cursa en cuatro fases: temprana o exudativa, proliferativa, de lesión

vascular y fibrótica. La evolución a esta última es un marcador de mortalidad que es cercana a 60% en quienes llegan a ella.²¹ El uso de esteroides de manera particular la dexametasona ha demostrado ser eficaz para limitar la evolución del proceso fibrótico disminuyendo la mortalidad y los días de ventilación mecánica. Además, la terapia con glucocorticoides está ampliamente disponible y es relativamente económica.

En el SDRA la inflamación demostrada por el infiltrado inflamatorio obtenido de los lavados broncoalveolares (LBA) dura más de dos semanas y parece explicar el efecto desfavorable de la interrupción brusca de tratamiento con esteroides antes de este tiempo, y por esto se recomienda reducirlo paulatinamente en cuatro semanas.

En los dos trabajos de Meduri,^{22, 23} la recomendación es usar los esteroides por 14 días, seguidos de un período de disminución gradual hasta suspenderlos el día 28. Los esteroides mejoran la función pulmonar cuando se continúan hasta por 18 días después de la extubación. El estudio de la SDRA Network con los esteroides no mostró mejoría en la mortalidad de los pacientes tratados, y esto se relacionó con que los esteroides se suspendieron 12 a 36 horas después de la extubación. Esto es muy importante porque el tratamiento no se siguió acorde a la fisiopatología de la enfermedad, no se cumplieron los 28 días de tratamiento tal y como aquí lo estamos exponiendo y que por tanto va también acorde a la evidencia más actual de este año 2019.²⁴

La ventaja del uso de la dexametasona es su vida media y sus concentraciones plasmáticas constantes, comparadas con metilprednisolona o prednisona, lo que le permite una prescripción más dinámica y una mejor adherencia al tratamiento.

Dexametasona y cáncer pulmonar

Como lo mencionamos al inicio de este capítulo, la dexametasona es ampliamente utilizada en el tratamiento de la leucemia y el linfoma. Sin embargo, incluso al día de hoy los efectos de la dexametasona en células cancerosas sólidas siguen siendo controvertidos.

En los últimos 5 años se ha estado en la búsqueda de desarrollar un fármaco anti cáncer más efectivo para combatir tumores sólidos pulmonares. De manera particular se han estudiado terapias estratégicas contra el adenocarcinoma pulmonar y el cáncer no microcítico pulmonar.

En la literatura médica hemos encontrado investigaciones recientes que se han dedicado al estudio de los distintos tratamientos contra estas enfermedades.

Las células cancerígenas, del adenocarcinoma, para su replicación dependen de un gen mutado llamado A549, el cual a su vez es dependiente de estrógenos, mismo que mantiene su replicación constante a través del estímulo de ésta hormona. El mecanismo a través del cual actúa la dexametasona en el cáncer pulmonar, es mediante la activación de la enzima sulfoniltransferasa de estrógenos, encargada de la degradación estrogénica, que al ser activada por la dexametasona, disminuye los niveles de estrógenos en el tejido tumoral suprimiendo de esta manera al gen A549. El problema de todo esto es que el cáncer puede sintetizar por mismo, *in situ*, estrógeno, lo que le confiere mayor malignidad y mayor capacidad de metástasis, con lo cual no sería de sorprender que más adelante se incluya como recomendación el uso de la dexametasona para tratar a pacientes con adenocarcinoma de pulmón.²⁵

Respecto al carcinoma pulmonar no microcítico, se llevó a cabo un estudio en el año 2017, cuya finalidad consistió en modificar a la molécula de dexametasona mediante radiación ionizante gamma,

obteniendo una versión ionizada de la dexametasona llamada Dex-IR. Usando el ensayo MTT (se refiere a un *kit* de bioensayo que se utiliza para la proliferación celular) para cultivar células cancerígenas pulmonares se observó que la proliferación de células de cáncer de pulmón no microcítico se inhibió significativamente después del tratamiento con Dex-IR en comparación con dexametasona sola. Además, Dex-IR indujo muerte celular apoptótica y detención del ciclo celular de células de cáncer de pulmón humano. La invasividad de las células cancerígenas se redujo significativamente y la actividad de la metaloproteínasa de la matriz se suprimió fuertemente. Estos resultados indican que Dex-IR actúa como un supresor tumoral al inducir apoptosis y detener el ciclo celular. Aunque la estructura de Dex-IR aún no se ha determinado, los resultados de este estudio sugieren que puede ser útil como un nuevo agente anticanceroso para el tratamiento de cánceres sólidos, de manera específica para el cáncer no microcítico de pulmón.²⁶

Bibliografía

1. Schimmer B, Parker K. ACTH, Adrenal Steroids, and Pharmacology of the Adrenal Cortex. In: Brunton xxxL, Blumenthal D, Murri N, Hilal-Dandan R, Knollman B, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. 12 ed. New York, USA: The McGraw-Hill Companies; 2010.
2. H. Martínez, P. Montenegro, y cols. Historia De Los Glucocorticoides. Revista Colombiana De Reumatología Vol. 17 No. 3, Septiembre 2010, Pp. 147-171.
3. Coyne CP, Narayanan L. Dexamethasone-(c21-phosphoramidate)-[anti-egFr]: molecular design, synthetic organic chemistry reactions, and antineoplastic cytotoxic potency against pulmonary adenocarcinoma (a549). Drug Des Devel Ther. 2016 Aug 12;10: 2575-97.
4. Héctor A. Serra, Juan M. Roganovich, Leonardo F. L. Rizzo. Glucocorticoides: Paradigma De Medicina Traslacional De Lo Molecular Al Uso Clínico. Medicina (Buenos Aires) 2012; 72: 158-170.

5. Sutherland ER, Martin RJ. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 112(5): 819-27.
6. Burney PG, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *European Respiratory Journal*. 2015; 45(5): 1239-47.
7. Emami Ardestani M, Kalantary M, Samaei V, Taherian K. Methylprednisolone vs Dexamethasone in Management of COPD Exacerbation; a Randomized Clinical Trial. *Emergency*. 2017; 5 (1): e35.
8. Li H, HE G, et al. A step-wise application of methylprednisolone versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2003; 8(2): 199-204.
9. Consenso Mexicano de Asma; *Neumología y Cirugía de Tórax*: 2005; 64 (S1): S7-S44.
10. A. Bermeo, y col. Guía para el tratamiento de la crisis asmática. *Archivos de Medicina de Urgencia de México* 2013; 5 (2): 60-69.
11. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2018. Pp 36 – 44.
12. Benito-Fernández J, et al. Impact on quality of life by improving asthma control medication in patients with persistent asthma in an emergency department. *Eur J Emerg Med* 2013 Oct; 20(5): 350-5.
13. Hotchkiss, RS, Karl, IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 138-150
14. Snijders, D, Daniels, JM, et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 975-982.
15. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2023–30.
16. Stern A, Skalsky K, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 13;12:CD007720.
17. J. Bartko, C. Schoergenhofer, et al. Dexamethasone inhibits endotoxin-induced coagulopathy in human lungs. *J Thromb Haemost*. 2016 Dec; 14(12): 2471–2477.

18. Remmelts HH, Meijvis SC, et al. Dexamethasone downregulates the systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 1532 – 1538.
19. Raouf S, Goulet K, Esan A, Hess DR, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure: part 2--nonventilatory strategies. *Chest*. 2010 Jun; 137(6):1437–48.
20. European Society of Intensive Care Medicine [Internet]. [Citado 2012, mayo] p.2, Disponible en: <http://www.esicm.org/flash-conferences/lisbon-2012/3412>.
21. Martin C, Papazian L, et al. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest*.1995. Jan; 107(1):196–200.
22. Meduri GU, Muthiah MP, et al. GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glu. *Neuroimmunomodulation*. 2005 Jan;12(6):321–38.
23. Meduri GU, Tolley EA, et al. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucoc. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1; 165(7):983–91.
24. Darío G, Quevedo A, et al. El tratamiento con glucocorticoides en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. *IATREIA Vol* 26(2) abril-junio 2013.
25. Li-Han Hsu, Nei-Min Chu, Shu-Huei Kao. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer *Int J Mol Sci*. 2017 Aug; 18(8): 1713.
26. Lee E-H, Park CH, et al. Dexamethasone modified by gamma-irradiation as a novel anticancer drug in human non-small cell lung cancer. *PLoS ONE* 13(4): e0194341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194341>

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

8. Beneficios de la dexametasona en la administración perioperatoria

Alfredo Cabrera Rayo

La dexametasona es un glucocorticoide sintético con mínimo efecto mineralocorticoide y cuya actividad glucocorticoidea está relacionada principalmente con la molécula de cortisol.

