

MONOGRAFIAS

CORTICOTERAPIA TOPICA. USOS Y ABUSOS

Escobar Restrepo, Carlos E.

RESUMEN

Los corticoesteroides tópicos son drogas muy potentes, con acentuados efectos clínicos positivos y negativos, cuyo conocimiento es necesario tener muy claro para una adecuada prescripción. Se hace un resumen histórico-farmacológico de estas medicaciones y se bosqueja una guía de uso de las diferentes drogas de este tipo disponibles en Colombia.

INTRODUCCION

La medicación glucocorticoesteroidea tópica ha sido uno de los mayores avances de la dermatofarmacología en el siglo XX. Cualquier médico de hoy, armado con unos pocos gramos de crema, hace más por el paciente afecto de ciertas dermatosis de lo que hubiera podido lograr el más connotado dermatólogo de la época pre-esteroidea. La relación eficacia/toxicidad es tan favorable, que la mayor parte de los "galenos" actuales no se preocupan por el estudio de la farmacología del esteroide tópico. Sin embargo, su óptimo empleo requiere de tal conocimiento, para minimizar los riesgos existentes, que pueden ser de importancia, y lograr un adecuado uso, evitando el abuso.

La imagen que a veces proyecta la dermatología en general, es una, en la que todo se soluciona con corticoesteroides, creándose un facilismo erróneo. Esto lo da la combinación de una gran frecuencia clínica de ciertas dermatosis, conjuntamente con el hecho cierto de que los corticoides conforman casi la mitad de las prescripciones realizadas por los dermatólogos¹.

Carlos E. Escobar R. MD, Dermatólogo
Profesor Adjunto Sección de Dermatología Facultad de Salud
Universidad del Valle
Cali, Valle del Cauca Colombia

En la realidad, los especialistas conscientes procuran utilizar estos fármacos de una manera prudente, para beneficio del enfermo, ya que su empleo incorrecto puede ocasionar serios efectos colaterales, tanto locales como sistémicos.

En las líneas siguientes se pretende dar una guía al médico práctico, para que aplique los conocimientos acumulados por muchos investigadores, a lo largo de las 4 décadas de existencia de estos fármacos, de los cuales hay una enorme variedad. De la misma manera en que el médico debe seleccionar un apropiado antibiótico, o un hipotensor, también necesita ser discriminativo al optar por un corticoide de acción local. El corticoide tópico ideal debiera ser lo suficientemente poderoso como para controlar el estado patológico cutáneo, pero estar relativamente libre de efectos colaterales.

HISTORIA

En el año de 1849, Thomas Addison identificó la atrofia de la glándula suprarrenal como la causante de la enfermedad que lleva su nombre. Pero sólo en 1924 Crowe y Wislocki determinaron la deficiencia de la hormona corticosuprarrenal, la cortisona, de la cual, en 1936 se logró un extracto cristalino purificado, por parte del fisiólogo y químico² Edward C. Kendall, el llamado compuesto E. El proceso de aislamiento del principio activo condujo a la preparación de la cortisona en 1940 por Kendall y Tadeus Reichstein, quien determinó su estructura molecular. La aplicación clínica por primera vez la realizó Philip S. Hench, al administrarla en afectos de artritis reumatoidea, en 1949². Los tres últimos investigadores obtuvieron en 1950 el premio Nobel por sus trabajos en este campo. El año de 1951 vio la síntesis de la hidrocortisona en forma relativamente económica y en masa, a partir de la diosgenina, substancia presente en el barbasco. Estos procesos fueron llevados a cabo por químicos de los laboratorios Syntex, quienes elaboraron grandes cantidades de progesterona a partir de las cuales, los laboratorios Upjohn, mediante otro proceso microbiológico, hicieron los primeros cientos de kilogramos de cortisona³.

En 1951 se empleó por primera vez en forma exitosa la hidrocortisona tópica, por parte de Marion B Sulzberger y VH Witten⁴, y desde entonces, una progresivamente creciente avalancha de modificaciones químicas de la molécula inicial está a disposición de los médicos.

QUIMICA

No es este el lugar para hacer muchas descripciones de la química y síntesis de la molécula esteroidea; bástenos saber que consiste en un núcleo básico de ciclopentanofenantreno, de 17 carbonos. La hidrocortisona es el prototipo del corticoesteroide tópico y posee 21 carbonos; la introducción o sustitución de alguno de sus carbonos con grupos -OH, -CH₃, = O, -F, -Cl, etc, modifica la potencia antiinflamatoria, aumenta o disminuye los efectos mineralocorticoides o se altera la lipofiliidad de la molécula, si se cambian los radicales por acetonidos o por ésteres (acetatos, propionatos, butiratos o valeratos)^{4,5} (Ver Fig. No. 1).

FARMACOLOGIA

Las acciones de los corticoesteroides son variadas y aún incompletamente comprendidas. Una de las principales consecuencias de su aplicación tópica es una marcadísima vasoconstricción, que se ha constituido en uno de los medios más empleados para evaluar la potencia clínica de una determinada molécula. Los que poseen mayor poder vasoconstrictor tienen actividad clínica, pero lo contrario no siempre es cierto y existen numerosas pruebas para el ensayo de los corticoides tópicos^{5,6} (Ver Tabla No. 1).

La acción vasoconstrictora probablemente resulta del bloqueo de la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y de la inducción de un aumento de la sensibilidad de la musculatura lisa a las aminas vasopresoras⁴.

El efecto principal de los glucocorticoides es la inhibición del metabolismo celular cutáneo, lo que incluye una disminución en la capacidad de síntesis de macromoléculas por los fibroblastos (proteínas y colágeno) así como de otras células⁴ y la producción de una acción antiinflamatoria, a la que se llega mediante variados cambios que incluyen una disminución de la liberación de las enzimas lisosómicas (??) y una merma de la agregación neutrofílica y monocítica⁷, al disminuir la respuesta ante los quimiotáxicos.

