



11212

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

DERMATITIS ALERGICA POR CONTACTO A
ESTEROIDES

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLINICO DESCRIPTIVO

PRESENTADO POR: DRA. MAGDALENA REYES CALDERON PARA
OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

ASESORA DE TESIS: DRA. LOURDES ALONZO R. PAREYÓN

MEXICO

2005

m346061



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

... la Dirección General de Bibliotecas de la
... difundir en formato electrónico e impresa el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Magdalena Reyes

Calderón

FECHA: 23 de Mayo del 2005

FIRMA: _____

Dermatitis alérgica por contacto a esteroides

Dra. Magdalena Reyes Calderón

Vo. Bo.

Dra. Obdulia Rodríguez Rodríguez
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología

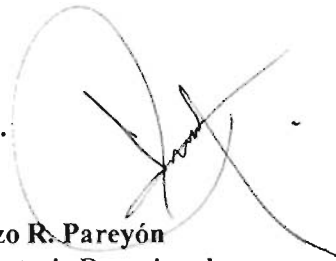
Vo. Bo.

Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación



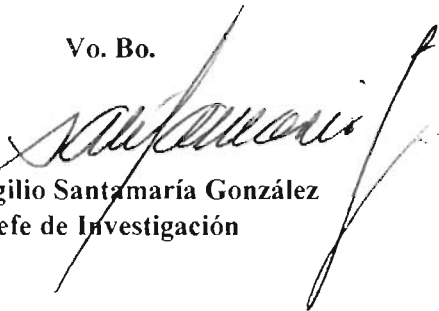
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN
EDUCATIVA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARÍA FEDERAL DE EDUCACIÓN

Vo. Bo.



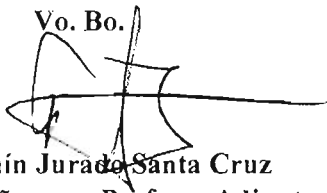
Dra. Lourdes Alonzo R. Pareyón
Jefe del Servicio de Dermatosis Reaccionales

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría González
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

A todos mis maestros con gratitud y admiración.

A la Dra. Obdulia Rodríguez, por sus enseñanzas y la oportunidad de realizar esta tesis.

Al Dr. Fermín Jurado Santacruz, por su apoyo incondicional.

A la Dra. Lourdes Alonso Romero Pareyón, con gran respeto y admiración por su calidad como médico y ser humano.

De manera muy especial agradezco al Ing. Alfredo Reyes Calderón, al Lic. Arturo Reyes Calderón, al Dr. Rafael Lechuga García, a la Arq. Graciela Lechuga García y a la Lic. Elisa Gómez Fuentes, que sin ellos no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

A Jéssica, Andrea Cristina y Raúl Eduardo, con todo mi AMOR

A mis padres, por su apoyo y ternura

ÍNDICE

- Introducción	1
- Capítulo 1.- Corticoesteroides	2
1.1 Generalidades	3
1.2. Mecanismos de acción	3
1.3 Efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores	5
- Capítulo 2.- Esteroides Tópicos	9
2.1 Farmacología	9
2.2 Clasificación de los esteroides tópicos	11
2.3 Corticoesteroides tópicos combinados con otros agentes.....	15
2.4 Aplicaciones terapéuticas y dosis	17
2.5. Efectos colaterales	19
- Capítulo 3.- Dermatitis alérgica por contacto	22
3.1 Fisiopatogenia	22
3.2 Dermatopatología de la dermatitis por contacto	26
3.3 Diagnóstico	27
- Capítulo 4.- Dermatitis alérgica por contacto a esteroides	30
4.1 Epidemiología	30
4.2 Fisiopatogenia.....	30
4.3 Cuadro clínico.....	31

4.4 Diagnóstico.....	31
4.5 Reacciones cruzadas la dermatitis por contacto	33
4.6 Tratamiento	34
- Capítulo 5.- Diseño Experimental.....	36
5.1 Problema.....	36
5.2 Hipótesis.....	36
5.3 Objetivo.....	36
5.4 Metodología.....	37
5.5 Descripción general del estudio.....	38
5.6 Análisis de datos.....	39
- Capítulo 6- Conclusiones.....	47
- Capítulo 7.- Comentarios.....	48
- Apéndice 1.....	50
- Apéndice 2.....	54
- Apéndice 3.....	56
- Apéndice 4.....	57
- Bibliografía.....	58

INTRODUCCIÓN

Tal como asentó Claud Bernard en el siglo pasado, el funcionamiento de los organismos multicelulares requiere por una parte, de la constancia del medio interno (líquido intersticial), y por otra, de la adaptación a las variaciones del medio externo, para lo cual se necesita de una amplia comunicación entre los diversos tejidos del organismo. La integración y estabilidad pluricelular depende de dos sistemas cuya organización es más compleja al progresar filogenéticamente. El sistema nervioso, central y autónomo, es responsable de una adaptación rápida y directa, mientras que el sistema endócrino implementa un control más suave y continuo¹. De este último, toma particular interés el papel fisiológico que desempeña la corteza suprarrenal como productora de hormonas (comúnmente llamadas esteroides) que poseen una amplia gama de actividades biológicas tanto a dosis fisiológicas como farmacológicas, incluyendo mecanismos de regulación en el metabolismo intermedio e hidroelectrolítico², así como acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras³, respectivamente.

El principal producto natural sintetizado por la corteza suprarrenal es el cortisol (hidrocortisona), y el desarrollo de esteroides sintéticos a partir de dicho producto ha generado la posibilidad de intervenir farmacológicamente en diversas entidades clínicas tales como los procesos alérgicos y autoinmunes, y a su vez ha permitido la evolución de otras disciplinas como el trasplante de órganos. La dermatología ocupa un lugar especial en la utilización de esteroides sintéticos, tanto sistémicos como tópicos, dado el substrato inmunológico que tienen procesos como las enfermedades ampollasas, colagenopatías, síndrome urticariano y angioedema, dermatosis inflamatorias y reacciones adversas a drogas.

Paradójicamente, cada vez se reconocen y se reportan en la literatura con mayor frecuencia a los esteroides sintéticos como productores de dermatitis alérgica por contacto^{4*}, administrados tanto por vía tópica como sistémica, identificándose en la actualidad a más de 50 esteroides causantes de la misma⁵, para lo cual se utilizan pruebas diagnósticas que incluyen la intradermoreacción y las pruebas del parche. Por otro lado, la disponibilidad y uso indiscriminado de estos fármacos, no solo por el dermatólogo sino también por el médico general, hace necesario profundizar en el conocimiento de este fenómeno. Dada la poca difusión que tiene la dermatitis alérgica por contacto a los esteroides, tanto a nivel mundial como en nuestro país (en el cual hasta ahora no existen reportes en la literatura y mucho menos se conoce la frecuencia de este evento), se plantea la necesidad de investigar la prevalencia y comportamiento clínico de esta entidad en nuestro medio, motivo por el cual se llevó a cabo el presente trabajo de investigación.

1. CORTICOESTEROIDES

1.1 GENERALIDADES

Las hormonas de la corteza suprarrenal y sus metabolitos son llamados colectivamente esteroides, por tener como estructura básica la del ciclo pentanoperhidrofenantreno. La corteza suprarrenal sintetiza esteroides con actividad gluco y mineralocorticoide, productos exclusivos de las suprarrenales e indispensables para la homeostasis del organismo; así como andrógenos y estrógenos que principalmente afectan las características sexuales en los órganos blanco específicos. Se han aislado cerca de 50 esteroides cristalinos de la glándula suprarrenal, pero se sabe que solo unos pocos poseen actividad funcional. Los más importantes son la cortisona, la hidrocortisona (cortisol, 17-hidroxycorticosterona), la aldosterona y los andrógenos androstenediona (androst-4-ene,17-diona) y la dehidroepiandrostenediona. El cortisol es la principal hormona corticosuprarrenal que circula libre en el plasma humano. Las hormonas esteroideas se encuentran en el plasma humano en concentraciones relativamente pequeñas.^{2,3,9}

El núcleo básico consiste en un esqueleto formado por tres anillos hexanos de 6 carbonos y un anillo pentano de 5 carbonos; a los esteroides antiinflamatorios se les conoce como esteroides C₂₁ porque todos ellos tienen una cadena de 2 carbonos unidos al C₂₁. Los esteroides C₂₁ también tienen un grupo hidroxilo (-OH) en C₁₇ y se les conoce así mismo con el nombre de 17-hidroxycorticoides. La mayoría de las reacciones son catalizadas mediante la función de las oxidasas que contienen citocromo p450 y requieren NADP y oxígeno molecular. El acetato es el precursor primario para la síntesis de todos los esteroides. La vía implica la síntesis inicial de colesterol, el cual, después de una serie de desdoblamientos de la cadena lateral y oxidaciones, es convertido en α 5-pregnenolona. el cual es el esteroide "pivote" del cual derivan todas las demás hormonas esteroideas. La corteza suprarrenal contiene cantidades relativamente grandes de colesterol, en su mayor parte como, ésteres del colesterol, que provienen tanto de la síntesis como de fuentes extrasuprarrenales.^{2,3,10}