Como todos los glucocorticoides, la dexametasona actúa a través de la unión a un receptor citoplasmático específico (RG) miembro de una súper familia de receptores nucleares, subfamilia 3C. Todos estos receptores tienen en común el dominio de unión al ADN, que es una zona central corta, flanqueada por un extremo N-terminal variable y un extremo C-terminal relativamente variable. El dominio N-terminal se relaciona con la actividad transcripcional y la unión con proteínas coactivadoras y factores transcripcionales. Por otro lado, el extremo C-terminal es responsable de la unión a la hormona y tiene capacidad de interactuar con otros factores y coactivadores implicados en la transcripción genética.

Los glucocorticoides son fármacos efectivos en la prevención y supresión de la inflamación causada por estímulos mecánicos, químicos, infecciosos e inmunológicos por lo que tienen amplias indicaciones en diversas áreas de la medicina.

Exponemos algunas de las recomendaciones actuales.

Efectos antiinflamatorios perioperatorios

Dexametasona a dosis de 0.5 mg/kg y hasta 8 mg en dosis total ha demostrado reducir el edema al compararse contra placebo sobre todo en cirugías de otorrinolaringología y maxilofacial.

Kurihara y colaboradores usaron un modelo experimental de inflamación alérgica y compararon los efectos de la dexametasona vs indometacina sobre la infiltración leucocitaria y nivel de actividad quimiotáctica en el exudado inflamatorio de ratas en estudio. Ambos fármacos al administrarse localmente inhibieron la infiltración leucocitaria, sin embargo sólo dexametasona redujo la actividad quimiotáctica con evidente reducción en el número de leucocitos en el exudado inflamatorio. Los resultados sugieren que el efecto antiinflamatorio de la dexametasona se debe al efecto inhibitorio en la infiltración leucocitaria al reducir la generación de factores quimiotácticos en el sitio de inflamación.

Heying y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en 20 neonatos sometidos a cirugía con diagnóstico de trasposición de los grandes vasos. Evaluaron el efecto preoperatorio de la dexametasona sobre la reacción inflamatoria miocárdica y sistémica. Nueve recibieron 1 mg/kg de dexametasona 4 horas antes de la cirugía y once recibieron placebo. Los resultados mostraron que el pretratamiento con dexametasona permitió una disminución significativa en la expresión de IL-1, IL-6, IL-8 y FNT. Las concentraciones plasmáticas de IL-6 fueron significativamente menores y las de IL-10 estadísticamente mayores en pacientes que recibieron pretratamiento. Lo anterior se asoció con menores valores de troponina T y menor necesidad de dobutamina.

Los autores concluyen que la administración de dexametasona antes de cirugía cardíaca reduce la expresión miocárdica y sistémica de citocinas proinflamatorias en neonatos con traspo-

sición de los grandes vasos, con regulación a la alza de citosinas antiinflamatorias. Se observó también menor daño miocárdico y menor necesidad de amins vasoactivas.

Resultados similares fueron reportados por Kwok M. Ho y colaboradores en un metaanálisis que evaluó estudios controlados, aleatorizados en lo que se administró dosis profilácticas de en pacientes adultos que ameritaban cirugía de *bypass* cardiopulmonar.

Se incluyeron 3,323 pacientes de 50 estudios. La profilaxis con corticoesteroides incluyó metilprednisolona, hidrocortisona, prednisona o dexametasona. Los esteroides redujeron el riesgo de fibrilación auricular (25.1% vs 35.1%; número a tratar, 10; riesgo relativo 0.74; 95% de intervalo de confianza, 0.63 a 0.86; $P < 0.01$) días de estancia en terapia intensiva y en hospital comparados con placebo. Además, su administración no se asoció con incremento de procesos infecciosos (riesgo relativo, 0.93; 95% CI, 0.61 to 1.41; $P = 0.73$) pero si a un aumento en los niveles de glucosa sérica por lo que ameritó manejo con infusión de insulina además que dosis altas de esteroides se asociaron a ventilación mecánica prolongada.

La dosis bajas de esteroides también se asociaron a reducción en los marcadores de inflamación tipo proteína C reactiva e IL-6. Los mecanismos de acción podrían incluir una reducción en la expresión de moléculas de adhesión endotelial, activación del complemento y liberación de citocinas.

Dexametasona intravenosa previo a la extubación endotraqueal

El edema laringotraqueal es una de las complicaciones más frecuentes después de la extubación principalmente en aquellos pacientes con ventilación mecánica por más de 36 horas. Las manifestaciones clínicas van desde la ronquera hasta el laringoespasmó con

necesidad de reintubación. Se estima que entre 1% y 17% de los pacientes extubados en terapia intensiva requieren reintubarse con mortalidad asociada de 30% a 40%.

La administración de esteroides para reducir el edema laríngeo postextubación es controversial.

Lee y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, en 86 pacientes de una unidad de terapia intensiva que tuvieron intubación endotraqueal por lo menos 48 horas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dexametasona 5 mg intravenoso o placebo cada 6 horas, por un total de 4 dosis en día previo a su extubación, misma que se realizó 24 horas posteriores a la última dosis.

La variable principal en estudio fue la presencia de obstrucción postextubación, definida por la presencia de estridor. El volumen de fuga de aire fue medido antes de la primera inyección, una hora después de cada inyección y 24 horas después de la cuarta inyección.

La administración de dexametasona previa a la extubación resultó en un incremento significativo en el volumen de aire fugado ($p < 0.05$). La incidencia de estridor postextubación fue estadísticamente menor en el grupo tratado con dexametasona comparado con el grupo placebo (10% [4/40] versus 27.5% [11/40]; $p = 0.037$), sin embargo no existió diferencia significativa en la tasa de reintubación entre ambos grupos (2.5% [1/40] versus 5% [2/40]; $p = 0.561$).

Los autores concluyen que la administración de dexametasona es efectiva en reducir la incidencia de estridor postextubación en pacientes adultos con alto riesgo de edema laríngeo.

Kashef y colaboradores evaluaron 90 pacientes adultos ingresados a una unidad de cuidados intensivos y que ameritaron intubación endotraqueal por lo menos durante 48 horas. Los pacientes fueron divididos de manera aleatoria en dos grupos. Uno recibió nebulizaciones con budesonida, mientras el otro recibió

dexametasona intravenosa una hora previa a la extubación y durante las siguientes 48 horas posteriores al retiro del tubo endotraqueal.

Los resultados no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Ambos fármacos mostraron efectividad en prevenir las complicaciones asociadas a extubación.

Dexametasona en el dolor postoperatorio

La dexametasona es un potente glucocorticoide. Sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras son responsables de la prolongación del efecto analgésico cuando se administra por vía intravenosa como manejo adjunto a la analgesia regional.

Vaiz Asad y colaboradores compararon la eficacia analgésica de fentanil administrado a 1 microgramo/kg vs la combinación de 0.75 microgramos/kg de fentanil más 8 mg de dexametasona inmediatamente después de la inducción de la anestesia en pacientes que se sometieron a reparación de hernia inguinal.

La frecuencia cardiaca media, así como la presión arterial medida al minuto 1, 5, 20 y 30 después del inicio quirúrgico fue significativamente mayor en el grupo control ($P < 0.001$). La necesidad de rescate analgésico transoperatorio fue a 32 pacientes (100%) del grupo control vs 19 (59.4%) del grupo en estudio ($P < 0.0002$).

Los autores concluyen que la adición de 8 mg de dexametasona intravenosa a 0.75 mcg/kg de fentanil en el periodo preoperatorio reduce el dolor trans y postquirúrgico en la primera hora de una cirugía de reparación inguinal.

Sunil Shalu y colaboradores evaluaron 60 pacientes a quienes les realizaron operación cesárea bajo anestesia espinal. Las pacientes fueron aleatorizadas en dos grupos para recibir 10 mg de bupivacaina al 0.5% más 8 mg de dexametasona intravenosa o 2 ml de solución salina. Las variables incluyeron duración de la

analgesia postoperatoria, estudiar los efectos de anestesia espinal (bloqueo sensitivo y motor) y medir el total de tramadol requerido en 24 horas.

Los resultados plantean que la duración del bloqueo sensorial en el grupo con dexametasona fue de 162.50 minutos, mientras que en el grupo placebo fue 106.17 minutos. El tiempo requerido para el primer rescate de analgesia fue de 8.67 horas en el grupo de dexametasona vs 4.40 horas. en el grupo control. La duración del bloqueo motor no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y no se presentaron eventos adversos.