A todo lo anterior, se une la disminución del edema, pues se revierten la dilatación y permeabilidad vasculares y disminuye la adhesividad de los hematocitos al endotelio capilar⁸.

Para que sucedan todos los cambios descritos es necesario que la molécula esteroidea penetre en la célula, lo cual sucede por difusión, proceso de carácter esencialmente pasivo aunque se presume la posibilidad de una "cooperación celu-

lar" en el transporte. Casi todas las células nucleadas poseen **receptores intracelulares** para los glucocorticoides y todos estos receptores tienen la misma especificidad. Los glucocorticoides, como cualquier otra hormona esteroidea, ejercen su acción mediante su unión con tales receptores.

El contacto esteroide-receptor debe ser prolongado y lleva a cambios de la conformación alostérica de las moléculas, un requisito para que la fuerte unión del esteroide (en sus grupos cetónicos) con el receptor, conduzca a la activación de un **gen** apropiado, lo cual lleva a la acción molecular que todavía es incompletamente conocida; pero recientemente se han encontrado dos proteínas inducidas por los corticoides, llamadas la **lipocortina** y la **vasocortina**. Esta última inhibe la formación del edema⁹ y la primera frena a la enzima fosfolipasa A₂, que es la encargada de liberar al ácido araquidónico, a partir de los fosfolípidos unidos a la membrana celular¹⁰. Como este ácido es el material desde el cual se precipita la "cascada del ácido araquidónico", que conduce a la generación de los mediadores de la inflamación, (prostaglandinas, prostaciclina y leucotrienos) se puede proponer que los corticoides ejercen algunos de sus efectos por esta vía⁵. (Ver Fig. No. 2).

FARMACOCINETICA

Los efectos clínicos de los corticoides tópicos se ven modificados por diversos factores que deben tomarse en cuenta a saber: Dosis, concentración, tipo químico, penetración percutánea.

Dosis: Aunque suele ser pasado por alto, en general hay una relación dosis-respuesta, aumentando la eficacia con el incremento de la dosis, pues esto puede elevar la cantidad de droga disponible. Pero el efecto no es de tipo lineal estricto y no tenerlo en cuenta conduce a un desperdicio del medicamento. Se ha demostrado por ejemplo, que un incremento de 10 veces en la concentración de la hidrocortisona, ocasiona sólo un aumento de 4 veces en su absorción¹¹.

Con los corticoesteroides potentes suele ser igualmente efectivo realizar 1 sola aplicación, que 3-4, lo cual en términos de costo (y los corticoides tópicos no son medicamentos baratos) tiene gran importancia¹².

Además, existe en la capa córnea la capacidad de formación de un "**depósito o reservorio**" de glucocorticoides, cuando estos se emplean tópicamente¹³, efecto que dura por varios días después de la aplicación y permite la persistente absorción de la droga hasta ciertos niveles.

De otra parte, aparece el fenómeno de la **taquifilaxia**, por el cual surge una rápida disminución de la respuesta farmacológica, con la repetida aplicación del fármaco, fenómeno que sucede dentro de la primera semana de uso y es más precoz cuanto más potente sea el esteroide empleado. La eficacia se recupera en una semana, luego de suspender su uso. Para al-

gunos corticoides, el empleo con intervalos de 72 horas evita la aparición de la taquifilaxia¹⁴⁻¹⁵.

Concentración: Cuando se clasifican los esteroides de acuerdo con su potencia, una molécula determinada puede aparecer en más de un grupo, debido a diferencias en su concentración. Cuando esta es mayor, aumenta la eficacia clínica. Pero por encima de ciertos niveles y en determinados vehículos, no ocurre ya un mejor efecto clínico, pero sí un incremento en los efectos colaterales indeseables¹⁶.

Las preparaciones comerciales suelen ser las adecuadas en sus concentraciones, para la mayor parte de los enfermos. La práctica de diluir el esteroide en bases inactivas, para su uso en ciertos grupos de pacientes (niños, dermatosis que abarcan amplias áreas de la piel) es frecuente, pero no debería hacerse, puesto que existe la posibilidad de contaminación microbiana; se reduce la estabilidad de la preparación y esta puede tener una vida media menor de almacenamiento; la reducción de la potencia es impredecible y finalmente, el diluyente puede tener efectos dañinos sobre el esteroide¹⁷.

Tipo químico: Las características moleculares influyen sobre la acción corticoides. La cortisona no tiene acción tópica. La hidrocortisona sí, y es la más ampliamente utilizada. La actividad biológica de la hidrocortisona ha sido alterada mediante manipulaciones químicas diversas: la introducción de un doble enlace entre sus carbonos 1 y 2 condujo a la prednisona y la prednisolona con un aumento en su potencia pero son similares y sin ventaja sobre la hidrocortisona, para su uso tópico. La introducción de derivados halogenados en el carbono 9 llevó a un gran aumento de la actividad glucocorticoide, pero también de los efectos mineralocorticoides, efecto que se contrabalanceó mediante la utilización, en el carbono 16, de un α -metilo (dexametasona) un α -hidroxilo (triamcinolona), o un β -metilo (betametasona). La actividad antiinflamatoria se incrementa notablemente con el agregado de un grupo acetónido en los carbonos 16 ó 17, el retiro de los hidroxilos en los carbonos 17 ó 21, o la esterificación de los grupos hidroxilo. La alta potencia se logra tanto con las esterificaciones como con la fluorización de la molécula. Pero también la eficacia antiinflamatoria tópica crece, al incrementarse la lipofilia de la molécula y ello se logra con la agregación de largas cadenas laterales de carbonos o al enmascarar o eliminar grupos hidroxilos en la molécula⁴ (Ver Fig. No. 1).