La mayor parte de los esteroides naturales contienen cadenas laterales enólicas y usualmente se refieren como esteroleos. Variadas formas esteroisómeras de los esteroleos son posibles: los anillos A y B pueden estar unidos ya sea en configuraciones trans o cis; los estrógenos no son capaces de esta forma de isomerismo, puesto que su anillo A es aromático. Los hidrógenos u otros grupos pueden estar unidos a los anillos con una orientación ya sea hacia arriba (β -) o hacia abajo (α -) del plano del anillo. La orientación β es convencionalmente asignada a los grupos que están en el mismo plano que el grupo metilo C₁₉ y

diagramáticamente se representan como líneas continuas. Los grupos α opuestos se representan como líneas de guiones. En los esteroides naturales, tanto en las cadenas unidas a C₁₇ como varios constituyentes en C₁₁ tienen la configuración β ²

La configuración estérica de los esteroides muestra características comunes a todos ellos: un =O en la posición 3, un doble enlace entre las posiciones 4 y 5, un OH en la posición 11 y un =CO en la posición 20. La existencia de la actividad glucocorticoide depende de la presencia de un hidroxilo en C₁₁ de la molécula esteroidea. De este modo, la cortisona y la prednisona, que son compuestos 11-ceto (=O), carecen de actividad glucocorticoide a menos que se conviertan "in vivo" en hidrocortisona y prednisolona, los correspondientes compuestos 11- β hidroxilados. Esta biotransformación tiene lugar preferentemente en el hígado. Todos los preparados glucocorticoides comercializados para uso tópico son compuestos 11- β hidroxilados, evitándose así su biotransformación^{3,11}.

Las modificaciones de la estructura química resultan en cambios en la función esteroidea: 1,2 cadenas dobles incrementan los efectos de los glucocorticoides contra los mineralocorticoides; 9- α enlaces halógenos tienen efectos biológicos; la sustitución de 6- α puede incrementar el efecto glucocorticoide y disminuir o incrementar los efectos mineralocorticoides; C₁₁-oxigenación es necesaria para los efectos glucocorticoides; 16-metilación o hidroxilación disminuyen la actividad mineralocorticoide; 21-hidroxilación es requerida para la actividad mineralocorticoide y el enmascaramiento de los grupos hidroxil-hidrofílicos, vía 17 esterificación y/o 21 esterificación o la formación de desoxiesteroides incrementan la absorción percutánea de los mismos^{4,10}.

1.2 MECANISMO DE ACCIÓN.

Los esteroides se unen a receptores citosólicos específicos, distribuidos ubicuamente, los cuales están siempre presentes en los tejidos de mamíferos. Los glucocorticoides circulan en la sangre, ya sea en forma libre o en asociación con la globulina enlazante de cortisol. La forma libre del esteroide puede difundir libremente a través de la membrana plasmática y ligarse con alta afinidad a receptores citoplasmáticos de glucocorticoides. La formación del complejo "ligando y receptor" es seguido por su "activación" (esto es translocación dentro del núcleo y su enlace a lo que se denominan "sitios aceptores"). El complejo unido modula la transcripción de genes específicos que codifican a proteínas responsables de la acción de los glucocorticoides^{1,3,10,11}.

En 1985, se clonó el ADN complementario del receptor humano de glucocorticoides, el cual principalmente contiene tres dominios funcionales: el primero, el dominio enlazante de ADN situado en el centro de la molécula que reconoce secuencias específicas del ADN denominadas elementos "hormona responsivos"; segundo, el dominio enlazante del ligando en la región terminal carboxilica que interactúa con el esteroide específico; y tercero, el dominio "inmunogénico" en la región amino-terminal. El receptor no activado reside en el citosol en la forma de un heterooligómero con otras proteínas altamente conservadas".

Después de la interacción específica con proteínas asociadas a poros, los complejos de hormona y receptor penetran al núcleo a través de los poros nucleares. La interacción es facilitada por dos secuencias de localización nuclear en el receptor, ambas en el dominio enlazante del ligando. Dentro del núcleo, los complejos "hormona receptor" se enlazan a elementos específicos respondedores a los glucocorticoides dentro del ADN. Los complejos modulan la velocidad de transcripción de los genes respondedores a los glucocorticoides correspondientes aparentemente por estabilización del complejo de iniciación, compuesto de polimerasa II del ARN y sus factores auxiliares de A a F. El complejo hormona receptor puede interactuar directamente con el factor IIB pero también interactúa con otras proteínas nucleares para producir las condiciones necesarias para una transcripción efectiva. Estas proteínas son capaces de aflojar el ADN y distanciarlo del nucleosoma, y por lo tanto hacer más fácil la ejecución de los efectos de la polimerasa. Además, los receptores de los glucocorticoides pueden interactuar con proteínas enlazantes de ADN que están asociadas con distintos elementos reguladores del mismo. Se han descrito cuando menos dos de tales proteínas: una es la proteína moduladora del elemento enlazante de glucocorticoide y otra es la proteína de la caja enlazante CACCC. Ambos factores de transcripción potencian los efectos moduladores de glucocorticoides después de la transcripción de genes específicos".

La transcripción parece ser importante en la regulación de genes involucrados en crecimiento e inflamación. Los elementos de respuesta a los glucocorticoides pueden actuar en forma positiva o negativa sobre la misma, dependiendo del gen sobre el cual ejerce su acción el complejo. Una forma preponderante por medio de la cual los glucocorticoides ejercen sus efectos moduladores negativos sobre la transcripción es a través de la interacción no covalente del complejo hormona receptor activado por el heterodímero c-Jun/c-Fos, que se enlaza al sitio (AP)-1 de la proteína activadora de genes de varios factores de crecimiento y citocinas. El complejo del receptor y glucocorticoide evita al heterodímero c-Jun/c-Fos de la estimulación de la transcripción de estos genes. Otro mecanismo por medio del cual los glucocorticoides pueden suprimir la transcripción de gen es por medio de una interacción entre el complejo hormonal

receptor y elementos de respuesta al glucocorticoide que se encuentran próximos a elementos de respuesta para otros factores de transcripción. Así, la región promotora de la subunidad hormona alfa glicoproteína, que es estimulada por AMP cíclico a través del elemento respondedor al AMP cíclico, contiene un elemento de respuesta al glucocorticoide en cercana proximidad, así que cuando el receptor dímero se enlaza a su propio elemento, estorba la proteína enlazante de AMP cíclico para la ejecución de su efecto estimulante sobre el gen¹¹.

Por otro lado los glucocorticoides también tienen efectos sobre eventos celulares tardíos, incluyendo traducción del RNA, síntesis de proteínas y secreción. Pueden alterar la estabilidad de los ARN mensajeros específicos de múltiples citocinas y otras proteínas, por lo que alteran la estabilidad intracelular de estas moléculas. Esto puede ocurrir a través de la modulación de la transcripción de proteínas aún desconocidas que se unen al ARN alterando su traducción y las tasas de degradación. Además los glucocorticoides afectan las tasas de secreción de proteínas específicas por mecanismos aún no definidos. Además el receptor en sí mismo tiene actividad de guanilato ciclasa, y los glucocorticoides pueden alterar rápidamente el potencial eléctrico de algunas células^{1,2,3,10,11}.

1.3 EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS E INMUNOSUPRESORES

Los glucocorticoides inhiben el acceso de leucocitos a sitios de inflamación e interfieren con su función; también entorpecen la función de los fibroblastos y la células endoteliales en esos mismos sitios y suprimen la producción y los efectos de factores humorales. De manera general, el tráfico de leucocitos es más susceptible a alteración por los glucocorticoides que la función celular; en cambio, la inmunidad celular es más susceptible a estos agentes que la inmunidad humoral.

Efectos Sobre las Células Inflamatorias No Linfoides

Dosis farmacológicas de glucocorticoides inhiben dramáticamente la exudación del plasma y la acumulación de leucocitos en los sitios de inflamación. Varios factores afectan la magnitud de estos efectos: dosis, vía de administración, tipo y estadio de diferenciación de la población de las células blanco, así como las variables del huésped. Estos factores por sí solos o en combinación, pueden explicar que diferentes pacientes y enfermedades tengan respuestas terapéuticas variables a glucocorticoides.

Macrófagos

Los glucocorticoides antagonizan la diferenciación de los macrófagos e inhiben muchas de sus funciones: deprimen la mielopoiesis e inhiben la expresión de los antígenos clase II de complejos de histocompatibilidad inducidos por interferón gama; bloquean la liberación de varias citocinas, tales como interleucina 1, interleucina 6 y factor alfa de necrosis tumoral; deprime la producción y liberación de prostaglandinas proinflamatorias y leucotrienos; y disminuye la actividad tumoricida y microbicida de macrófagos activados^{1,3,11}.

Neutrófilos

El efecto más importante es inhibir la adhesión de neutrófilos sobre las células endoteliales, por lo que se disminuye el atrapamiento de estos en el sitio de inflamación y probablemente sea el responsable de la neutrofilia secundaria.