Profilaxis antiemética postoperatoria

La dexametasona previene la náusea y vómito en el periodo postoperatorio. Se administra a dosis de 4-8 mg intravenoso posterior a la inducción anestésica en pacientes con riesgo incrementado para náuseas y vómito. La eficacia es similar a la observada con 4 mg de ondansetrón o a 1.25 mg de droperidol.

Otros autores recomiendan la administración de 8 mg de dexametasona en el periodo preoperatorio sugiriendo menor desarrollo de náuseas, dolor y fatiga. Un metaanálisis evaluó los efectos analgésicos dosis dependiente de la administración de dexametasona preoperatoria y reportó que 0.1 vs. 0.05 mg/kg requiere menos analgésicos opiodes y reportó menos periodos de náuseas, menor dolor muscular y menor dificultad para conciliar el sueño.

En aspectos de seguridad la mayoría de los estudios reportan que una dosis de dexametasona no parece incrementar el riesgo de infección de la herida quirúrgica sin embargo se ha reportado incremento significativo en el nivel de glucosa sérica en pacientes que recibe dexametasona 6 a 12 horas después de su administración. Este efecto es más evidente en personas obesas, con diabetes

tipo 2 o con intolerancia a la glucosa cuando se les administra 8 mg del fármaco.

Por lo anterior los autores sugieren una contraindicación relativa en el grupo de pacientes con labilidad para hiperglucémica.

Conclusión

La dexametasona es un glucocorticoide sintético utilizado ampliamente en la fase perioperatoria ya que prolonga la analgesia, reduce el dolor trans y postoperatorio, reduce el riesgo de estridor laríngeo postextubación y bioquímicamente se ha demostrado que reduce la liberación y efecto de interleucinas proinflamatorias.

Bibliografía recomendada

- Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2000;90:186–94
- Bilgin TE, Birbicer H, Ozer Z, Doruk N, Tok E, Oral U. A comparative study of the antiemetic efficacy of dexamethasone, ondansetron, and metoclopramide in patients undergoing gynecological surgery. *Med Sci Monit.* 2010;16:CR336–41
- Ali Khan S, McDonagh DL, Gan TJ. Wound complications with dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: a moot point? *Anesth Analg.* 2013;116:966–8
- Kurihara A, Ohuchi K, Tsurufuji S. Reduction by dexamethasone of chemotactic activity in inflammatory exudates. *European Journal of Pharmacology.* 1984; 101 (1-2):11-16.
- Heying R, Wehage E, Schumacher K, Tassani P, Haas F, Lange R, Hess J, Seghaye MC. Dexamethasone Pretreatment Provides Anti-inflammatory and Myocardial Protection in Neonatal Arterial Switch Operation. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93:869 –77.
- Ho KM, Tan JA. Benefits and Risks of Corticosteroid Prophylaxis in Adult Cardiac Surgery A Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation.* 2009; 119:1853-1866.

- Kashefi P, Abbasi A, Abbasi M, Davoodi L, Abbasi S. Comparison of the efficacy of nebulized budesonide and intravenous dexamethasone administration before extubation in prevention of post-extubation complications among patients admitted in intensive care unit. *Adv Biomed Res* 2015;4:11.
- Sunil Shalu P, Sachin Ghodki P. To Study the Efficacy of Intravenous Dexamethasone in Prolonging the Duration of Spinal Anesthesia in Elective Cesarean Section. *Anesth Essays Res.* 2017; 11(2): 321–325. doi: 10.4103/0259-1162.194537

9. Manejo de la dexametasona en pediatría

Humberto Medina Cortina
José Luis Arredondo García

La dexametasona tiene estructura esteroidea y por ello su mecanismo de acción es muy similar al de los esteroides típicos. Para los corticoides existen dos tipos de receptores en el citoplasma de las células, donde van a desencadenar su acción. Por un lado, se encuentra el receptor GR o de tipo II que está ampliamente expresado y es el específico para desencadenar las acciones propias de los glucocorticoides. La estructura química de la molécula se muestra en la figura 1.

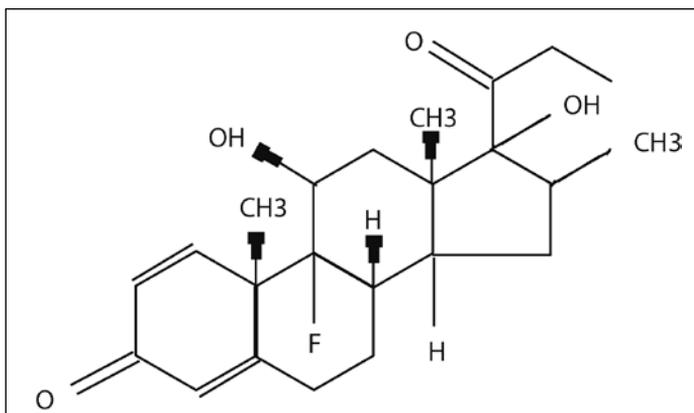


Figura 1. Estructura molecular de la dexametasona

El receptor de glucocorticoides (GR o GCR) también conocido como NR3C1 (por sus siglas en inglés, *nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*) es un receptor nuclear que une ligandos como el cortisol y otros glucocorticoides; este receptor es expresado en casi todas las células del cuerpo humano y regula genes implicados en desarrollo, metabolismo y respuesta inmune. Debido a que el gen del receptor es expresado en diversas isoformas, tiene diferentes efectos (pleiotrópicos) en diferentes partes del cuerpo.

Cuando el receptor se une a algún glucocorticoide, el primer mecanismo de acción que se dispara es la regulación de la transcripción. El receptor libre (no unido a ligando) se localiza en el citoplasma de la célula, pero cuando se une al ligando del complejo receptor/glucocorticoide formado puede seguir por dos rutas diferentes: si se transloca al núcleo, el complejo activará la expresión de proteínas anti-inflamatorias; si se mantiene en el citoplasma, el complejo reprimirá la expresión de proteínas pro-inflamatorias (impidiendo la translocación de otros factores de transcripción del citosol al núcleo).

Por otro lado, está el MR (receptor de mineralocorticoides) o de tipo I, que se encuentra en células epiteliales del riñón, del colon y de las glándulas salivales, y en células no epiteliales del cerebro y corazón. Este receptor es el encargado de las acciones mineralocorticoides.

Como hemos dicho, la dexametasona se une al receptor y forma un complejo que migra al núcleo de la célula. Una vez allí, este complejo interactúa con secuencias específicas de ADN localizadas en las zonas de regulación génica. Por lo tanto, la dexametasona modula la transcripción de las proteínas necesarias para llevar a cabo su función antiinflamatoria. Esta modulación puede ser positiva, si aumenta la síntesis de una proteína determinada, o negativa si la inhibe. Este proceso requiere tiempo, y ésta es la razón de que

muchas de las poderosas acciones de la dexametasona, tanto fisiológicas como farmacológicas, aparezcan tras un período de latencia de varias horas.

Otros aspectos importantes sobre la farmacocinética de la dexametasona son:

- Se une a proteínas plasmáticas (A la transcortina y a la albúmina).
- Presenta metabolismo hepático.
- Se elimina en 90% por la orina.
- Disminuye la captación de glucosa por las células de los tejidos.
- Tiene acción lipolítica y redistribuye la grasa corporal.
- Aumenta el catabolismo proteico y disminuye la síntesis de éstas.
- Presenta cierta acción mineralocorticoide reteniendo sodio y eliminando potasio.

Indicaciones terapéuticas en pediatría

Desórdenes endocrinos

- Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria.
- Insuficiencia adrenocortical aguda.
- Estado de choque que no responde a la terapia convencional.
- Desórdenes reumáticos.
- Enfermedades del colágeno.
- Enfermedades dermatológicas.
- Estados alérgicos.
- Enfermedades oftálmicas.
- Enfermedades gastrointestinales.
- Enfermedades respiratorias.
- Desórdenes hematológicos.

- Enfermedades neoplásicas.
- Padecimientos agudos neurológicos como edema cerebral asociado con tumor cerebral primario o metastásico, meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente cuando se emplea de manera concurrente con la adecuada quimioterapia antituberculosa (únicamente fosfato sódico de dexametasona), triquinosis con complicación neurológica o de miocardio.

La dexametasona se emplea también en hiperplasia adrenal congénita, displasia broncopulmonar y para controlar los síntomas de laringotraqueítis aguda (difteria). Asimismo, se puede prescribir como un auxiliar en casos de pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo y mieloma múltiple y artritis temporal.