Penetración percutánea: Para lograr sus efectos el corticoide debe atravesar la barrera cutánea, vale decir, la capa córnea, aunque la eliminación de ésta *in vivo*, sólo aumenta ligeramente la entrada de la molécula¹⁸. El cruce de los esteroides por la piel es principalmente trans-epidérmico, con la posible contribución de un paso a través de los folículos pilosebáceos o de las glándulas sudoríparas (?). En la piel normal tal penetración es mínima, al punto de que sólo el 1% de la hidrocortisona aplicada tópicamente llega a la dermis¹⁷. Otros corticoides penetran en una proporción igual o menor. Así, podemos ver como el 99% de la medicación usada, en realidad se desperdicia.

La permeabilidad al esteroide depende de muchos factores relacionados con la molécula, específicamente con: 1) El llamado **coeficiente de partición** del esteroide entre el estrato córneo y su vehículo y con: 2) La **constante de difusión** de la medicación en el estrato córneo. Esta última se refiere a la movilidad del esteroide en dicha localización y se ve modificada por la viscosidad y la polaridad de la molécula.

La constante de difusión disminuye, cuanto más polar sea la molécula y por ello, cuando el esteroide tiene pocos grupos hidroxilo (-OH) penetra más fácilmente.

La disminución del coeficiente de partición muestra un incremento de la solubilidad en los lípidos y esto da un crecimiento de la absorción en la capa córnea⁴.

Otros factores que modifican la penetración percutánea incluyen:

1. **Area anatómica**, siendo mayor en los lugares con epidermis y estrato córneo delgados así como con mayor cantidad de folículos pilosos¹⁶ (Ver Fig. No. 3).
2. **Edad**. Los niños menores de 18 meses muestran elevaciones significativamente mayores de cortisol sérico, luego de la aplicación de hidrocortisona, comparados con niños mayores¹⁹. También los ancianos revelan un aumento de la absorción, comparados con los adultos entre 18-24 años. Y existen variaciones individuales con incrementos que pueden ser hasta de 10 veces⁴.
3. **Presencia de enfermedad cutánea**. La pérdida de la integridad de la capa córnea en casos de dermatitis severa, aumenta la penetración del glucocorticoide¹⁹.
4. **Hidratación de la piel**. La mayor humedad cutánea lleva a una penetración mayor del esteroide. Esto se logra con la colocación de apósitos oclusivos de polietileno o celofán y conduce a un aumento de 10 veces en la cantidad de esteroide que entra¹². Tal fenómeno sucede en función directa con el tiempo de oclusión, pero el aumento de este origina la aparición de efectos colaterales molestos, (calor, incomodidad, dificultades en la aplicación), o patológicos. En general no debe llevarse más allá de 12 horas al día, lo que aún puede ser excesivo. La mayor parte de los enfermos sólo requieren unas 6 horas. En los niños pequeños no es aconsejable este método por la precocidad en la aparición de efectos secundarios: miliaria, infecciones bacterianas o micóticas, atrofia cutánea o hipercortisismo sistémico.

Algunas zonas son particularmente sensibles al respecto y no se ocluirán: rostro, axilas, área inguino genital.

5. **Otros factores**. Se pueden incluir: extensión superficial a la cual se aplica la droga; presencia de atrofia por el uso prolongado de esteroides, (aumento de la penetración) y el uso de múltiples o únicas dosis. La saturación sucede

más probablemente luego de la aplicación única, que después de tres dosis divididas¹².

Los receptores cutáneos para los esteroides presumiblemente se saturan luego de una hora de aplicación y el efecto vasoconstrictor ya no es mayor aunque se prolongue el tiempo de aplicación.

Probablemente cuando se coloca un esteroide potente como el clobetasol y se retira por lavado luego de una hora, la respuesta clínica de la enfermedad sea igual a si se deja por más tiempo, pero se lograrían menores efectos secundarios sistémicos²⁰.

USO CLINICO DE LOS CORTICOESTEROIDES

De las anteriores consideraciones, se desprende que la acción de los corticosteroides tópicos sucede mediante una diversidad de mecanismos y se modula por numerosos factores. Ellos afectan tanto a la epidermis como a la dermis, pero su mayor efecto clínico lo podemos relacionar con su actividad dérmica, de manera especial con sus propiedades vasoconstrictoras, las acciones antiproliferativas y las características antiinflamatorias.

Podemos hacer una ilustración sobre cómo una u otra de las capacidades farmacológicas de los esteroides actúan en diferentes enfermedades mirando la tabla No. 2. Es muy probable que todas contribuyan en cada ejemplo, pero siempre predomina alguna.

En la quemadura solar, hay un severo eritema por vasodilatación y los glucocorticoides vasoconstrictores son eficaces en su manejo. La actividad antiprostaglandínica también ejerce un efecto anti-inflamatorio. En esta situación no hay mayor importancia de la capacidad antiproliferativa. En los eczemas, caracterizados por la presencia de infiltrados linfocíticos, la acción es predominantemente lograda por el poder antiinflamatorio, con cierto grado de acción vasoconstrictora.

En la psoriasis, enfermedad en la que predomina un incremento de la proliferación celular epidérmica, el efecto antiproliferativo del esteroide tópico es primordial. Pero también las acciones vasoconstrictora y antiinflamatoria juegan un papel importante.

Debemos entonces correlacionar los esteroides con las dermatosis, seleccionando aquellos lo suficientemente potentes como para eliminar la enfermedad, pero no más fuertes de lo indispensable, para reducir los riesgos de aparición de los efectos secundarios.