A dosis farmacológicas, solo producen un impedimento modesto de las funciones de los neutrófilos, tales como la liberación de enzimas lisosomales en el brote respiratorio y la quimiotaxis al sitio de inflamación. Dosis bajas de glucocorticoides no afectan estas funciones

Eosinófilos, Basófilos y Mastocitos.

Los glucocorticoides disminuyen la cuenta de eosinófilos y basófilos circulantes. También disminuyen la acumulación de eosinófilos y mastocitos en sitios de reacciones alérgicas. Funcionalmente, los glucocorticoides inhiben la liberación de histamina y de leucotrieno C4 por los basófilos que dependen del IgE, inhibiendo por otro lado la degranulación de mastocitos.

Células endoteliales

Las células endoteliales forman la barrera entre la sangre y los tejidos y son reguladoras de la cascada inflamatoria. Los glucocorticoides afectan la hemostasis, la permeabilidad vascular, el atrapamiento y la exudación de leucocitos dentro de

los sitios de inflamación; al tener profundos efectos sobre la activación y función subsecuente de estas células, claramente inhiben la permeabilidad vascular, además inhiben numerosos eventos moleculares asociados a la activación, por ejemplo, inhiben la regulación de sobrecarga a la expresión de clase II de los antígenos complejos de mayores de histocompatibilidad así como la expresión de sobrecarga inducida por endotoxinas de las moléculas de adhesión (molécula endotelial de adhesión leucocitaria y molécula-1 de adhesión intercelular), que son moléculas importantes de la superficie celular para la localización de leucocitos. Los glucocorticoides además, inhiben la secreción de las proteínas C3 y el factor β de la vía del complemento e inhiben la formación de interleucina-1 y metabolitos del ácido araquidónico, siendo también potentes inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2.

Fibroblastos

Estas células contribuyen al proceso inflamatorio y son los blancos principales de los glucocorticoides. A concentraciones farmacológicas, suprimen la proliferación y la síntesis del factor de crecimiento inducido por ADN y la síntesis de proteína, incluyendo el colágeno, inducen la transcripción de RNA mensajero de fibronectina, inhiben la interleucina 1, la síntesis de metaloproteinasa inducida por el factor α de necrosis tumoral, la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico, y de la expresión reguladora de sobrecarga de ciclooxigenasa tipo 2^{2,10,11}.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son metabolitos de ácido araquidónico, liberado de los fosfolípidos por acción de la fosfolipasa A2. Con anterioridad se suponía que los glucocorticoides inhibían directamente la actividad enzimática de la fosfolipasa, sin embargo evidencias recientes indican que la supresión de la actividad de la fosfolipasa A2 está mediada por la activación de inhibidores de la propia enzima. Los mediadores primarios de la inhibición de la actividad enzimática parecen ser miembros de la familia de proteínas "anexin" que incluyen proteínas tales como lipocortin-1. Recientemente se ha demostrado la existencia de cuando menos dos genes (COX) de ciclooxigenasas; COX-1 y COX-2, el gen COX-2 y su proteína, están fuertemente regulados por los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos, por mediadores tales como endotoxinas interleucina-1, aún cuando son inhibidos por los glucocorticoides. En contraste COX-1 está expresado de manera constitutiva y en forma relativa no es afectado por los glucocorticoides. Por lo tanto esto sugiere que los glucocorticoides afectan la producción de metabolitos araquidónicos proinflamatorios^{10,11}.

Efecto sobre las Células Linfoides

Los glucocorticoides producen linfopenia con redistribución de los linfocitos circulantes a otros compartimentos linfoides, en particular a la médula ósea. Los cambios en la expresión de las moléculas de adhesión pueden ser los responsables de la redistribución. Los linfocitos humanos maduros en reposo no son lisados por los glucocorticoides ni en dosis suprafarmacológicas. Sin embargo las células T inmaduras (timocitos y linfocitos transformados) y en algunas instancias las células T activadas pueden ser susceptibles a lisis (apoptosis).

Linfocitos T

Los glucocorticoides inhiben a través de múltiples mecanismos, varios eventos asociados con la activación de las células T. Deprimen la producción de interleucina-2 e interfieren con la acción de esta sobre las células T activadas por la inhibición de la fosforilación sobre distintas proteínas intracelulares. Otras citocinas secretadas por las células T activadas (interleucinas-3,-4 y -6 e interferón-gama) son también inhibidas por los glucocorticoides. Las citocinas son esenciales para las funciones de las células T y debido a que los glucocorticoides inhiben su producción (y en algunos casos la acción), se explica el bloqueo de las células T. Así mismo inhiben la generación, proliferación y función de las células T ayudadoras. La respuesta de las células T citotóxicas (tanto auto como alorreactivas) también son inhibidas por dosis moderadas a altas de glucocorticoides, primordialmente por el bloqueo de expresión de la citocina y en menor grado por lisis de clones de células T reactivas".

Linfocitos B

Las células B son relativamente resistentes a efectos inmunosupresores de los glucocorticoides, estos inhiben su proliferación siempre y cuando estén presentes en el cultivo durante las primeras 24 h. después de la estimulación. Clínicamente el efecto más importante de los glucocorticoides sobre las células B se relaciona con la producción de anticuerpos, a dosis bajas no se afectan los niveles de inmunoglobulinas en el suero o la síntesis in vivo después de la inoculación con varios antígenos, pero un curso breve de altas dosis diarias disminuye los niveles de inmunoglobulinas en el suero con una supresión máxima observada de 2 a 4 semanas posteriores al tratamiento, esta supresión es el resultado de un aumento inicial en el catabolismo de inmunoglobulinas seguido de una síntesis disminuida. En vista de que los glucocorticoides inhiben la producción de varias citocinas participantes en la síntesis de inmunoglobulinas (interleucinas-1 a la-6c interferón-gama), el descenso en la producción de inmunoglobulinas pudiera resultar de la disminución en las actividades de células T ayudadoras; se desconoce si los glucocorticoides inhiben la expresión del gen de inmunoglobulinas".

2. ESTEROIDES TÓPICOS

Las preparaciones de corticoesteroides locales son los medicamentos de mayor empleo y los más efectivos en dermatología, si se emplean de manera correcta, sin oclusión y por cortos periodos, los corticoesteroides locales se toleran bien y producen efectos secundarios mínimos. Su introducción en los años 50, transformó la terapéutica dermatológica, las modificaciones estructurales de la hidrocortisona (cortisol) tuvieron como resultado la producción de componentes con incremento en la potencia y disminución en la capacidad para afectar el balance electrolítico, pero en realidad el primero de los esteroides halogenados, la acetónida de triamcinolona, introducido en 1954, fué el iniciador de la revolución que culminó con el desarrollo de los múltiples agentes disponibles en la actualidad. En 1973, Maibach y Stoughton clasificaron a 20 enfermedades dermatológicas que responden a los esteroides tópicos: las que responden a bajas o a altas concentraciones, las que requieren oclusión de la droga bajo una película plástica o bien, la administración intralesional de la misma^{3,5,12}.

2.1 FARMACOLOGÍA

Los efectos farmacológicos de los corticoesteroides aplicados tópicamente son similares a aquellos observados después de la administración sistémica, esos efectos resultan de la interacción de los esteroides con los receptores citoplasmáticos, dichos receptores se han detectado tanto en células dérmicas como epidérmicas. Los corticoesteroides suprimen las características de la inflamación mediada por células esto es calor local, enrojecimiento, inflamación y sensibilidad, disminuyen la quimiotaxis de leucocitos y la capacidad de monocitos y macrófagos de matar microorganismos e inducen reacciones alogénicas y autólogas de los leucocitos, inhiben la capacidad antigénica de presentación de las células de Langerhans y monocitos y disminuyen la expresión HLA-DR de las mismas células de Langerhans, así mismo disminuyen el rango de mitosis de los fibroblastos, disminuyen la síntesis de colágeno y el posible aumento del catabolismo del mismo^{3,5,7,10}.

Los corticoesteroides usados en preparaciones tópicas son activos intrínsecamente sin necesidad de un metabolismo extra; La existencia de esterasas inespecíficas en la piel se ha demostrado y no es imposible que los ésteres alifáticos derivados de los esteroides sean clivados. Al encontrarse en el sitio de aplicación concentraciones relativamente elevadas de la droga activa y a medida que la droga atraviesa la piel se forma más producto inactivo. Finalmente en forma similar a cualquier droga esterificada restante, se hidroliza al ingresar en el torrente sanguíneo. De esta forma se reducen o eliminan los efectos colaterales locales y sistémicos. Se ha demostrado por medio de tiras de cintas en pieles con estrato córneo y sin el, que la droga penetra más en la piel enferma que en la normal y que

el metabolismo es más extenso en la primera. Así mismo se demostró que si los grupos ésteres de la droga son lábiles en los sentidos químico y bioquímico en cuanto la droga abandona su vehículo e ingresa a la piel se inicia el proceso de degradación y por lo tanto se anticipa una pérdida de eficacia; lo anterior se acentúa en la piel enferma. de manera que aunque la concentración de la droga sea suficientemente elevada para saturar la enzima aún así se producirá la descomposición química^{3,5}.