Contraindicaciones

En infecciones por herpes simple ocular, psicosis agudas, tuberculosis activa, cuadros infecciosos crónicos, úlcera gastroduodenal activa o latente.

La dexametasona puede exacerbar infecciones micóticas sistémicas y, por tanto, no debe emplearse en presencia de dichas infecciones a menos que sean necesarios para controlar reacciones ocasionadas por anfotericina B.

La insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por fármacos puede resultar de una remoción muy rápida de corticosteroides y se puede minimizar mediante una reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir por meses después de haber descontinuado la terapia; por consiguiente, en cualquier situación de estrés que suceda durante este periodo, la terapia con hormonas debe restituirse.

Dosis y vía de administración

Vía parenteral: la dosis usual de fosfato sódico de dexametasona inyectable, por vía intramuscular o intravenosa, es de 1 a 5 ml (4 a 20 mg), dependiendo de la severidad del caso. En caso necesario puede repetirse. Después de la mejoría inicial, dosis únicas de 0.5 a 1 ml (de 2 a 4 mg), repetidas cuantas veces sea necesario.

Luego del uso prolongado de corticosteroides, reducir la dosis en forma gradual para evitar una insuficiencia adrenocortical; si es necesario, administrar dosis de mantenimiento, emplear la vía oral tan pronto como lo permitan las condiciones del paciente. El producto se debe diluir en soluciones parenterales de gran volumen y aplicarse por goteo continuo según se requiera.

Estudios sobre dexametasona

Recientemente Wu y colaboradores evaluaron la respuesta de las citocinas proinflamatorias en 29 pacientes sépticos que recibieron esteroides. Los resultados mostraron que la respuesta de las citocinas proinflamatorias en el grupo control fue mayor comparado al grupo que recibió esteroides, principalmente la IL-12 que activa las células T colaboradoras de tipo 1 y estimula la producción y citotoxicidad de las células T citotóxicas y de las células NK.

En otro estudio realizado en 2016 por Yamini V. Virkud y colaboradores se analizó a recién nacidos de muy bajo peso con apoyo respiratorio que recibió dexametasona. Se menciona que reduce el riesgo de DBP (Displasia Broncopulmonar), pero se asocia con deterioro del neurodesarrollo. En 2002, la AAP recomendó que el uso de dexametasona se limitara a los bebés que requieren soporte respiratorio significativo después de las 2 primeras semanas de edad postnatal. Puede haber algunos bebés para quienes

el riesgo de DBP es tal que la relación riesgo-beneficio del uso de dexametasona favorece el uso del medicamento.

Un metaanálisis de ensayos aleatorios de dexametasona encontró que, entre los bebés con un riesgo de DBP > 65%, hubo un beneficio estadísticamente significativo para la dexametasona en el punto final de la muerte o alteraciones del neurodesarrollo. Los bebés con >50% de riesgo puede ser probable que la BPD se beneficie de la terapia con dexametasona. La administración de una dosis correcta a los bebés de alto riesgo, reduce la mortalidad y mejora los resultados del neurodesarrollo.

Se necesitan más estudios farmacocinéticos y de seguridad con dexametasona para identificar la dosis óptima, y en este momento no se recomienda el uso de dexametasona con el fin de prevenir la DBP, incluso a dosis bajas, en recién nacidos con soporte respiratorio mínimo.

Directrices de tratamiento de la Sociedad Canadiense de Enfermedades del Tórax, la Asociación Canadiense de Médicos de Urgencias, Sociedad Torácica Británica y Programa Americano Nacional de Educación y Prevención del Asma, recomiendan el uso de corticosteroides sistémicos para las exacerbaciones de asma moderadas a graves y para exacerbaciones leves que no responden a la terapia con broncodilatador.

Si bien los corticosteroides sistémicos se utilizan habitualmente en el tratamiento de niños con asma aguda grave, existe una falta de consenso con respecto al agente, la dosis y la vía de administración de los corticosteroides. En una revisión, Cochrane, Smith y colaboradores determinaron el beneficio de los corticosteroides sistémicos (orales, intravenosos o intramusculares) en comparación con el placebo y los esteroides inhalados en el asma pediátrica aguda. Los estudios se incluyeron si describían un ensayo controlado aleatorio (ECA) que incluyó niños entre uno

y 18 años de edad con asma aguda grave que recibieron corticosteroides intramusculares, intravenosos, inhalados u orales. Solamente se incluyeron estudios en los que los pacientes necesitaron ingreso hospitalario. Un número significativo de niños tratados con esteroides fue dado de alta al poco tiempo de haber ingresado (>4 horas) con un OR de 7,00 (IC del 95%: 2,98 a 16,45) y NNT de 3 (IC del 95%: 2 a 8). Los niños tratados con esteroides en el hospital tuvieron menos probabilidad de sufrir recaídas dentro de los tres meses posteriores con OR 0,19 (IC del 95%: 0,07 a 0,55) y NNT de 3 (IC del 95%: 2 a 7). Los corticosteroides sistémicos producen algunas mejorías en los niños que ingresan al hospital con asma aguda. Los beneficios pueden incluir el alta hospitalaria más temprana y menos recaídas.

Pocos ensayos comparan la dexametasona oral con prednisona oral. En 2001, Qureshi y colaboradores compararon 2 días de dexametasona (0.6 mg/kg por día; máximo 16 mg/d) con 5 días de prednisona (1 mg/kg al día; 60 mg/d). La dexametasona tuvo una eficacia similar medido por las tasas de recaída (7.4% vs 6.9%, $P = .84$), tasas hospitalización (11% vs 12%), y persistencia de síntomas a los 10 días (22% frente a 21%). Los pacientes tratados con dexametasona tuvieron un mayor cumplimiento (99.6% vs 96%, $P = .004$) y menos efectos secundarios, como vómitos (0.3% vs 3%, $P = .008$). Parte del aumento en el cumplimiento en el grupo dexametasona se cree que se debe a los pacientes dados de alta de los servicios de urgencia con la dexametasona, mientras que la prednisona requirió una receta para surtirse en una farmacia. Cuando se comparó dexametasona (0.6 mg/kg por día) con una dosis más alta de prednisona (2 mg/kg por día), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en tasas de recaída (16% vs 8%, $P = .27$) o en la incidencia de vómitos en pacientes pediátricos con exacerbaciones de asma (10% vs 18%, $P = .24$).

Debido a que la dexametasona tiene una larga vida media, Altamimi y colaboradores intentaron determinar si una sola dosis de dexametasona (0,6 mg/kg) fue igual a 5 días de prednisolona (2 mg/kg al día). La dosis única de dexametasona no demostró ninguna diferencia en ninguno de los siguientes temas: tasas de ingreso hospitalario (13.4% dexametasona) vs 14.9% prednisolona), terapia adicional de agonistas β , volver al inicio del puntaje de autoevaluación del paciente (5,21 días frente a 5,22 días, respectivamente, diferencia de medias -0.01; IC del 95%: -0,70 a 0,68) e índice pulmonar medio con puntajes (0,4 frente a 0,3, diferencia de medias 0,1, IC del 95%: -0,25 a 0.45) en niños de 2 a 16 años de edad con manifestaciones leves a moderadas en los datos clínicos de asma.

En resumen: un curso corto de esteroides está indicado en el tratamiento de las exacerbaciones del asma. La prednisona (1 a 2 mg/kg diarios durante 5 días) y dexametasona (0.3 a 0.6 mg/kg diarios durante 3 a 5 días) son eficaces para reducir los ingresos hospitalarios, con efectos secundarios mínimos y ligeras diferencias entre los dos medicamentos a favor de la dexametasona con menor frecuencia de vómitos y un mejor cumplimiento de tratamiento, hasta la fecha, los estudios apoyan el uso de prednisona o dexametasona.

En el terreno de la infectología en 2016 Prasad y colaboradores publicaron una revisión sistemática donde se analizan ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre el efecto de los corticosteroides en el manejo de personas con meningitis tuberculosa. Desafortunadamente las conclusiones parecen inconsistentes.

La dexametasona también se ha utilizado para el manejo de la náusea y vómito postoperatorio con buenos resultados. Yun Dun Shen y colaboradores realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) para evaluar los efectos profilácticos de la dexametasona y el ondansentrón sobre la

náusea y el vómito después de la cirugía de estrabismo en pacientes pediátricos. Concluyeron que la combinación de dexametasona y ondansetrón fue significativamente más efectiva para reducir la incidencia de sobre la náuseas y los vómitos postoperatorios que la dexametasona o el ondansetrón solos. En todos los ensayos clínicos aleatorios incluidos, las complicaciones experimentales relacionadas con los fármacos fueron enrojecimiento facial y cefalea leve.