Las enfermedades cutáneas que responden a los esteroides se pueden dividir en tres grupos:

- a. Dermatosis sensibles.
- b. Dermatosis moderadamente sensibles.

c. Dermatosis resistentes

y una lista de ellas podemos verla en la tabla No. 3.

Se deduce de las consideraciones previas, que resulta esencial un diagnóstico adecuado, antes de elegir apropiadamente un esteroide tópico, ya que el uso de una droga con acciones inmuno supresivas puede llevar al empeoramiento de enfermedades infecciosas, o su necesario empleo crónico, contribuir a la aparición de complicaciones que deben ser previstas y soslayadas.

Luego, debe conocerse la potencia de la droga, para efectuar la correcta selección. Se conocen varios sistemas de categorizar a los corticoides tópicos, de acuerdo con su poder, y oscilan entre los seis grupos de la farmacopea estadounidense de 1 (el más potente) a 6 (de menor potencia), la de Miller y Munro de 4 grupos (1- muy potentes, 2- potentes, 3- moderadamente potentes y 4- ligeramente potentes) y otras más prácticas, de sólo 3 categorías: Alta (I), intermedia (II) y baja potencia (III).

En la tabla No. 4 vemos una lista de los corticoides tópicos disponibles actualmente en Colombia, clasificados según su potencia^{21,23}. Algunas moléculas pueden aparecer repetidas en grupos diferentes, debido a concentraciones mayores. En el mercado mundial, sin embargo, existen otras moléculas de diversa potencia, las cuales por su no disponibilidad corriente no son tratadas más a fondo en este resumen. Pudiéramos incluir como muy potentes a la amcinonida 0.1%, al butirato-propionato de hidrocortisona 0.1% y el diacetato de diflora-sona 0.05% entre los comerciales y más recientemente, como la de mayor potencia disponible, al propionato de halobetasol (ulobetasol) 0.05%, molécula tri halogenada (un Cl y 2 F) la cual es considerada más potente que el clobetasol^{21,24}.

Los vehículos en que se encuentra la medicación deben ser tenidos en cuenta, pues de ellos depende en buena proporción el éxito terapéutico, pudiendo ser tan importantes como el mismo esteroide. Hay muchos vehículos para la misma droga y su selección depende tanto del área anatómica que va a ser tratada como del estado de la piel enferma.

Los ungüentos por definición son grasosos. Se prefieren para situaciones tipificadas por excesiva sequedad cutánea. Por ser oclusivos, aumentan la hidratación de la capa córnea y ello hace incrementar la penetración de la molécula esteroide. Son más apropiados en las extremidades. A veces son llamados pomadas.

las cremas hidratan muy poco la piel, y se prefieren para dermatosis en las que existe cierto grado de exudación serosa y costras. Su rápida evanescencia hace que algunos pacientes las prefieran para su empleo bajo la ropa y en cuero cabelludo.

Las cremas emolientes (emulsiones de agua en aceite) combinan algunas características de los ungüentos y de las cremas, siendo menos secantes que estas últimas, sin ser tan

grasosas como los ungüentos. A veces es cuestión de gusto del paciente su selección, por el aspecto cosmético que se produce.

Los **geles** son hidrosolubles, incoloros, transparentes y suelen recomendarse primariamente para emplearlos en áreas pilosas, pero si el enfermo desea utilizarlos en otras zonas puede hacerlo. Aunque son "pegajosos" inicialmente, pronto pierden esta propiedad y no dejan una película residual sobre la piel. Pueden ser, sin embargo, demasiado secantes.

Las **lociones** son variadas, de bases alcohólicas, acuosas o más o menos oleosas y suelen ser utilizadas también en las zonas de piel cabelluda. En dermatosis exudativas y agudas son preferibles las alcohólicas, si bien pueden producir ardor. Las oleosas tienen más aplicación cuando la dermatosis es crónica y la piel está seca.

Los **aerosoles** facilitan la aplicación en zonas agudamente afectadas.

Las **cintas adhesivas**, impregnadas con corticoides, son útiles para el tratamiento zonal específico de algunas dermatosis.

De estos dos últimos sistemas no existen corrientemente ejemplos, en el mercado farmacéutico colombiano.

Los **intralesionales**, inyectados, son preparaciones insolubles que deben ser colocadas sólo por el médico, empleando jeringa y agujas; esto permite la acción prolongada y concentrada del esteroide durante unas 3-4 semanas. Las dosis son críticas y se tendrá que ser muy estricto en la administración, para evitar la atrofia local. Las diluciones deben ser de 4-5 mg/ml y nunca colocar más de 2 ml de esta dilución para un área de 4 cm². El total de medicamento no será superior a 8 mg/sesión y estas deben separarse por intervalos de 3-4 semanas. El diagnóstico tiene que ser inequívoco, antes de utilizarse esta modalidad y el médico requiere ser un perito en la materia. La droga debe limitarse específicamente a la piel enferma.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS CORTICOESTEROIDES

Los producen, numerosos y bien conocidos cuando se emplean sistémicamente, pero tiende a olvidarse que suceden igualmente con su uso tópico. Todos (con alta o baja potencia) tienen la capacidad de provocar la supresión del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal, lo que se refleja en una concentración sérica disminuida de cortisol y una insuficiencia suprarrenal, evidenciada por la respuesta subnormal al estímulo con corticotropina^{1,4,21}. Si bien la mayor parte de los pacientes sólo demuestran cambios de laboratorio, se han reportado casos severos de respuesta al estrés sumamente alterada y no es tan excepcional el síndrome de Cushing evocado por corticoterapia tópica, siendo la población infantil la

sujeta a mayor riesgo, pues en los niños se requieren menos factores predisponentes para que ocurra la supresión. La aplicación de los esteroides en la piel enferma, en grandes áreas, por tiempo prolongado o baja oclusión, y la elección de una molécula particularmente potente, (dipropionato de betametasona, halcinonida, clobetasol), son todos factores que incrementan los riesgos. Si existe una falla hepática concomitante, hay motivos adicionales para sufrir consecuencias nocivas de los esteroides. En la población pediátrica además, puede suceder un retardo del crecimiento. por todo lo anterior es desaconsejable el uso de esteroides potentes en los niños, salvo en circunstancias poco usuales y entonces, sólo bajo una cercana vigilancia por parte del médico.