Administrados tópicamente se difunden por el vehículo al estrato córneo y a los apéndices epidérmicos y penetran directamente, esa es su principal forma de acción. La mayoría de ellos son lipofílicos, facilitándose la penetración al estrato córneo, el cual puede servir como reservorio por largos períodos. Muchos factores influyen en la absorción, tales como las condiciones del daño del estrato córneo (antés mencionado); humedad de la piel, temperatura y humedad externa, tipo de vehículo empleado, y el tipo de aplicación (intralesional, oclusiva o tópica). La piel "per se" metaboliza corticoesteroides tales como la hidrocortisona y otros metabolitos^{7,10,12}.

Las regiones corporales con un grueso estrato córneo, como las superficies palmar y plantar, absorben menos corticoesteroides locales que las zonas cubiertas por piel delgada, como los párpados, vulva y escroto; la piel cabelluda absorbe también cantidades importantes de preparación local a través de los orificios foliculares pilosos. La absorción de estos medicamentos a través de la vulva y escroto es muy alta, hasta 42 veces más que en la piel del brazo. Los pañales con plástico o calzoncitos de hule actúan como apósitos oclusivos, promoviendo una absorción mayor, ya que dichos apósitos también incrementan la eficacia de muchos esteroides tópicos. El estrato córneo hidratado permite también una mejor penetración, por lo tanto, las compresas húmedas aplicadas antes de la administración de esteroides aumentan la absorción a través de la hidratación^{7,10,12}.

La biodisponibilidad se refiere a la cantidad liberada de corticoesteroide activo y que realmente tiene un efecto biológico en el tejido propuesto. El ensayo vasoconstrictor mide el efecto de blanqueamiento de los corticoesteroides locales en la piel. En términos generales, la eficacia de estos fármacos guarda estrecha relación con su potencia y esta directamente relacionada con sus efectos secundarios cutáneos y sistémicos^{7,12}.

2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS CORTICOESTEROIDES TÓPICOS

La cantidad de esteroides tópicos disponibles para uso comercial es impresionante, en 1983 existían en el Reino Unido 93 tipos diferentes; en Japón más de 100 y en el momento actual en México se pueden disponer de aproximadamente 42 diferentes presentaciones (ver apéndice 1). Para elegir la mejor opción es menester conocer el grado de potencia y el vehículo en que se encuentran, por lo que se han establecido muchas clasificaciones. A continuación presentamos las más comúnmente usadas, que ayudarán al clínico a elegir la mejor opción para hacer un uso racional de los mismos.

Clasificación por grados de potencia

La potencia de un corticoesteroide depende de su composición química, la manipulación de la molécula esteroidea, mediante halogenación e hidroxilación produce una mayor potencia; los esteroides tópicos que son efectivos en el tratamiento de enfermedades cutáneas tienen todos la estructura básica de la hidrocortisona. La concentración al 1% de ungüento o crema de hidrocortisona continua sirviendo como norma para comparar la potencia de los esteroides tópicos subsecuentemente modificados, la hidrocortisona fluorada o en adición con acetónide, potencia al esteroide. La potencia corresponde exactamente a la disminución de efectos antiinflamatorios así como a la incidencia y severidad asociada a los efectos secundarios. La potencia en la preparación también esta relacionada a la concentración de la droga activa en el vehículo, a la naturaleza del mismo y a su biodisponibilidad^{9,5,7,10,12}.

Las características combinadas de potencia de la droga y el tipo de vehículo pueden ser usadas como ventajas para el tratamiento. En los niños los corticoesteroides locales potentes deben evitarse siempre que sea posible, su empleo, aunque sea por períodos cortos de hasta una semana, o en cantidades pequeñas de 5g/día, puede ocasionar supresión del eje hipófisis-suprarrenal; no hay un corticoesteroide local ideal, de alta potencia y eficacia y sin efectos secundarios, y tal vez no lo habrá en el futuro. La hidrocortisona 0.5 a 1.0% deberá ser la primera elección, sin embargo hay entidades que a veces no responden a este fármaco y requieren un corticoesteroide de mediana potencia, tan pronto como la fase aguda esté bajo control, el corticoesteroide de potencia mediana se suspende de modo progresivo, ya sea reduciendo la administración a cada tercer día o bien disminuyendo la concentración del esteroide. En términos generales los esteroides de baja potencia son usados en el tratamiento de la cara y piel delgada o bien ocluida como en ingle y genitales; los esteroides de mediana potencia en tronco, brazos y piernas así como en palmas, plantas y piel cabelluda; las preparaciones con alta potencia no deberán ser usadas para tratar la mayoría de las entidades dermatológicas, su uso debe ser reservado para áreas de la piel que sean substancialmente gruesas, como en las densas placas de psoriasis o la

dermatitis crónica. Esto es por el riesgo potencial de efectos colaterales indeseables. (Ver tablas I y II)^{3,5,7,12}.

TABLA I

CLASIFICACION DE LOS ESTEROIDES TOPICOS POR GRADOS DE POTENCIA		
GRADOS DE POTENCIA	ESTEROIDES TOPICOS	CONCENTRACION DISPONIBLE
MUY POTENTES	<i>Clobetasol</i>	0.05%
	<i>Halcinonido</i>	0.01%
	<i>Dipropionato de beclometasona</i>	0.05%
	<i>Valerato de diflucortalona</i>	0.03%
	<i>Acetónida de fluocinodona</i>	0.20%
POTENTES	<i>Dipropionato de beclometasona</i>	0.02%
	<i>17 - Valerato de betametasona</i>	0.10%
	<i>Valerato de diflucortalona</i>	0.10%
	<i>Acetonido de fluocinolona</i>	0.02%
	<i>Fluocinonida</i>	0.05%
MODERADAMENTE POTENTES	<i>Desonida</i>	0.50%
	<i>Acetónida de triamcinolona</i>	0.10%
	<i>Flurandanolida</i>	0.05%
	<i>Butirato de hidrocortisona</i>	0.10%
	<i>Fluprednilideno</i>	0.10%
LEVEMENTE POTENTES	<i>Butirato de clobetasona</i>	0.05%
	<i>Hexonato de fluocortalona</i>	0.10%
	<i>Pivalato de fluocortalona</i>	0.10%
	<i>Fluocortalona</i>	0.25%
	<i>Hexonato de fluocortalona</i>	0.25%
	<i>Flurandelanida</i>	0.01%
DÉBILES	<i>Metilprednisolona</i>	0.02%
	<i>Hidrocortisona</i>	0.10%
	<i>Hidrocortisona</i>	2.50%

TABLA II

SELECCION POR GRADO DE POTENCIA DE LOS ESTEROIDES TOPICOS *	
CLASE **	DROGA
1	Dipropionato de betametasona 0.05% crema/ungüento Dipropionato de clobetasol 0.05% crema/ungüento Diacetato de diflorasona 0.05% unguento
2	Amcinonide 0.1% unguento Desoximetasona 0.25% crema/ungüento;0.05% gel Fluocinonide 0.05% crema/ungüento/gel Halcinonida 0.01% crema
3	Valerato de betametasona 0.1% unguento Diacetato de difluorasona 0.05% crema
4	Acetónido de triamcinolona 0.1% unguento; 0.05% crema Amcinonida 0.01% crema Dexosimetasona 0.05% crema Acetónido de fluocinolona 0.025% unguento Acetónido de fluocinolona 0.2% crema Flurandrenolide 0.05% unguento Valerato de hidrocortisona 0.2% unguento
5	Dipropionato de betametasona 0.05% loción Valerato de betametasona 0.1% crema/loción Acetónido de fluocinolona 0.025% crema Flurandrenolida 0.05% crema Butirato de hidrocortisona 0.1% crema Valerato de hidrocortisona 0.2% crema Acetónido de triamcinolona 0.1% crema/loción Acetónido de triamcinolona 0.025% crema
6	Dipropionato de aclometasona 0.05% crema Desonide 0.05% crema Acetónido de fluocinolona 0.01% solución Fosfato sódico de dexametasona 0.01% crema
7	Hidrocortisona 0.05%, 1%, 2.5% crema/gel/loción/ungüento Acetato de metilprednisolona 1% unguento

* Adaptado de Arndt, 1989⁵

** Clase 1 es más potente; clase 7 es menos potente

Clasificación por tipo de vehículo

Casi todos los esteroides básicos se encuentran disponibles en ungüentos, pomadas, geles y lociones; varios de ellos en lociones alcohólicas especiales para su aplicación en zonas pilosas y unos pocos en aerosol. También existen supositorios de corticoesteroides y aplicadores especiales para pomadas que se requieren en recto, telas adhesivas impregnadas con flurandrenolida en concentración de 4 microgramos por Cm² útiles para el tratamiento del lupus eritematoso discoide crónico y cicatrices queloides, acetónido de triamcinolona al 0.1% en Orobace y gránulos de succinato de hidrocortisona usados en las lesiones de la mucosa bucal; Recientemente se han utilizado esteroides por inhalación con adaptadores orales especiales en el tratamiento de las ulceraciones dolorosas de la boca, por ejemplo en la Enfermedad de Behcet, pénfigo, etc⁶.