La intususcepción recurrente temprana es una preocupación después de una reducción neumática exitosa. Los esteroides se han sugerido como un tratamiento que disminuye la intususcepción recurrente temprana.

Efrati y colaboradores revisaron el papel de la dexametasona en la disminución de la recurrencia temprana a través de un análisis retrospectivo de 174 pacientes pediátricos que se sometieron a una reducción neumática exitosa.

Se identificaron dos grupos: el grupo 1 que recibió dexametasona por vía intravenosa (0,5 mg/kg/dosis) en el momento del diagnóstico o inmediatamente después de la maniobra de reducción, y el grupo 2 que no recibió dexametasona. Se estudiaron 113 niños y 61 niñas con edades comprendidas entre 2 y 36 meses. No hubo diferencias estadísticas entre los grupos, excepto para la edad más joven en el grupo dexametasona ($P = 0.03$). No hubo diferencias significativas ($p = 0.08$) en la tasa de RI temprano entre el grupo que no recibió esteroides (5.4%, 4/74) y el grupo de esteroides 14% (14/100). La duración media de admisión fue 30 horas. La mayoría de la intususcepción recurrente RI ocurrió en las primeras 8 horas de admisión.

Se concluyó que la premedicación de los niños con intususcepción idiopática con dexametasona no disminuyó la intususcepción recurrente temprana.

A la dexametasona se le ha investigado también un efecto analgésico. Batistaki C. y colaboradores publicaron un trabajo sobre el posible efecto de la dexametasona en el consumo de analgésicos postoperatorios, concluyendo que la dexametasona administrada en una dosis de 8 mg antes de la incisión quirúrgica puede ser beneficiosa en colecistectomías laparoscópicas, cirugía tiroidea, ginecológica laparoscópica y de mamas, y amigdalotomías en niños.

El impacto potencial de la dexametasona en la reducción de los requisitos analgésicos postoperatorios debe investigarse con más detalle de una manera sistemática, para apoyar su uso en otros tipos de operaciones.

Referencias bibliográficas

- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005; 353(16):1711-23.
- Ribeiro AB1, Giusti H, Souza APT, Franci CR, Saia RS. Dexamethasone Prevents Lipopolysaccharide-Induced Epithelial Barrier Dysfunction in Rat Ileum. *Shock.* 2018; 49(3):334-344.
- Yamini V, Virkud, Hornik C, Benjamin DK, Laughon MM, Clark RH, Greenberg RG, Smith PB. Respiratory Support for Very Low Birth Weight Infants Receiving Dexamethasone. *J Pediatr.* 2017; 183: 26–30.
- Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, Levas MN, Kessler EA, Hill GD, Gorelick MH, Jackson JL. Dexamethasone for Acute Asthma Exacerbations in Children: A Meta-analysis. *PEDIATRICS.* 2014; 133(3); 493-499.
- Shefrin AE, Goldman RD. Use of dexamethasone and prednisone in acute asthma exacerbations in pediatric patients. *Can Fam Physician.* 2009 Jul; 55(7):704-6.
- Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 28; 4:CD002244. Doi: 10.1002/14651858.CD002244.pub4.
- Shen YD, Chen CY, Wu CH, Cherng YG, Tam KW. Dexamethasone, ondansetron, and their combination and postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery: a meta-analy-

- sis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth*. 2014 May; 24(5):490-8.
- Efrati Y, Klin B, Kozar E, Abu-Kishk I. The role of dexamethasone in decreasing early recurrence of acute intussusception in children: A retrospective study. *J Pediatr Surg*. 2017; 52(7):1141-1143.
- Batistaki C, Kaminiotis E, Papadimos T, Kostopanagioutou G. A Narrative Review of the Evidence on the Efficacy of Dexamethasone on Postoperative Analgesic Consumption. *Clin J Pain*. 2017 Nov; 33(11):1037-1046.
- Wu HP, Shih CC, Chuang DY, Chen TH. Low-Dose Steroid Therapy Is Associated with Decreased IL-12 Production in PBMCs of Severe Septic Patients. *Mediators Inflamm*. 2016:1796094. doi: 10.1155/2016/1796094. Epub 2016 Jul 31.
- Virkud Y, Hornik CP, Smith PB. Respiratory Support for Very Low Birth Weight Infants Receiving Dexamethasone. *J Pediatr*. 2017; 183: 26–30.
- Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, Fitzgerald M, Leigh R, Watson W, Boulet LP; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. *Can Respir J*. 2012; 19(2):127-64.
- Smith M, Iqbal SMSI, Rowe BH, N'Diaye T. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002886. DOI: 10.1002/14651858.CD002886.
- Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr*. 2001 Jul; 139(1):20-6.
- Altamimi S, Robertson G, Jastaniah W, Davey A, Dehghani N, Chen R, Leung K, Colbourne M. Single-dose oral dexamethasone in the emergency management of children with exacerbations of mild to moderate asthma. *Pediatr Emerg Care*. 2006 Dec; 22(12):786-93.

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

10. Dexametasona como antiemético en pacientes que requieren quimioterapia

Alfredo Cabrera Rayo

En la actualidad el diagnóstico temprano, el abordaje quirúrgico agresivo y los tratamientos con radio y/o quimioterapia permiten que pacientes con cáncer sobrevivan durante más tiempo. Sin embargo, la acción del manejo radioquímico conlleva efectos secundarios al ejercer su efecto sobre células tumorales y sanas.

La toxicidad de los fármacos antineoplásicos es predecible en función de dos factores:

1. Dependientes del paciente.
2. Dependientes del fármaco.

Los primeros incluyen principalmente edad, género, factores psicológicos, antecedentes de alcoholismo, recepción de radioterapia concomitante y estado funcional previo, mientras que aquellos dependientes del esquema terapéutico consideran el esquema antineoplásico administrado, dosis, vía de administración, vía de eliminación y sinergismo farmacológico.

Grunberg y colaboradores propusieron una clasificación de los fármacos antineoplásicos de acuerdo con la incidencia de vómitos inducida por los mismos. Los esquemas que incluyen cisplatino se consideran de alto riesgo (vómitos > 90% de los pacientes).

Para los esquemas que no contienen cisplatino, los agentes de alto riesgo son los que provocan vómitos entre 30-90% de los casos; el grupo de riesgo intermedio incluye agentes que desencadenan vómitos entre 10-30% de los pacientes, mientras que los de bajo riesgo incluyen fármacos que provocan vómito en menos de 10% de los pacientes (tabla 1).¹

Fisiopatología del vómito

Los estímulos capaces de provocar vómito responden a dos tipos de mecanismos:

Estímulos que influyen directamente sobre el centro del vómito, localizado en el sistema reticular ascendente del tronco del encéfalo y que recibe impulsos viscerales procedentes del tracto gastrointestinal (faringe, estómago, intestino, conductos biliares, mesenterio y peritoneo) y de otros órganos como el corazón y sistema urinario. La inflamación, isquemia, oclusión y/o perforación de estas estructuras genera impulsos que son conducidos por el vago y el simpático activando el centro del vómito.

Tabla 1. Fármacos potencialmente emetizantes.
Modificado de referencia 1.

<i>Altamente emetizantes</i>	Cisplatino Dacarbazina Dactinomicina
<i>Moderadamente emetizantes</i>	Ciclofosfamida Doxorubicina Carboplatino
<i>Levemente emetizantes</i>	Fluoracilo Metotrexate Vincristina Bleomicina

En este proceso también están implicados diversos receptores, destacando los receptores dopamina tipo 2 (D2), serotonina tipo 3 (5-HT3) histamina tipo 1 (H1) y colinérgicos muscarínicos tipo 1 (M1). La zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ) es rica en receptores D2 y 5-HT3. El núcleo del tracto solitario posee múltiples receptores D2, H1, M1, receptores μ del sistema opioide endógeno y receptores del sistema neuroquinina. Lo anterior es importante debido a que la identificación y bloqueo de estos receptores ha constituido la estrategia más importante para el desarrollo de fármacos antieméticos eficaces.²

Como se comentó anteriormente, los estímulos periféricos pueden originarse en la orofaringe, vísceras abdominales, mediastino, peritoneo y pelvis renal, entre otros. De hecho, la irritación de la mucosa gastrointestinal por quimioterapia o radiación activa los receptores 5-HT3 de este sistema.