La molécula con la que más probablemente pueden ocurrir los anteriores cambios es el clobetasol, como se ha probado en voluntarios con la sola aplicación de 90 gm de crema, lo cual lleva a una profunda supresión del eje hipotálamo suprarrenal, que puede ocurrir dentro de las 12-24 horas siguientes a la administración del medicamento. El uso de 25 gm/semana en piel enferma puede llevar al mismo efecto¹.

Efectos locales adversos: En la práctica se observa un número grande de complicaciones secundarias a los esteroides tópicos, que se relacionan principalmente con un manejo erróneo o un diagnóstico equivocado. La mayor parte, por fortuna suelen ser reversibles, pero algunas son permanentes. Una lista de las principales podemos verla en la tabla No. 5. Aunque estos efectos colaterales no son peligrosos para la conservación de la vida, en muchas circunstancias resultan intratables y son capaces de producir serias consecuencias psicológicas para el enfermo, especialmente desde el punto de vista de la estética.

La **atrofia cutánea** puede ser inducida por cualquier esteroide y la severidad depende de la duración del tratamiento y de la cantidad empleada, pero cuanto más potente sea el esteroide, mayor es la incidencia de los efectos colaterales.

Las **estrías atróficas** son permanentes, pero la atrofia simple luego de muy prolongados períodos de suspensión del esteroide puede revertir.

El **enmascaramiento** o **inducción** de diversas infecciones cutáneas dificulta o retarda los apropiados diagnóstico y tratamiento. Como sólo suprimen las reacciones inflamatorias y no son curativos, cuando se suspende su uso abruptamente puede suceder un "fenómeno de rebote", empeorando la enfermedad bajo terapia. La **taquifilaxia** puede llevar a una persistencia del estado patológico por pérdida de respuesta al hacerse la enfermedad "tolerante" al esteroide.

LOS PREPARADOS COMBINADOS

Es un tema controvertido pero que no puede soslayarse, el de las combinaciones de corticoides tópicos con otras drogas para el tratamiento de las enfermedades cutáneas.

Es frecuente la asociación con otras modalidades terapéuticas (v.gr. antralina, luz UV) y es un área de investigación y futuro desarrollo a medida que se conozcan mejor los mecanismos de acción de las drogas. Pero muchos médicos dermatólogos se niegan a emplear las asociaciones con antibióticos o antifúngicos. Para ser aceptadas, tendrían que probar su superioridad sobre el efecto de cada uno de sus componentes utilizado solo. Hay estudios en los que se analizan cuadros de eczema sin signos claros de infección, en los cuales los medicamentos combinando esteroide-antibiótico inequívocamente dan mejor resultado que cualquiera de sus dos componentes aislados. Suelen ser estas asociaciones con neomicina, tetraciclina, gramicidina, polimixina, gentamicina, ácido fusídico e hidroxiquinolinas. Su empleo es popular entre los médicos generales, pero para los dermatólogos existen preocupaciones sobre sensibilizaciones posibles, inducción de cepas microbianas resistentes y la falsa sensación de "seguridad terapéutica, pese a no tener un diagnóstico preciso". En realidad comparto la idea de que los preparados combinados no deben ser rechazados enteramente pero que su uso amerita todavía más un diagnóstico apropiado, que acredite el empleo de la combinación esteroide-antibiótico²². De emplearse, sólo se justificarían por corto tiempo. Iguales consideraciones pueden decirse con respecto a la asociación con antifúngicos, (nistatina, imidazoles, ciclopirox olamina, quinoleínas), insistiéndose en que su uso no compensa la ausencia de un correcto diagnóstico. Las combinaciones con otros fármacos (úrea, ácido salicílico, alquitranes, anestésicos locales, etc.) pueden tener valor pero requieren todavía mucho estudio para conocer su verdadera utilidad.

CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE LOS ESTEROIDES TOPICOS

Se pueden dividir en absolutas y relativas:

Absolutas:

La presencia de erisipela o celulitis.
El impétigo, ya sea estreptocócico o estafilocócico.

Relativas:

La candidiasis, las queilitis angulares y las tiñas.

Deben tenerse consideraciones especiales en ciertas situaciones:

Ancianos: El efecto atrofiante de los esteroides se suma a la atrofia propia de la edad y de los cambios actínicos. Además, la xerosis del viejo puede ser incrementada por los esteroides. En este grupo de edad deben preferirse los ungüentos o las cremas emolientes, disminuir el baño, especialmente si es muy caliente y propender por la lubricación de la piel. Los esteroides tópicos deben evitarse en lo posible o emplear los menos potentes.

Niños: Se ha mencionado previamente la existencia de problemas especiales en el manejo de los esteroides en el grupo

pediátrico. Se generan primordialmente debido a que la relación superficie corporal/peso, es mucho mayor que en los adultos y por ello, una misma cantidad de corticoide en un niño conduce a una mayor cantidad de droga absorbida. Además, aunque la función de barrera cutánea de la capa córnea infantil es tan adecuada en el niño como en el adulto, en general el estrato córneo del infante es más delgado lo cual permite una mayor absorción.