Se han elaborado infinidad de vehículos para los corticoesteroides, la mayoría de ellos están destinados a liberar con más eficacia al corticoesteroide mediante la adición de sustancias tales como el propilenglicol (el cual incrementa 10 veces la eficacia de la hidrocortisona); otros vehículos han sido ideados con el objetivo de incrementar la penetración del corticoesteroide y de evitar el uso de lanolina y parabenos, ambas sustancias potencialmente sensibilizantes. Diversos geles elaborados recientemente parecen tener más ventajas; mejor aspecto estético, mayor liberación del agente activo y el evitar el uso de agentes químicos potencialmente alérgicos, sin embargo de todos los vehículos usados en la preparaciones esteroideas, los ungüentos son los más eficientes en virtud de su excelente solubilidad y su naturaleza oclusiva que incrementa la permeabilidad en el estrato córneo. El segundo en orden de eficiencia es el gel acetona-alcohol, mientras que las cremas y lociones son menos útiles^{6,7}.

Para elegir el tipo de vehículo que debe emplearse, se debe tomar en cuenta, el sitio y extensión de las lesiones así como la fase en la que estas se encuentran, continua siendo valido usar lociones y pomadas para las lesiones exudativas y los ungüentos para las lesiones secas; los ungüentos son usados para piel gruesa o seca, y en áreas expuestas donde las cremas o los geles son rápidamente evaporados, sin embargo, es indudable que no deben de emplearse en las zonas de flexión o pilosas, donde preferiblemente se deben utilizar pomadas o lociones respectivamente (ver tabla III)^{6,7}.

TABLA III

GUIA PARA SELECCIONAR EL TIPO DE VEHICULO		
	LOCALIZACION	VEHICULO SUGERIDO
AREAS DEL CUERPO	Tronco, brazos y piernas	Ungüento o crema
	Palmas y plantas	Ungüento
	Piel cabelluda	Loción, gel o aerosol
	Areas intertriginosas	Crema o loción
	Cara	Crema o loción
	Párpados	Crema o preparaciones oftálmicas
	Orejas	Crema, gel o loción
TIPOS DE LESION	Seca, quemada, fisurada	Ungüento
	Gruesa, hiperqueratósica	Ungüento
	Eccematosa	Loción o crema
	Ulcerada	No se recomienda

2.3 CORTICOESTEROIDES TÓPICOS COMBINADOS CON OTROS AGENTES

Se han empleado otros aditivos a los corticoesteroides tópicos como son la urea al 10%, la cual en forma experimental incrementa la absorción percutánea de hidrocortisona "in vitro". No se sabe realmente hasta que punto se ve incrementada la eficacia "in vivo", sin embargo resulta útil en el caso de pacientes con piel muy seca (xerosis); probablemente actúe a través de un incremento en la hidratación a nivel del estrato córneo. Otros aditivos comúnmente empleados son el alquitrán de carbón y la alantoina para el tratamiento del eccema atópico y la psoriasis, la adición del cromatión (agente antipruriginoso) es de utilidad en el caso de dermatosis pruriginosas extremas, pero se han observado muchos casos de sensibilidad alérgica. La quimi tripsina y la heparina también se encuentran en combinación con preparaciones tópicas de corticoesteroides sin tener un valor conocido, el ácido salicílico en combinación posee un fundamento racional, sin embargo los resultados clínicos son poco satisfactorios^{5,13}.

Existen también numerosas combinaciones de agentes antimicóticos y antimicrobianos con corticoesteroides tópicos que se encuentran en el mercado; los antibióticos que con mayor frecuencia están adicionados son la nistatina, neomicina, yodo clorhidroxiquinina y el clioquinol; de los antimicóticos la nistatina y el miconazol (ver tabla IV). Sin embargo, aunque muchos autores piensan que si la enfermedad subyacente está complicada por una infección secundaria, es necesario aplicar los agentes antimicrobianos o anticandidiásicos en primer lugar, para luego continuar con el esteroide tópico, ya que la sensibilidad alérgica a los antimicrobianos puede ser enmascarada por acción del corticoesteroide pudiendo agravar la patología

subyacente, además que es difícil saber si es posible controlar la infección en presencia del mismo, pero sin embargo otros autores no están de acuerdo con ello y prefieren el uso de combinaciones en situaciones como el eccema infantil, el eccema seborreico, la dermatitis del pañal y el eccema del pie secundario a una tiña^{5,7,14}.

Se menciona en la literatura el uso de combinaciones de corticoesteroides de baja potencia y de agentes anticandidiásicos en los casos de dermatitis del pañal, en los cuales la candidiasis es una complicación frecuente; la combinación con agentes antibacterianos se recomienda en los casos de niños con eccema infantil en los que la posibilidad de infección secundaria se presenta en el período de "gateo", así mismo en el caso de dermatitis seborreica en la cual existe una conocida tendencia a las infecciones bacterianas y candidiásicas secundarias. También existen en el mercado combinaciones dobles o incluso triples de corticoesteroides, agentes antibacterianos y un agente anticandidiásico, que se ha sugerido para lesiones de las zonas de flexión infectadas en forma secundaria, como dermatitis seborreicas, dermatitis del área del pañal o intertrigo como resultado de incontinencia urinaria^{5,14}.

TABLA IV

ANTIMICOTICOS Y ANTIBACTERIANOS USADOS MAS FRECUENTEMENTE EN COMBINACION CON ESTEROIDES TOPICOS	
ANTIMICOTICOS	ANTIBACTERIANOS
Nistatina	Neomicina
Miconazol	Tetraciclina
	Gentamicina
	Fusidato de sodio
	Framicetina
	Polimixina
	Bacitracina
	Clorhexidina
	Clioquinol
	Yodoclorohidroxiquinoleína

2.4 APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DOSIS

En este rubro hay mucha discusión sobre el uso de los esteroides tópicos en las diferentes entidades dermatológicas, en términos generales los autores coinciden que en pacientes pediátricos los corticoesteroides locales están indicados en las dermatosis que se caracterizan por inflamación epidérmica: dermatitis por contacto, atópica y numular. En pacientes adultos las principales indicaciones son en aquellos que cursan con entidades clínicas como enfermedades ampollosas, colagenopatías, síndrome urticariano y angioedema, dermatosis inflamatorias y reacciones adversas a drogas (ver tabla V)^{3,5,9,12}.

TABLA V

USOS TERAPÉUTICOS	
RESPUESTA RELATIVA	NO RESPONDEN
Dermatitis atópica	Pénfigo
Psoriasis	Penfigoide
Dermatitis eccematosa	Dermatitis Herpetiforme
Dermatitis por contacto	Epidermolisis bulosa
Dermatitis por contacto irritante	Porfiria cutánea tarda
Dermatitis por contacto alérgica	Lupus eritematoso
Dermatitis seborréica	Pustulosis palmo-plantar
Dermatitis por estásis	Granulomas no infecciosos

Con la finalidad de disminuir los efectos secundarios en pacientes pediátricos, la hidrocortisona de 0,5 a 1.0% debe ser la primera elección, cuando no responden a este fármaco se requiere de un corticoesteroide de mediana potencia, tan pronto como la fase aguda esté bajo control, el corticoesteroide de mediana potencia se suspende de modo progresivo, ya sea reduciendo la administración o bien usando hidrocortisona, la cual es suficiente para un control a largo plazo^{12,15}.

En pacientes adultos los corticoesteroides tópicos se han venido indicando 2 a 3 veces al día, recientemente se sabe que esto no es necesario ya que en la piel y sobre todo en la inflamada se encuentra hidrocortisona 24 h. después de su aplicación. En la mayoría de las dermatosis que responden a corticoesteroides tópicos se deben emplear dosis de una a dos aplicaciones diarias, en capa muy fina, por no más de una semana. La cantidad diaria de corticoesteroide necesaria para el tratamiento de todo el cuerpo durante una semana es de 35 g., en el lactante de

seis meses de edad; en el de un año, 45 g.; a los cuatro años, 60g y a los 18 años, 155g. Para brazos y piernas, la potencia administrada deber ser de más o menos el 60% y para el tronco, alrededor del 35% de los requerimientos de todo el cuerpo (Ver tabla VI y VII)^{5,7,10,12,13}

TABLA VI

GUIA PARA SELECCIONAR EL TIPO DE POTENCIA DE ACUERDO AL AREA TRATADA		
	LOCALIZACION	POTENCIA SUGERIDA
AREAS DEL CUERPO	Tronco, brazos y piernas	Baja o intermedia
	Palmas y plantas	Intermedia o alta
	Piel cabelluda	Baja o intermedia
	Areas intertriginosas	Baja
	Cara	Baja
	Parpados	Baja
	Orejas	Baja o intermedia
TIPO DE LESION	Seca, quemada, fisurada o liquenificada	Intermedia
	Gruesa o hiperqueratósica	Alta
	Eccematosa	Intermedia
	Lesiones ulcerativas	No usar esteroides