I. Los estímulos centrales provienen de la corteza cerebral, la zona gatillo quimiorreceptora, núcleos del tallo cerebral, núcleos vestibulares, centro visual, olfatorio y/o límbico donde estas células contienen gran cantidad de receptores de histamina tipo 1, lo que explica las náuseas y vómito desencadenados por olores, sabores, movimiento y en ocasiones por lo que se observa.

II. El centro integrador se relaciona con el núcleo del tracto solitario y el área postrema. Recibe las aferencias centrales y periféricas, ya sea directa o indirectamente a través de la ZGQ. La otra zona integradora es precisamente la ZGQ, localizada en el piso del cuarto ventrículo.

III. Al estimularse algún receptor, la señal es enviada al centro del vómito, que responde a través de vías eferentes vegetativas (pares craneales V, VII, IX, X y XII) y somáticas (nervios frénicos, intercostales y abdomino-genitales), que dan lugar al reflejo del vómito.³

Toxicidad relacionada con antineoplásicos comunes

Los antineoplásicos que son más utilizados suelen afectar los sistemas gastrointestinal, hematopoyético, cardiovascular, pulmonar, renal y neurológico, principalmente.

Con motivo de esta revisión abordamos el aparato gastrointestinal.

Efectos gastrointestinales

Mucositis, náuseas y vómitos son los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico. Este efecto puede ser más importante en pacientes mayores de 65 años al considerar que en ellos se reduce la absorción y la tolerancia al daño gastrointestinal, la producción salival y de jugo gástrico también está disminuida, lo mismo que la perfusión intestinal.⁴

Las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia representan el efecto tóxico más frecuente (70-80%) presentado en los pacientes que la reciben y constituyen uno de los fenómenos que más deterioran su calidad de vida.⁵

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia es mejorar en lo posible la calidad de vida del paciente. Su abordaje eficaz reduce morbilidad y posibles complicaciones médicas que puedan derivar de vómitos repetidos (deshidratación, falla renal aguda o abandono prematuro del tratamiento). Por lo anterior, la principal estrategia debe ser la prevención desde el primer ciclo de quimioterapia.⁶

Los fármacos antieméticos más efectivos incluyen los antagonistas de receptores 5-HT₃ (ondansetrón, granisetrón, dolasetrón) y de receptores D₂ (metoclopramida). Los corticoides tienen un elevado índice terapéutico y son eficaces en el vómito agudo. Además, sus efectos se potencian cuando se combinan antagonistas del receptor 5-HT₃ o del receptor de la dopamina.⁷

El grupo italiano para la investigación antiemética evaluó las diferencias entre la farmacodinamia y la farmacocinética de dos antagonistas de los receptores de serotonina combinados con dexametasona para la prevención de emesis postquimioterapia con cisplatino en 966 pacientes. Un grupo recibió 8 mg de ondansetrón (n = 483) vs. 3 mg de granisetrón (n = 483). Ambos grupos fueron complementados con 20 mg de dexametasona.

Se obtuvo una protección completa contra náuseas/vómito en 79.3%/72.0% de los pacientes que recibieron ondansetrón y en 79.9%/71.8% de los que recibieron granisetrón. Los efectos adversos fueron leves y sin diferencia significativa entre los grupos.

Los autores concluyen que puede utilizarse cualquiera de los regímenes evaluados.⁸

Recientemente Kubota y cols. compararon en un estudio fase 3 el efecto preventivo antiemético de palonosetrón a dosis de 0.75 mg frente a granisetrón a dosis de 40 microgramos/kg, ambos combinados con dexametasona, 16 mg intravenosos al día 1, seguido de 8 mg intravenosos adicionales en pacientes que recibieron cisplatino o 4 mg vía oral si recibieron otro tipo de quimioterapia a los días 2 y 3 del estudio.

Un total de 1,114 pacientes evaluados recibieron quimioterapia con riesgo emetogénico alto. La proporción de pacientes sin náuseas se evaluó en fase temprana (0-24 hr) y fase tardía (24-120 hr). La severidad de las náuseas se categorizó usando la escala de Likert de 4 puntos (0 = sin náuseas a 3 = náuseas severas).

La proporción de pacientes sin náuseas fue significativamente mayor en el grupo con palonosetrón en fase tardía (37.8% vs. 27.2%; $p = 0.002$) y al término del estudio (31.9% vs. 25.0%; $p = 0.0117$).

Los autores concluyen que la combinación de palonosetrón/dexametasona es superior a granisetron/dexametasona para reducir las náuseas/vómito postquimioterapia.⁹

Loannidis evaluó la contribución de la dexametasona para el control de las náuseas/vómito inducidos por quimioterapia en un metaanálisis. De 1,200 referencias bibliográficas, 32 estudios que incluyen un total de 5,613 pacientes fueron incluidos.

Los resultados muestran que la dexametasona es superior al placebo al dejar de dar tratamiento alguno para la emesis aguda (OR 2.22; IC de 95% -1.89 a 2.60-) y para protección completa de emesis tardía (OR 2.0; IC 95% -1.63 a 2.56-). Los resultados fueron similares para protección completa de náuseas.

El autor concluye que la dexametasona es efectiva para reducir la posibilidad e intensidad de náuseas y emesis.¹⁰

Conclusión

Claramente, en todos los estudios la dexametasona es efectiva para proteger tanto de la emesis en fase aguda y retrasada como cuando se compara con placebo, además de la oportunidad de hacer sinergia cuando se combina con otros fármacos para este fin.

Referencias bibliográficas

1. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of Chemotherapy-Induced Emesis. *N Engl J Med* 1993; 329:1790-1796
2. Chandrakantan A, Glass PSA. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting and pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107:i27-i40.
3. León- Álvarez E. Neurofisiología de la náusea y vómito. *Rev Mex Anest* 2013; 36 (2): S361-S362.
4. Kimmick GG, Fleming R, Muss HB, Balducci L. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs Aging*. 1997 Jan; 10(1):34-49.
5. Diaz-Rubio E, Martín M, (eds). *Antiemetic therapy; Current status and future prospects*. Creaciones Elba SA, Madrid, 1992; 57-68.
6. Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia. *Anales Sis San Navarra*. 2004, vol.27, suppl.3, pp.117-123. ISSN 1137-6627.
7. Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute Chemotherapy-Induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000; 18: 163-173.
8. Ondansetron versus granisetron both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research. *Ann Oncol*. 1995 Oct; 6(8):805-10.
9. Kubota K, Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, Inoue K, Kitagawa C, Ogura T. Control of nausea with palonosetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in patients receiving cisplatin- or anthracycline plus cyclophosphamide-based regimens. *Support Care Cancer*. 2016 Sep; 24(9):4025-33. Doi: 10.1007/s00520-016-3203-5. Epub 2016 Apr 29.
10. Loannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of Chemotherapy-Induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 1; 18(19):3409-22.

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

11. Esteroides en neumonía severa por SARS-CoV-2

Dr. Alfredo Cabrera Rayo, Dra. Eva Fernanda Rodríguez González

La Organización Mundial de la Salud reportó que desde diciembre de 2019 hasta el primero de julio de 2020 se notificaron más de 10.3 millones de casos y más de 506,000 muertes por Covid-19, sin que hasta el momento exista un tratamiento específico que muestre claramente mejoría en la evolución de la enfermedad, por lo que el estudio de estrategias y reporte de resultados positivos son urgentemente necesarios.

El uso de esteroides sistémicos como parte del tratamiento de la descarga de citocinas que causan hiperinflamación y muerte asociada a Covid-19 podrían tener valor en el desenlace de estos pacientes.

Los autores del presente artículo hemos leído con interés buena parte de la evidencia actual relacionada con esteroides y disminución de citocinas, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad, además de evaluar los potenciales efectos adversos.

Corticoesteroides como terapia adyuvante

El valor de los corticoesteroides en infecciones virales respiratorias agudas y severas ha sido ampliamente debatido.