Así mismo, la piel en esta edad es más susceptible a la irritación primaria y en forma corriente, grandes áreas anatómicas están tapadas por cubiertas impermeables (pañales), además de ser zonas sometidas a calor y humedad. Todo lo anterior indica que se requiere manejar a los niños primordialmente con esteroides de baja potencia, sin excederse de 15 gm/semana cuando se empleen moléculas de mediana potencia, evitar la prescripción de los de alta potencia y siempre ejercer una vigilancia estrecha.

Areas anatómicas: La selección del corticoide para su empleo clínico está condicionada a la zona de piel que se encuentra enferma. La regla general es que, en aquellos lugares cutáneos inherentemente delgados, los esteroides de mediana o alta potencia casi nunca deberán ser empleados. Las dermatosis sitas en la cara, las axilas, las ingles o los genitales, usualmente únicamente se tratarán con los esteroides de baja potencia. Lo contrario puede ser requerido, pero sólo en situaciones de NO respuesta, y de ausencia de efectos colaterales, bajo una atención cuidadosa por parte del terapeuta.

Costo: El valor de una determinada preparación esteroidea no está siempre correlacionado con su poder, ni suele ser la forma más económica de tratar al enfermo, el optar por un esteroide de baja potencia. El empleo intermitente de moléculas potentes, logra en circunstancias especiales, controlar el estado patológico, minimizando los efectos colaterales y ser menos oneroso. Cuando la superficie cutánea que debe ser tratada es muy extensa, puede ser preferible acudir al esteroide oral, puesto que la absorción del tópico llevaría a los mismos efectos secundarios sistémicos y su empleo podría ser prácticamente incosteable.

CONCLUSIONES Y GUIA GENERAL DE USO

- Elegir el corticoesteroide tópico **menos potente**, capaz de solucionar el problema.
En niños usar siempre el más débil, pues siempre se podrá incrementar la potencia.
- Elegir los más potentes en casos de:
Piel gruesa, dermatosis resistentes, cantidades limitadas.
- No aplicarlos en piel sana.
- Uso 1-2 veces por día.
- No excederse de 45 gm/sem en adultos o 15 gm/sem en niños.

- Si el cuadro empeora durante el tratamiento:
 - a. Reconsiderar el diagnóstico.
 - b. Cerciorarse de si realmente se está usando.
 - c. Tener en cuenta la posibilidad de taquifilaxia.
 - d. Pensar en posible alergia a la droga. (rara pero existe, así como es más frecuente hacia los vehículos).
- Si hay control o remisión:
 - a. Disminución progresiva de la medicación.
 - b. Empleo de una molécula de menor potencia.
 - c. Suspensión de la terapia.
- Tener claros los conceptos de:
 - a. Resistencia.
 - b. Fenómeno de rebote.
- Tener presente que:
 - a. Flúor en la molécula no es sinónimo de potencia.
 - b. Poca potencia no es igual a más barato.
 - c. Sólo se debe prescribir la cantidad necesaria.
 - d. Se requiere explicar claramente la forma de aplicación y el tiempo que se pretende emplear. (En Colombia cualquiera puede comprar todo tipo de esteroide sin fórmula y esto es frecuente causa de automedicación y efectos colaterales perniciosos). Así mismo, enseñar a colocar la preparación (poca y con suavidad) pues la mayor parte de los enfermos utilizan cantidades superiores a las requeridas.
 - e. La oclusión aumenta la efectividad, pero también los efectos secundarios. No usarla más de 4 horas al día.
 - f. Hay más riesgo de efectos colaterales con la maceración cutánea, el aumento del calor y la humedad y/o la existencia de daño en la capa córnea. Los esteroides potentes y los fluorados no debe usarse en cara, axilas o área inguino-genital.
 - g. La selección de un vehículo apropiado es con frecuencia el principal factor para lograr el cumplimiento por parte del enfermo.

El corticoide tópico ideal todavía está por descubrirse: aquella preparación con actividad anti-inflamatoria moderada o potente pero con una acción estrictamente limitada a la piel, (al no llegar o hacerlo mínimamente a la circulación sistémica),

sin efectos colaterales locales o daño cutáneo por su uso continuo. Probablemente tal tipo de medicación sea inalcanzable. Pero a pesar de ello, los corticoides tópicos se han constituido tanto en una de las más notables adiciones al armamentario de los dermatólogos, como en la fuente de múltiples problemas nuevos. Algunos especialistas inclusive procuran eliminar de su panoplia terapéutica estas armas de doble filo, para evitar los efectos colaterales y tratan a sus enfermos con otro tipo de medidas. Pero, sin desconocer los problemas, es con todo posible tomar ventaja de los efectos positivos y haciendo un uso razonable de ellos, emplear los corticoides tópicos para el mayor beneficio de los pacientes.

SUMMARY

Topical corticoids are very potent drugs that have both very notable positive and negative clinical effects, that are to be know absolutely for an adequate prescription. It's made a summary, historical and pharmacological, of these drogas and a sketch of a guide for their use among the different types of them available at Colombia.