TABLA VII

GRADOS DE POTENCIA MAS COMUNMENTE USADOS		
POTENCIA	NOMBRE GENERICO	APLICACIONES CLINICAS
ALTA	Fluocinonide 0.05%	Psoriasis recalcitrante
	Betametasona	Lupus eritematoso discoide
	Dipropionato 0.05%	Liquen plano recalcitrante
	Halcinonide 0.1 %	
INTERMEDIA	Acetonido de triamcinolona 0.1%	Dermatitis alergica por contacto
	Valerato de betametasona 0.1% (crema)	Dermatitis atópica
	Acetonido de fluocinolona 0.01%	Psoriasis
BAJA	Desonide 0.05%	Intértrigo
	Hidrocortisona 1% o al 2.5%	Prurito anal Dermatitis seborreica

2.5 EFECTOS COLATERALES

Los efectos adversos resultantes del uso de corticoesteroides tópicos, son consecuencia de un uso continuo intensivo y el abandono de una terapia prolongada, incrementándose el riesgo según la potencia, el tiempo de administración y el uso de métodos oclusivos. Los efectos adversos se presentan con más frecuencia en niños y ancianos, y cuando son usados en áreas delgadas de la piel como cara y pliegues flexurales^{5,10,12}.

Efectos Colaterales Sistémicos

Estos se observan con más frecuencia con el uso de corticoesteroides tópicos de alta potencia, cuando son usados en áreas grandes e inflamadas de la piel (especialmente en niños) y sobre todo con la técnica de oclusión. El edema como consecuencia de la retención de sodio fué descrito por primera vez en 1955, por la aplicación de 9 α -fluorocortisona y desde entonces ha sido observado con regularidad con todos los corticoesteroides halogenados tópicos, se han registrado casos de hiperglucemia, glucosuria, hipertensión, síndrome de Cushing, hipokalemia e inducción de úlcera péptica, retardo en el crecimiento particularmente en niños así como en casos más graves supresión del eje hipotalamo-hipófisis-suprarrenal, esto último puede ser el resultado de la absorción de un esteroide tópico potente cuando es usado en oclusión sobre un área del 20% de la superficie corporal^{3,5,7,10}.

Efectos Colaterales Locales

A comparación de los efectos colaterales sistémicos los locales se presentan comúnmente, como resultado de el empleo inadecuado de la potencia, el tiempo de aplicación y la automedicación que en términos generales es mayor que la prescripción médica.

La atrofia epidérmica como resultado de los corticoesteroides tópicos presenta un estrato córneo adelgazado, una capa basal aplanada y una capa granular disminuida o pérdida; esta atrofia esta relacionada con la actividad antimitótica de los corticoesteroides tópicos a los queratinocitos, el espesor de los

queratinocitos disminuye y las circunvoluciones dermoepidérmicas están aplastadas durante la terapia. Al deprimir la regulación de colágeno y glucosaminoglicanos así como la síntesis de sustancia protéica fundamental se producen alteraciones idénticas a las observadas en el proceso de envejecimiento (elastosis solar), con disminución del volumen de la dermis dando un aspecto transparente con coloración amarillenta debido a que el colágeno dérmico se hace visible apareciendo telangiectásias, lo que también representa un efecto de la modificación de la transmisión de la luz a través de la epidermis y el colágeno y no un aumento de la cantidad de vasos sanguíneos, cabe aclarar que estos efectos son irreversibles; la "púrpura por desgarró" y las estrias resultan de la atrofia epidérmica con aplanamiento de interfase epidermodérmica. Los melanocitos se encuentran funcional y morfológicamente normales, pero hay disminución en el número lo cual da como resultado la hipopigmentación^{3,5,7,9,10,12,15}.

Los fibroblastos aparecen inactivos después del tratamiento tóxico, la vasoconstricción causada por los corticoesteroides es seguida por vasodilatación, lo cual tiene como resultado telangiectasias fijas, los cambios atróficos dan lugar a pseudocicatrices estrelladas. Los corticoesteroides potentes, especialmente usados en oclusión además de adelgazar la piel pueden causar atrofia local subcutánea y de músculo^{3,10,15}.

Los corticoesteroides pueden causar acné, o erupciones acneiformes, rosácea, dermatitis perioral y granulomas glúteos, tanto en niños como en adultos, esto es más común con el uso de esteroides fluorinados, sobre todo en niños cuando se aplican en el área del pañal y éste o el calzoncito de hule sirven como apósito. En el caso de la rosácea se produce una mejoría inicial pero por lo común se presenta un rebote ulterior o bien cuando el tratamiento es interrumpido se provoca un brote sumamente severo. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el síndrome de dermatitis perioral es provocado por la aplicación de corticoesteroides tópicos de alta potencia en un paciente con rosácea.

En el área inguinal se presentan estrias cutáneas atróficas después de un mal uso de corticoesteroides para el manejo de la tiña de la ingle, lo cual es más frecuente en niños y jóvenes; se ha observado conversión de la psoriasis en placas a formas pustulosas. Estas situaciones son clínicamente difíciles ya que los corticoesteroides simultáneamente alivian los síntomas y agravan en forma oculta la enfermedad^{3,5,7,10,12,15}.

El daño en las funciones inmunes debidas a los corticoesteroides permiten desarrollar infecciones inadvertidas, comúnmente se presenta candidiasis después de la terapéutica con oclusión plástica o cuando es aplicada en zonas de flexión, llegando a convertirse en severa si no es diagnosticada rápidamente. En el caso de

dermatofitos su uso puede enmascarar los signos iniciales y dificultar de manera notable el diagnóstico (tiña incógnita); las infecciones bacterianas se complican y a menudo son el resultado de obstrucción de los poros durante la terapéutica oclusiva, el impétigo suele diseminarse rápido y dificultar el diagnóstico. Lo mismo sucede con las enfermedades parasitarias como la escabiasis en donde sobre todo en niños, en quienes el prurito es atribuido a eccema. En pacientes con rosácea se produce una mejoría inicial de la reacción, pero por lo común se presenta un rebote ulterior o bien si el tratamiento es interrumpido se provoca un brote sumamente severo^{3, 5, 12, 14, 15}.

Otros efectos incluyen glaucoma o cataratas cuando son administrados por largo tiempo alrededor de los ojos; cuando se usan tratamientos con corticoesteroides tópicos en las úlceras por estasis, estas comúnmente evolucionan a la cronicidad, la vasoconstricción fácilmente visible alrededor de la úlcera puede explicar la ausencia de curación debido a la reducción del flujo sanguíneo cutáneo a nivel de los bordes de la misma, así mismo se ha observado disminución en la cicatrización de traumatismos menores cuando los corticoesteroides son aplicados en la piel circundante a las heridas^{5, 7, 10}.

3. DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO

La dermatitis por contacto puede definirse como un trastorno dermatológico de tipo inflamatorio como resultado del contacto directo con uno o más agentes ambientales, principalmente de tipo industrial, pero también de tipo biológico. Esta entidad puede subdividirse según el mecanismo etiopatogénico y características clínicas en dermatitis por contacto a irritante primario y dermatitis alérgica por contacto¹².

La primera constituye el 70 a 80% de los casos (19) y depende de la concentración y duración de la exposición del irritante, siendo los más comunes los ácidos y álcalis, algunos solventes orgánicos, halógenos y materiales vegetales como la hiedra venenosa y medusas. Entre los factores coadyuvantes se citan piel seca, sudoración, pigmentación y actividad pilosebacea, mientras que en los factores propios del irritante resaltan el pH, concentración y duración del contacto, y en ocasiones las características químicas del vehículo en que el irritante ha sido disuelto^{12,13}.

La segunda entidad como su nombre lo indica implica la presencia de un mecanismo alérgico en su patogénesis y de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs pertenece al llamado tipo IV o de hipersensibilidad tardía.

3.1 FISIOPATOGENIA

Tradicionalmente la piel se había considerado como una barrera inerte al medio ambiental externo y que pasivamente era dañada por una respuesta inmunológica al alérgeno de contacto. Durante la década pasada muchos trabajos han demostrado que la piel es un participante activo en la respuesta alérgica, por ello la mayoría de los contactantes medio ambientales son alérgenos de bajo peso molecular (haptenos) que antes de que puedan sensibilizar deben ser procesados y covalentemente unidos a proteínas para formar un antígeno completo²⁰; este "procesamiento" se realiza por las células de Langerhans, llamadas células presentadoras de antígenos de la piel, las cuales son células dendríticas derivadas de la médula ósea y situadas dentro de la capa suprabasal de la epidermis; ultraestructuralmente son identificadas por tener organelos intracitoplásmicos conocidos como gránulos de Langerhans (ó Birbeck), formados por procesos endocíticos²¹. Las células que tienen las mismas características ultraestructurales pero que carecen de gránulos son las llamadas células indeterminadas. En una epidermis normal las células de Langerhans y las células indeterminadas constitutivamente expresan los antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ) en su superficie²². Estas células

tienen una capacidad limitada para la fagocitosis, por lo cual probablemente se involucren mecanismos de endocitosis, degradación del antígeno y reciclaje de los fragmentos antigénicos unidos al HLA-DR lo que hace posible la formación del antígeno completo²³.