Stockman y colaboradores realizaron una revisión sistemática de los tratamientos utilizados durante la epidemia del año 2003 por SARS-CoV en pacientes que desarrollaron Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SIRA) severo. Las evaluaciones de estudios *in vitro*, ribavirina, lopinavir e interferón tipo I, mostraron inhibición del SARS-CoV en tejidos cultivados, mientras que los protocolos en pacientes reportaron que 26 estudios con ribavirina, 2 con lopinavir/ritonavir, 3 con interferón tipo I y 7 con plasma convaleciente fueron clasificados como no concluyentes. Además de 29 estudios con esteroides, 25 fueron no concluyentes y cuatro mostraron posibilidad de daño.¹

Zhikang Ye MPharm y cols. condujeron una revisión sistemática examinando el impacto de corticoesteroides en pacientes con enfermedad respiratoria aguda severa por Covid-19. De acuerdo con un estudio de cohorte en pacientes con Covid-19 y a 7 estudios aleatorizados en pacientes No-Covid-19, los corticoesteroides podrían reducir la mortalidad [OR] 0.72, 95% de intervalo de confianza [CI] 0.55 a 0.93. Si bien esta conclusión se evalúa como baja calidad, la evidencia apoya el uso de esteroides.²

Wu y colaboradores también describieron las características clínicas asociadas con el desarrollo de SIRA y muerte en 201 pacientes con diagnóstico de neumonía por Covid-19. Los resultados mostraron los siguientes factores de riesgo: edad ≥ 65 años, comorbilidades (diabetes y/o hipertensión), fiebre ≥ 39 °C, neutrofilia, disfunción orgánica y coagulopatía (elevación de lactato, proteína C reactiva, ferritina, Dímero D). En relación con el tratamiento 82.1% requirieron oxigenoterapia, 97.5% recibieron antibióticos, 84.6% Oseltamivir, 14.9% Lopinavir/Ritonavir y 30% recibieron esteroides.

Los pacientes tratados con esteroides fueron clasificados con un mayor índice de gravedad de neumonía, comparado con aquellos sin esteroide incluido en su manejo. Sin embargo, en el grupo

que recibió esteroides sistémicos se registró una letalidad de 46% comparada con 61.8% del grupo que no recibió esteroides. En este último aspecto los autores concluyen que la administración de corticoesteroides parece reducir el riesgo de muerte en pacientes con SIRA (HR, 0.38; 95% CI, 0.20-0.72; P = .003).³

Papel de la dexametasona

Recientemente el Dr. Holby y colaboradores publicaron los resultados preliminares del estudio RECOVERY, un estudio aleatorizado que evalúa y compara múltiples tratamientos para pacientes hospitalizados por Covid-19.

Los pacientes fueron elegibles si tenían sospecha o confirmación de infección por SARS-Cov-2 y sin que a opinión del médico tratante, su ingreso al estudio pudiera comprometer su vida. La distribución aleatorizada de los pacientes fue 2:1 considerando sólo tratamiento estándar contra tratamiento estándar más 6 mgs de dexametasona cada 24 hrs (oral o intravenosa) durante 10 días o menos ante el egreso hospitalario o bien se agregaron a alguno de los otros brazos de estudio.

La variable principal en estudio fue mortalidad a 28 días, mientras que los secundarios fueron tiempo de egreso del hospital, necesidad y tiempo de ventilación mecánica invasiva entre aquellos que no tenían este apoyo al momento de ser aleatorizados, causa específica de muerte, requerimiento de reemplazo renal con hemodiálisis o hemofiltración y presencia de arritmias.

De los 11,320 pacientes ingresados al estudio, 9,355 fueron aleatorizados al brazo de dexametasona o tratamiento estándar. 2104 recibieron dexametasona y el resto sólo tratamiento habitual.

La edad promedio de los participantes fue de 66.1 años y 36% eran mujeres. Las comorbilidades más importantes inclu-

yeron diabetes (24%), enfermedad cardíaca (27%) y enfermedad pulmonar crónica (21%).

Los resultados muestran que la administración de 6 mgs de dexametasona cada 24 horas durante 10 días redujo la tasa de mortalidad a 28 días en 17% (0.83 [0.74 to 0.92]; $P=0.0007$) con una tendencia altamente significativa que muestra el mayor beneficio en pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva (prueba de tendencia $p<0.001$), a diferencia de no haber encontrado evidencia de beneficio en pacientes que no requirieron oxígeno.

En relación a las variables secundarias, la administración de dexametasona se asoció a menor duración de hospitalización (12 días vs 13 días en promedio) y a mayor posibilidad de egreso en los primeros 28 días (OR 1.11 [95% CI 1.04 a 1.19]; $p=0.002$). Este efecto fue observado más frecuentemente en los pacientes con ventilación mecánica ($p=0.002$).⁴

Conclusiones

El desarrollo de complicaciones se relaciona estrechamente con la descarga de citocinas proinflamatorias.

El estudio RECOVERY demostró que la administración de 6 mgs de dexametasona cada 24 horas durante 10 días redujo la posibilidad de muerte en los primeros 28 días, sobre todo en pacientes que recibieron tratamiento con oxígeno suplementario y más en aquellos con ventilación mecánica.

No se observó beneficio en los pacientes sin necesidad de oxígeno suplementario.

Bibliografía

1. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P (2006) SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLOS Medicine* 3(9): e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
2. Zhikang Ye MPharm, Ying Wang MPharm, Luis Enrique Colunga-Lozano MD MSc, Manya Prasad MD MBBS, Wimonchat Tangamornsuksan PharmD PhD, Bram Rochweg MD MSc, Liang Yao MSc, Shahrzad Motaghi MSc, Rachel J. Couban MA MIST, Maryam Ghadimi PharmD BCPS, Malgorzata M. Bala MD PhD, Huda Gooma MSc, Fang Fang MD, Yingqi Xiao MN, Gordon H. Guyatt MD MSc. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020. doi: 10.1503/cmaj.200645; early-released May 14, 2020
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
4. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. 22 Jun 2020 (preprint). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>.

DEXAMETASONA: VIGENCIA Y PERMANENCIA

12. La dexametasona inyectable de Chinoin es un producto farmacéutico sometido a un estricto control de calidad en su fabricación

La calidad es una aspiración y una realidad cuando se convierte en cultura de calidad.

Si revisamos la literatura que se ha escrito sobre el concepto calidad, encontraremos un enorme mundo de opiniones, de postulados y ensayos sobre el tema, lo cual significa que el ser humano se afana siempre por entender este concepto que abarca múltiples acepciones, para aplicarlo según el área y siendo siempre la meta fundamental.

Resulta pues interesante, y diríamos muy importante, abordar con una extensión razonable este tema que en el campo de la salud adquiere un significado vital.

Si partimos de la elemental idea de la calidad como proceso para que algo se haga bien, sin errores y con resultados óptimos, algunos quedarían satisfechos, mas es tanto lo que se ha pensado y escrito sobre el tema, que valdría mucho hacer un ejercicio que aporte consideraciones a tomar en cuenta, asomarnos un poco a los conocimientos y reflexiones, para percibir el valor de describir más adelante los precisos y detallados procesos que se siguen para fabricar la dexametasona que Chinoin ofrece a los médicos, para su empleo en las diversas indicaciones que se han abordado en este libro.

Entrando en el tema, hay quien afirma que la calidad es hacer lo correcto, en el momento correcto, de la forma correcta y con las personas adecuadas. La afirmación es acertada, y centrada en no cometer ningún error en todos esos elementos y, claro, aquí faltaría el corolario: consiguiendo así los mejores resultados.

Desde otro ángulo, cuando un proyecto se va a realizar se espera precisamente un resultado, y si en su realización no hay ninguna falla, se determina que es de calidad, ya que fallar es no cumplir con lo esperado.

Otro análisis, procedente de Roger G. Schoede, señala que la calidad es cero defectos, mejora continua y enfoque en el cliente, o en el usuario del producto que se elabore. Esta idea no se concreta al momento presente, interesantemente, como se aprecia en la expresión *mejora continua*, sino que aborda también el rumbo, hacia un futuro de superación progresiva.

Como se aprecia, se van engarzando ideas de alto valor para percibir un cúmulo de expresiones que producen motivación para abundar más sobre la calidad, y tener así puntos de análisis sobre el hacer y el quehacer en cualquier actividad que desempeñemos, incluyendo todas las acciones que integran el fundamental mundo de la salud.

Ahora bien, revisar y revisar y leer lo referente al tema sobre calidad, nos lleva a plantearnos la pregunta ¿qué significa en concreto calidad? Responder a ella nos orientaría a una definición única del concepto, y esto –encasillarla en una definición– no existe. Debido a que se piensa en la calidad en función directa a su aplicación en los distintos quehaceres que desarrolla el humano, observamos, sí, que hay elementos comunes, pero también rasgos específicos.

Por este motivo, la calidad se puede referir a un producto determinado, y entonces se entraría a definir la calidad del mismo por sus diferencias, tanto cuantitativas como cualitativas, relacio-

nadas con un atributo o un beneficio requerido. En este sentido, correspondería al usuario definir si la calidad del producto se ajusta y satisface sus expectativas y anhelos. Basándose en ideas como estas, surgió el concepto de *excelencia*, y se creó el llamado *sello de calidad* o *marca de calidad*.