BIBLIOGRAFIA

1. Cornell RC, Stoughton RB. Topical Corticosteroids. Guidelines for therapy. Hoechst Aktiengesellschaft eds West Germany 1985, 66pp.
2. Schmidt JE. Medical Discoveries-Who and When. Charles C Thomas Publisher, Springfield, 1959 pp. 555.
3. Djerassi C. Desarrollo histórico de la investigación química de los corticoides. En: Treinta años de la Corticoterapia. Simposio Syntex. Eds Instituto Syntex, Nov 1978 pp. 8-19.
4. Goa KL. Clinical pharmacology and pharmacokinetic properties of topically applied corticosteroids. A review. *Drugs* 1988;36(Suppl.5):51-61.
5. Tröpert M. Perspectives in corticosteroid research. *Drugs* 1988;36(Suppl.5)1-8.
6. Wendt H, Frosch PJ. Clinico-Pharmacological models for the assay of topical corticoids. S. Karger AG (Basilea) 1982 pp. 61.
7. Norris DA, Capin L, Weston WL. The effect of epicutaneous flucocorticosteroids on human monocyte and neutrophil migration in vivo. *J Invest Dermatol* 1982;78:386-390.
8. Di Rosa M, Calignano AC, Amuccio R, et al. Multiple control of inflammation by glucocorticoids. *Agents and Actions* 1985;17:284-289.
10. Flower RJ. Background and discovery of lipocortins. *Agents and Actions* 1985;17:255-261.
11. Maibach HI. In vivo percutaneous penetration of corticosteroids in man and unresolved problems in their efficacy. *Dermatologica* 1976;152(Suppl.1):11-25.
12. Wester RC, Maibach HI. Cutaneous pharmacokinetics: 10 steps to percutaneous absorption. *Drug Metabolism Reviews* 1983;14:169-205.
13. Vickers CFH. Existence of reservoir in the stratum corneum. *Arch Dermatol* 1963;88:72-75.
14. du Vivier A. Tachyphylaxis to topically applied steroids. *Arch Dermatol* 1976;112:1245-1248.
15. Clement M, Phillips H, du Vivier A. Is steroid tachyphylaxis preventable? *Clin Exp Dermatol* 1985;10:22-29.
16. Maibach HI, Stoughton RB. Topical Corticosteroids. In: Azamoff E (Ed) *Steroid therapy*, pp 174-190 Saunders, Philadelphia, 1975.
17. Busse MJ. Dangers of dilutions of topical steroids. *Pharm J*, 1978;220:25-26.
18. Feldman R, Maibach HI. Penetration of ¹⁴C-hydrocortisone through normal skin: the effect of stripping and occlusion. *Arch Dermatol* 1965;91:661-664.
19. Turpeinen M. Influence of age and severity of dermatitis on the percutaneous absorption of hydrocortisone in children. *Br J Dermatol* 1988;118:517-522.
20. Stoughton RB, Weillich K. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1038-1041.

21. Giannotti B. Current treatment guidelines for topical corticosteroids. *Drugs* 1988; 36(Supp.5):9-14.
 22. Takeda K, Arase S, Takahashi S. Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs* 1988;36(Supp.5):15-

23. Ortonne JP. Clinical Potential of Topical Corticosteroids *Drugs* 1988;36(Supp.5):38-42.
 24. Halobetasol propionate: atrihalogenated ultrapotent topical corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(6 Part 3 Suppl.):1137-1186.

TABLA No. 1
PRUEBAS PARA CLASIFICAR LA POTENCIA DE LOS ESTEROIDES TOPICOS

De eficacia terapéutica:

Vasoconstricción de McKenzie y Stoughton
 Vasoconstricción de Wells
 Supresiva del Eritema inducido por Pirógenos Bacterianos
 Inhibición de pústulas o ampollas, inducidas por el aceite de Croton o el Queroseno, respectivamente.
 Supresión de la actividad proliferativa sobre lesiones de Psoriasis en placas.

De acción atrofiante de la piel:

Prueba con la Cámara de Duhring, para Telangiectasias.
 Prueba de la Inducción de atrofia y telangiectasias luego de trauma (ampollamiento), con Hidróxido de amoniaco.
 Prueba del adelgazamiento de la capa córnea con esteroides
 Método de supresión del índice mitótico.

De efecto sistémico:

Determinaciones de cortisol plasmático y urinario.

Según referencias 4 y 6

TABLA No. 2
ACCIONES CORTICOESTEROIDES SEGUN TIPO DE PATOLOGIA

ENFERMEDAD	EFEECTO MAS IMPORTANTE	EFEECTO MENOS IMPORTANTE
Quemadura solar	Vasoconstricción Anti-inflamatorio	Antiproliferativo
Eczema	Anti-inflamatorio	Vasoconstricción Antiproliferativo
Psoriasis	Antiproliferativo	Vasoconstricción Anti-inflamatorio

TABLA No. 3
CLASIFICACION DE ENFERMEDADES CUTANEAS COMUNES
SEGUN SU RESPUESTA HABITUAL A CORTICOIDES

TIPO	DIAGNOSTICO	CARACTERISTICAS
RESISTENTES	Psoriasis placas Liquen simple crónico Dishidrosis Liquen Plano Granuloma Anular Necrobiosis lipoidica	*Zonas piel gruesa *Inflamación severa *Mucho compromiso de la dermis.
RESPUESTA REGULAR	Psoriasis D. atópica adultos Eczema numular Dermatitis por irritantes primarios Picaduras de insecto Lupus Erit. Discoide	*Engrosamiento cutáneo moderado *Suelen aparecer en raiz de miembros y tronco *Inflamación dérmica
DE ORDINARIO SENSIBLES	Psoriasis de piel intertriginosa D. atópica infantil D. seborreica Quemadura solar Intertrigos Prurito: anal-vulvar escrotal D. de contacto	*Frecuentes en cara, pueden aparecer en zona de intertrigo *Tropias de niños y de piel delgada *A veces sólo hay eritema, mínima descamación y/o inflamación dérmica