Muchos haptenos responsables de la dermatitis alérgica por contacto tienen bajo peso molecular (<500) y son liposolubles. Los conceptos iniciales de la inducción y provocación de la respuesta están directamente encaminados hacia los complejos hapteno-transportador son válidos actualmente. Estudios recientes indican que estas proteínas acarreadoras en la hiperreactividad por contacto son glicoproteínas específicamente de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, de la superficie de las células de Langerhans epidérmicas²⁴. Para que una respuesta alérgica pueda ocurrir las células de Langerhans no sólo deben procesar al antígeno si no también presentarlo a las células CD4 (linfocitos T cooperadores), con receptores específicos al antígeno HLA-DR y al alérgeno de contacto. Dicho receptor en la célula T consiste de CD3, una proteína transductora de superficie unida a Ti, la cual es una proteína cuya región variable actúa como el sitio de unión antígeno específico²⁵, además del complejo CD3-Ti, el antígeno CD4 sobre las células T cooperadoras actúa como un sitio adicional de reconocimiento para HLA-DR sobre las células de Langerhans, por ende, la dermatitis alérgica de contacto puede ocurrir solo si la célula de Langerhans expresa moléculas HLA-DR en su superficie²⁴.

Cuando se aplican haptenos en la piel de un individuo no sensibilizado, esta unión en la superficie de muchas células diferentes incluye a las células de Langerhans en la epidermis y presumiblemente en la dermis. El hapteno modificado de las células de Langerhans entonces migra a los linfonodos regionales dentro de las primeras 24 h. después de que el hapteno fue utilizado. Silberberg-Sinakin y col demostraron por electromicroscopía la presencia de antígenos cargados en las células de Langerhans en indicadores linfáticos. Estas células fueron llevadas de la piel a los nódulos linfáticos regionales²⁵, Macatonia y col. también demostraron un incremento en el número de células dendríticas en los linfo-nodos regionales 24 h. después de la aplicación del hapteno demostrando su migración y dentro del linfonodo la presencia del antígeno²⁶. Aunque es considerable la proliferación de células en las áreas paracorticales (células T) de los linfonodos regionales 3-6 días después de la presencia del hapteno, probablemente solo un pequeño porcentaje de estas células tienen especificidad para el antígeno. Muchas de las células proliferan en respuesta a la producción local de IL-2 derivadas de un pequeño número de células T que tienen receptores para las células que se unen con el hapteno modificado de las células de Langerhans, por lo tanto hay una redistribución de las células T con salida de los nódulos regionales linfáticos y se dirigen hacia los órganos linfoides o a la sangre periférica²².

El papel que las células epidérmicas juegan en la dermatitis alérgica por contacto no se limita al procesamiento y presentación del antígeno, aunque los queratinocitos no expresan normalmente la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad ó la molécula de adhesión intercelular²⁷, ellos secretan varias citocinas y factores del crecimiento que favorecen las funciones inmunológicas y proinflamatorias entre las que destacan IL-1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral α , etc.²⁸. Se ha comprobado que el IFN- γ , puede inducir la síntesis de los antígenos de clase II en cultivos humanos de queratinocitos. Se presume que los queratinocitos que expresan la clase II in vivo son el resultado de la secreción de IFN- γ por activación de células extrañas en la piel. Estudios recientes de queratinocitos clase II transportadores indican que estos tienen una mínima función cuando son utilizados como células accesorias por activación de las células T, por haptenos o proteínas²⁹, así mismo, estudios en ratas y hombres han mostrado que después de la modificación con haptenos, la clase II transportadora de los queratinocitos induce un estado de reposo en lugar de la proliferación de células T³⁰, si dicha función en los queratinocitos está deprimida en la piel con dermatitis por contacto se desconoce.

Como las células de Langerhans interactúan con CD3-Ti, los linfocitos CD4, la interleucina 1 es sintetizada y liberada por las células de Langerhans y quizá por los queratinocitos³¹, en la dermatitis alérgica por contacto la función primaria de IL-1 es activar células T para producir y secretar IL-2, que junto con la IL-1 inducen a su propio receptor (IL-2R) sobre las células T. Aunque IL-2 es un producto sintetizado específicamente por las células CD4, actúa inespecíficamente para estimular células T CD4 y CD8 (citotóxica y supresora, respectivamente), con y sin receptores antígeno específicos, para expresar IL-2R y proliferar en respuesta a IL-2 y secretar INF- γ ³². Por ende, la respuesta final, a un alérgeno de contacto no es específica aunque la célula CD4, CD3-Ti localizan a la dermatitis alérgica por contacto en el sitio de desafío vía su producción de sitio específico de interleucina 2 e INF- γ , las cuales activan las células T citotóxicas, las células asesinas naturales y macrófagos³³; estas células, junto con sus mediadores solubles producen edema epidérmico (espongiosis) e infiltrado epidérmico, los cuales aunque no patognomónicos son característicos de la dermatitis alérgica por contacto.

En la inducción de la sensibilización los haptenos modificados de las células de Langerhans deben interactuar con las células T que tienen receptores apropiados para las mismas en los receptores antigénicos, esta activación de las células T requiere no solo el reconocimiento de moléculas de la superficie celular de la célula de Langerhans hapteno modificada si no que también requiere que otra coestimulación molecular esté presente en la presentación del antígeno. En los ratones y presumiblemente en el hombre estas son subclases de las células T ayudadoras las cuales son distinguibles por los contornos de la citocina. Las células Th1 producen IL-2 y IFN- γ , mientras que las células Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-10. Además las células Th1 son una subclase, la cual puede en forma de

transferencia pasiva producir las respuestas de hipersensibilidad tardía³³. La activación de las células T que tienen características de Th1 requieren además de la expresión de haptenos clase II HLA que las células de Langerhans exhiben, a la molécula B7/BB-1 que se une con CD28 al receptor de superficie de la célula T CD28³⁴. La activación de las células T con características Th2 requiere de la expresión de haptenos clase II HLA por las células de Langerhans así como por un segundo mensajero, IL2. Si la IL-1 fue secretada o unida a la membrana lo cual es crítico para favorecer la función del segundo mensajero para la activación de la célula Th2, es algo que permanece aún en debate³⁵.

El INF- γ induce la producción del factor de necrosis tumoral por los monocitos, y más probablemente por las células de Langerhans³⁶. Tanto el factor de necrosis tumoral como IL-1 inducen interleucina 6³⁶, la cual es producida por una variedad de células incluyendo los queratinocitos³⁷. IL-6 es conocida por regular antígenos de clase II en las células de Langerhans³⁸ y por funcionar como un segundo mensaje para la producción de IL-2 por las células T maduras³⁹. Los queratinocitos producen también interleucina 8 (potente quimiotáctico para neutrófilos y linfocitos)⁴⁰.

Recientemente se ha mostrado que los mastocitos también se activan durante la dermatitis alérgica por contacto debido probablemente a un factor de unión antigénica derivado de células T⁴¹, y en el ratón este factor causa liberación de serotonina dos horas después de la exposición, siendo I a las 1.5, 8 y 24 h. asociándose con niveles séricos elevados de histamina a las 1 a 4, 12 y 48 h.²⁰. Por lo tanto se sugiere que las aminas vasoactivas son importantes reguladores de la dermatitis alérgica por contacto vía su inducción por los poros endoteliales que permiten el ingreso o egreso de efectores celulares, el primero de los dos picos a las 1 a 4 y 12 h. que podrían ser de gran relevancia ya que corresponden más estrechamente a la aparición del infiltrado celular, el cual inicia tempranamente entre dos y cuatro horas alcanzando su máximo a las 24 h. después de la exposición alérgica⁴². La presencia de un tercer pico de histamina a las 48 h. en el momento en que ha disminuido la reacción sugiere que la histamina la cual se sabe ejerce un efecto estimulador sobre los linfocitos T supresores, puede estar involucrada en la regulación de la reacción en las fases tardías⁴³. Los basófilos pueden jugar un papel similar en este tipo de regulación ya que en los humanos del 5 al 15% de los infiltrados celulares en las reacciones alérgicas están presentes⁴⁴. La participación de los mastocitos y los basófilos en la dermatitis alérgica por contacto puede explicar la concurrencia de urticaria y eccema como se observa en ciertas respuestas alérgicas como la "Dermatitis por Contacto a proteínas"⁴⁵.

Una vez que las reacciones alérgicas ocurren, una variedad de factores entran en juego para terminar la reacción destacando la descamación de piel cargada de antígenos y la degradación enzimática o celular del antígeno con la

destrucción de las células de Langerhans. Además en respuesta a la estimulación del INF- γ los macrófagos producen prostaglandinas especialmente tipo E, y tanto como la E1 como la E2 inhiben la producción de IL2 y la expresión de IL-2R. Por ello los mediadores solubles ya sea la histamina o prostaglandinas son los responsables de detener la reacción y juegan un papel activo para frenar la respuesta⁶⁶.