En un intento por obtener consideraciones que puedan servir para practicar y apreciar la calidad, después del recorrido que se ha hecho, podríamos decir que, en primer lugar, para crear calidad se necesita seguir normas, técnicas o pautas diseñadas para la obtención de buenos resultados, y tener un constante criterio de superación de las mismas.

Otra consideración es que todo lo que se haga bien nos ubica en el entendimiento que nos lleva a aceptar que la calidad, en un sentido filosófico y amplio, debe tener como fin último, desde nuestro punto de vista, que todo lo que se conjunte y realice correctamente es para obtener calidad de vida, y esto incluye en lugar prioritario: proteger la vida.

Por lo anterior, cabe muy bien tomar en cuenta una de las máximas sobre la calidad, que nos legó el gran maestro y experto sobre el tema, Kaoru Ishikawua: “La calidad empieza con la educación y termina con la educación.”

Llegamos, entonces, a la calidad en la salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica: “La calidad de la asistencia sanitaria es asegurar que cada paciente reciba el conjunto de servicios diagnósticos y terapéuticos más adecuados para conseguir una atención sanitaria óptima, teniendo en cuenta todos los factores y conocimientos del paciente y del servicio médico, y lograr el mejor resultado con el mínimo riesgo de efectos iatrogénicos y la máxima satisfacción del paciente con el proceso.”

En esta definición se integra lo científico, lo técnico y lo profesional. En consecuencia, diríamos que dentro de las decisiones

que asuma el profesional de la salud, para apegarse a los postulados de la OMS, implica conocer a fondo sus herramientas terapéuticas para tener seguridad, confianza y sentido de protección de sus pacientes.

La confianza es decidir por algo que no falle y que no dañe, y esto en el trabajo de la salud es fundamental. Por eso aquí nos adentramos en la confianza que se debe tener en un fármaco que se prescriba.

Esa confianza en un producto comienza por recordar que el control de calidad en el proceso de fabricación, de acuerdo con ideas muy conocidas, es el conjunto de herramientas y mecanismos que implican inspección, control y garantía que abarque eficiencia y seguridad en todos los procesos.

Cierto, y en concordancia con lo anterior, Chinoin se ha esmerado en el transcurso del tiempo en ofrecer productos con un alto rango de confianza, fabricados hoy en día en su planta ubicada en Aguascalientes (Ags. México), dotada de todos los adelantos técnicos y de los mejores recursos humanos que existen en el país.

En este lugar se fabrica la dexametasona que Chinoin ofrece a ustedes, estimados médicos, para confirmar la confianza en un producto sometido a un proceso de fabricación único y avanzado. En esta planta y en todo Chinoin prevalece la filosofía de conducirse siempre con una auténtica *cultura de calidad*.

De ese modo es que sus instalaciones han recibido certificaciones que reconocen la calidad de sus productos, pero también las buenas prácticas de fabricación y la excelencia en todos los procesos.

Siendo congruentes con lo que se ha dicho, les presentamos la descripción profesional y técnica del proceso, único, de fabricación de la dexametasona de Chinoin. Confirmará usted después de leer esta descripción, la calidad que genera completa confianza

en la dexametasona, y se considerará el plus que se describe en esta parte final.

Descripción técnica del proceso de fabricación

La dexametasona, solución inyectable, de Chinoin, es una sustancia que cumple con la monografía de la Farmacopea Estados Unidos Mexicanos (FEUM), así como con la farmacopea internacional como *United States Pharmacopeia* (USP). Asimismo, este producto está manufacturado en la planta de fabricación de Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V. (Chinoin), en el estado de Aguascalientes (Ags. México), con la más alta tecnología y con las Buenas Prácticas de Fabricación, lo que nos confiere un medicamento con eficacia y seguridad.

La fabricación se realiza con un sistema cerrado (reactor, sistema de filtración aséptica y tanques de recepción aséptica); este sistema se opera por medio del *software* Vakumix, (Alemania), permitiendo que las operaciones sean automatizadas, evitando operaciones manuales y minimizando el riesgo operativo. Asimismo este sistema de fabricación-filtración aséptica-recepción, cuenta con un sistema de limpieza CIP/SIP (Cleaning In Place–Sterilization In Place), que implica una Limpieza *in situ* y Esterilización *in situ*.

Con este sistema cerrado y su proceso de limpieza y esterilización *in situ*, que son gestionados con un sistema computacional validado, garantizamos así que los lotes fabricados cumplan con las especificaciones de las farmacopeas nacional e internacional.

Nuestra formulación de corticosteroides, solución inyectable, es esterilizada bajo proceso asépticos (filtración aséptica de 0.22 micras), y no es viable la esterilización terminal por calor húmedo debido a que la dexametasona sodio fosfato es termolábil. Así, se garantiza que nuestro producto por el proceso

de esterilización aséptica por filtración sea un proceso que no confiere un estrés a la fórmula y se pueda alcanzar un tiempo de vida mayor a 36 meses.

El proceso de envasado/cierre se realiza bajo un ambiente aséptico, controlado con un monitoreo continuo de presión diferencial y medición de partículas no viables durante todo el proceso, gestionando la calidad del producto cerrado bajo controles en proceso continuos como la inspección de particulado al 100% en línea (inspeccionadora Seidenader) e inspección de micro fisuras o hermeticidad al 100% en línea (inspeccionadora Nikka).

Se puede concluir que, en base a su formulación y el proceso de fabricación con alta tecnología, la dexametasona solución inyectable es un producto que cumple con las monografías en las farmacopeas nacional e internacional, asegurando que el medicamento cubre completamente los estándares de calidad, eficacia y seguridad.

Ahora bien, el punto clave es el excipiente que en Chinoin encontramos, y que ayuda tanto a la parte química como a la parte farmacológica; ese excipiente es muy sencillo, se trata de la creatinina. De ella observamos que protege el grupo funcional fosfato para que no haya un ataque nucleofílico, evitando que el producto pudiera descomponerse de alguna manera, o desarrollarse en otros compuestos. Pero, a la vez, observamos que la creatinina incrementaba la velocidad de absorción de la dexametasona, y por tanto se entiende que su acción terapéutica será más rápida. Estos atributos los obtuvo cuando se reformuló.

Adicionalmente, cuando se cambió la producción a la nueva planta de Aguascalientes, en esa transferencia cambió también la modalidad de fabricación a un sistema cerrado continuo, y no por lotes, lo que permite que, una vez que agregamos las materias primas, es muy difícil que las manos humanas toquen el medicamento. Es un sistema de sub-reactor, donde por medio de tuberías y filtración

aséptica, ya no esterilización sino subfiltración aséptica, llegamos hasta la llenadora, donde la sustancia llega a su envase primario, que es una ampollita color ámbar. Adicionalmente estamos haciendo pruebas para que pueda resistir en envase de color transparente también, lo que servirá para fabricar la jeringa prellenada, que es un producto listo para su administración.

La dexametasona, solución inyectable de Chinoin, se fabrica en un sistema cerrado, lo que permite una alta probabilidad de éxito, pues la contaminación microbiológica, que es el principal enemigo de los estériles, es muy baja. Todo el proceso, desde la fabricación hasta el envasado, es un mismo sistema en tubería de acero inoxidable, esterilizado con calor húmedo a 121 grados, lo que evita el proceso de *esterilización terminal* y permite asegurar su estabilidad, obteniendo un producto más noble. Con esto logramos obtener 4 años de caducidad con el producto de farmacia, y 3 años con el de Newken.

Concluyendo, precisamos que la dexametasona de Chinoin, dentro de su fórmula, utiliza un conservador que es un bisulfito y tiene reguladores de PH, y la principal protección que es la creatinina para estructura elemental de la dexametasona sodio fosfato. Reiteramos que con ello se protege el grupo funcional fosfato, no haya ataque nucleofílico, y no se pueda descomponer o desarrollarse en otros compuestos. De esta forma Chinoin ha demostrado su compromiso de ofrecer a la comunidad médica un producto que supera los más exigentes estándares de calidad, manteniendo la característica de un precio justo como parte de su objetivo, hecho que ha sido comprobado en un sinnúmero de ocasiones gracias a la confianza que han depositado médicos de diferentes especialidades en la experiencia acumulada de la dexametasona de Chinoin.

Chinoin, Productos Farmacéuticos.

La presente edición digital se terminó
en el mes de julio de 2020.



CHINOIN®
Experiencia que da vida