TABLA No. 4
ESTEROIDES TOPICOS DISPONIBLES EN COLOMBIA SEGUN POTENCIA RELATIVA Y COSTO

Concentración (gm 100 vehiculo)	Nombre		Costo/gm \$ de preparado	^ indice de Vasoconstricción y presentación disponible	
	Genérico	Comercial			
DE MENOR POTENCIA 0.25% HIDROCORTISONA a 1% 0.04% *DEXAMETASONA a 0.1%		Cort Dome	33.33	<0.1 C/L	
		Corticrem	80.60	C	
		Nutracort	20	L	
		Schericur	21.00	P	
		Unicort	84.00	C	
		Baycuten N @	37.25	43 C	
		Trigentax @	55.90	C	
		Eczemol @	34.45	C	
	DE MEDIANA POTENCIA 0.05% *CLOBETASONA 0.02% *FLUMETASONA 0.75% *FLUOCORTINA 0.1% HIDROCORTISONA 0.01% *HALCINONIDA 0.01% *TRIAMCINOLONA	butirato	Eumovate	66.66	50 C/L
		pivalato	Locorten	129.86	361 C
		Vaspit	270.00	P	
butirato		Locoid		360 C/L	
		Alcinón BC	23.80	350 C	
acetenido		Ledercort D	43.33		
DE FUERTE POTENCIA 0.05% *ALCLOMETASONA 0.01% *BETAMETASONA 0.05% DESONIDE A 0.1% 0.02% *DESOXIMETASONA 0.025% *FLUOCINOLONA 0.05% *FLUOCINONIDA 0.1% *FLUOCORTOLONA 0.25% 0.1% *FLUOPREDNIDNENO 0.1% *HALCINONIDA 0.1% *MOMETASONA 0.1% *TRIAMCINOLONA	dipropionato*	Acloдем Ung. Crema	107.85 124.80	C/U	
	17 valerato	Betnovate Celestoderm	70.00 65.50	360 C/U/L C	
		Desonida Desonix	83.33 71.16	C/L C	
		Tridesilón	31.40	C/L	
		Esperson	120.40	U	
	acetenido	Synalar Gelidina	139.60 95.66	100 U G	
		Dermacril		C	
	acetenido	Topsym	105.46	220-600 G	
	valerianato	Nerisona	91.66	500 C/U/P	
	*pivalato	Ultralan	132.53	C/P	
	acetato	Decoderm	70.77	1660 C	
		Alcinón	67.63	350 C	
	acetato	Elocom	230.00	C/L	
	acetenido	Ledercort A	65.33	75 C	
	DE MAYOR POTENCIA 0.05% *BETAMETASONA 0.05% *CLOBETASOL	dipropionato	Diprosone	48.30	1700 C/U
		propionato	Dermovate	177.00	1869 C/U/L

*Fluorado. +Clorinado @Combinado. ^ Índice de Vasosntricción expresado en relación con el efecto del acetónido de fluocinolona considerado como 100.
(Referencias 20 y 21) \$ Pesos col. según precio máximo al público. Nov. 1991
C: crema, G: gel, L: loción, P: pomada, U: ungüento

TABLA No. 5
COMPLICACIONES LCALES DE LA CORTICOTERAPIA
TOPICA

Secundarias al efecto antiproliferativo

- ATROFIA CUTANEA (N, V)
- DAÑO CUTANEO ESTEROIDEO - STRIAE DISTENSAE (V)
- ATROFIA CON FIBROSIS (A)
- XERODERMIA - ESTADOS ICTIOSICOS (N, V)
- RETARDO DE LA CICATRIZACION
- SEUDO CICATRICES ESTELARES (V)
- PURPURA (V)
- CONGESTION EN OLEADAS (N)
- TELANGIECTASIAS (N)
- DERMATITIS ROSACEIFORME (M)
- ERITROSIS INTERFOLLICULARIS COLLI (V)
- CUTIS LINEARIS PUNCTATA COLLI
- ELASTOFIBROMA
- MILIA
- PIGMENTACIONES ANOMALAS (N)
- CAMBIOS POIKILODERMICOS (V)

Secundarias al efecto hormonal

- ACNE (A)
- HIPERTRICOSIS (N)

Secundarias al efecto inmunosupresivo

- INDUCCION Y EMPEORAMIENTO DE INFECCIONES (N)
- (bacterianas, fúngicas, virales, parasitarias)

Misceláneos

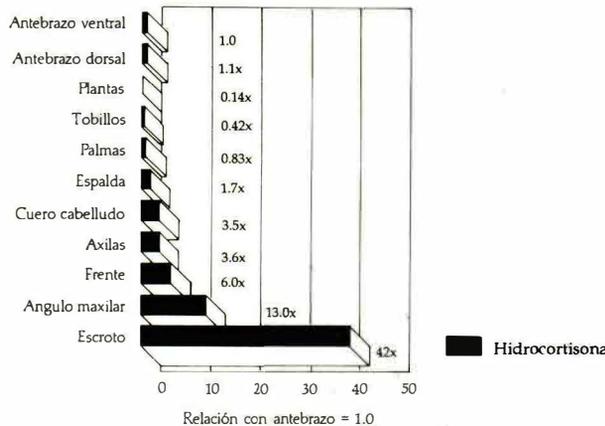
- DERMATITIS PERIORAL (M)
- GRANULOMA GLUTEAL INFANTIL (N)
- FOTOSENSIBILIDAD
- DERMATITIS DE CONTACTO
- PUSTULAS
- PSORIASIS PUSTULOSA GENERALIZADA
- GLAUCOMA
- CATARATAS
- AMAUROSIS
- XANTOMAS PLANOS

Tipo de pacientes en quienes el efecto ha sido observado con predominancia:

- A: adolescentes
- N: niños
- M: mujeres de edad mediana
- V: hombres viejos

Modificado de Takeda K et al (Ref 21)

ABSORCION HIDROCORTISONA
SEGUN AREA ANATOMICA



Modificada de B Giannotti ref No. 20