3.2 DERMATOPATOLOGÍA DE LA DERMATITIS POR CONTACTO

Las dermatitis por contacto tienen una variedad de expresiones clínicas cada una con características histológicas propias. La dermatitis alérgica por contacto y la dermatitis por contacto no mediada inmunológicamente son las más comunes, menos frecuentemente se encuentran las modalidades de dermatitis por contacto fototóxica y fotoalérgica, la urticaria por contacto y raramente la "dermatitis por contacto" provocada por agentes sistémicos.

La espongiosis o edema intercelular entre las células espinosas epidérmicas es el sello histológico característico de la Dermatitis por Contacto, en fase temprana la cantidad de espongiosis puede ser mínima o moderada dentro de una piel normal o engrosada acompañada por un infiltrado perivascular superficial de linfocitos, histiocitos y usualmente eosinófilos. Conforme el edema epidérmico se acumula los queratinocitos se van separando formando microscópicamente o clínicamente vesículas visibles (y ocasionalmente bulas), con palidez de la dermis papilar; costras escamosas (plasma, paraqueratosis y células inflamatorias) dentro del estrato córneo, pueden también estar presentes erosiones y ulceraciones.

Conforme la lesión clínica persiste, la característica histológica de la Dermatitis por Contacto evoluciona (fase subaguda), con la espongiosis característica típicamente presente dentro de una epidermis engrosada, acompañada por un extenso edema que reemplaza al colágeno dentro de la dermis papilar. Las lesiones tardías (fase crónica) pueden eventualmente mostrar sólo residuos de espongiosis (costra escamosa) en el estrato córneo, con hiperplasia epidérmica irregular suprayacente a una dermis papilar fibrótica y engrosada.

La dermatitis por contacto no inmunológica progresa por estados clínicos e histológicos similares a los anteriores, a menudo acompañados por edema intracelular así como espongiosis al tiempo que conducen a cambios reticulares (degeneración) además de necrosis epidérmica. El infiltrado inflamatorio puede contener neutrófilos así como linfocitos, histiocitos y eosinófilos; a pesar de estas sutiles diferencias histológicas a veces no es tan confiable la diferenciación entre ambas entidades. Las características histopatológicas observadas en las biopsias de pruebas del parche a menudo simulan a aquellas de la dermatitis original⁶⁷.

3.3 DIAGNÓSTICO

La base del diagnóstico de la dermatitis alérgica por contacto es la elaboración de una historia clínica cuidadosa, con un interrogatorio acucioso que nos oriente a la posible causa; la aplicación de las pruebas epicutáneas nos proporciona el beneficio de determinar en forma precisa la o las sustancias implicadas en el proceso de sensibilización, cuando el cuadro clínico que estamos estudiando corresponde a una dermatitis alérgica por contacto.

Pruebas Epicutáneas

Las pruebas del parche son una invaluable herramienta en el diagnóstico de la dermatitis alérgica por contacto así como para establecer su causa. Los alérgenos son formulados en concentraciones apropiadas y puestos en forma superficial en depósitos de aluminio de aproximadamente 1 cm² conocidos como Finn Chambers. Los depósitos son aplicados en tiras en la espalda de los pacientes y mantenidas en su lugar por un parche hipoalérgico.

Los parches son removidos después de 48 h. y la piel examinada se lee por medio de símbolos (+), de acuerdo con la Asociación Internacional de Dermatitis por Contacto (ver tabla VIII)¹⁹ las respuestas positivas son caracterizadas por prurito y edema eritematoso, y a veces acompañadas por vesículas, todo ello puede estar extendido más allá del margen del parche cuando la respuesta es fuertemente positiva. Con muchas sustancias la respuesta alérgica se presenta a las 48 h., pero algunos químicos por ejemplo la neomicina causan respuestas tardías, por lo que una lectura secundaria de los parches a las 96 h. es rutinaria.

TABLA VIII

NT	PRUEBA NEGATIVA
±	DUDOSA
+	DÉBIL (no vesicular) reacción positiva. Eritema, posibles pápulas
++	FUERTE reacción positiva. Edema, vesículas e infiltración
+++	EXTREMA reacción positiva. Propagación, bulas, ulceración.

Las pruebas del parche son simples y comúnmente usadas, pero los resultados no son siempre fáciles de interpretar. La reacción clásica es debida a una hipersensibilización mediada por células (tipo IV), pero las reacciones falsas positivas pueden ocurrir, esto sucede en el síndrome de la "espalda enojada" o "piel excitada" el cual se presenta en más del 40% de los pacientes con múltiples reacciones positivas, en donde un resultado extremo (+++) produce un estado de

piel hiperreactiva, causando en otros sitios una reacción dudosa o positiva. Otra causa de las reacciones falsas positivas es el uso de químicos irritantes de las pruebas del parche, ésto se evita cuando una batería estándar de alergenos se obtiene de una fuente comercial. Hay muchas baterías de alergenos a nivel mundial que incluyen los alergenos más frecuentemente usados (ver tabla IX)¹⁹.

TABLA IX

ALERGENOS MÁS COMUNES EN LA DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO

ALERGENO	ORIGEN
NÍQUEL	Joyería, broches, herramientas.
BÁLSAMO DEL PERÚ	Perfumes, frutas cítricas.
DICROMATO	Cemento, cuero, fósforos.
PARAFENILDIAMINE	Tintes para el pelo, ropa.
QUÍMICOS DEL CAUCHO	Zapatos, guantes, ropa.
COLOFONIA (ROSIN)	Adhesivos del yeso, colodium.
NEOMICINA	Medicamentos tópicos.
BENZOCAINA	Medicamentos tópicos.
PARABENOS	Conservadores de cosméticos y cremas.
ALCOHOL-LANOLINA	Lanolina, cosméticos, cremas.
IMIDAZOLIDINIL UREA	Conservadores de cremas y cosméticos
FORMALDEHÍDO ACUOSO	Ropa, cosméticos, pegamentos, papel.
RESINA EPÓXICA	Pegamentos

El procedimiento es muy sencillo usando cámaras de aluminio preensambladas, las cuales son colocadas en la parte superior de la espalda, si hay eccema se puede usar cualquier otra área. Los alergenos en forma de solución son aplicados, usando pipeta o un palo de naranjo, actualmente se encuentran envasadas en jeringas desechables, posteriormente se depositan sobre un papel filtro el cual está colocado dentro de las cámaras de aluminio, muchos alergenos

son diluidos en petrolato y aplicados en línea a través del diámetro de la cámara, no se requiere una preparación especial en la piel, las cámaras son fijadas en la espalda con el botón hacia arriba y son presionadas firmemente contra la piel para retirar el aire y extender el alérgeno sobre el área ocluida por la cámara, así muchas tiras pueden ser aplicadas. Los sitios de aplicación son cuidadosamente marcados en la piel de los pacientes, y deben ser anotados en el expediente¹⁹.

Pruebas Intradérmicas

Las pruebas intradérmicas son útiles para evidenciar la reacción a alérgenos sospechosos en problemas respiratorios, pero tienen una mínima respuesta para las enfermedades cutáneas alérgicas. Los resultados positivos aislados son buena evidencia de respuestas alérgicas tipo I, reacciones tardías pueden también ocurrir 24 a 48 h. después y éstas representan la hipersensibilidad tardía al alérgeno (tipo IV). El dermatografismo puede llevar a resultados falsos positivos, el tratamiento con antihistamínicos puede causar resultados falsos negativos. Aún más confusos son los resultados múltiples positivos fundamentados en algunos pacientes con eccema atópico severo. Las pruebas por punción pueden ocasionalmente ser de ayuda en el rastreo de la causa de una urticaria sin dermatografismo, aunque el alérgeno usualmente es sospechado en la historia clínica y ésta siempre es más importante que el resultado de la prueba¹⁹.

4. DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO A ESTEROIDES

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

El primer reporte en la literatura en el cual se reconoce a un esteroide (hidrocortisona) como agente contactante aparece en 1959 por Burckhardt en Alemania⁴⁸, identificándose en la actualidad a más de 50 esteroides como agentes productores de dermatitis alérgica por contacto⁴⁹ (ver apéndice 2). Con la modificación en la estructura molecular de los carbonos 16, 17, 20 y 21, se han mejorado sus propiedades antiinflamatorias y por otro lado dichas modificaciones son responsables de la mayoría de las reacciones alérgicas cuya importancia y frecuencia han sido subestimadas⁵⁰. La prevalencia reportada entre los pacientes sometidos a pruebas del parche varía entre 0.2% y 4.8%^{49,52,53}.

4.2 FISIOPATOGENIA

Debido a que los esteroides son parcialmente metabolizados en el hígado y en la piel antes de incorporarse a la circulación sanguínea posterior a su administración percutánea o vía oral, se ha considerado que sus metabolitos son los agentes causales en la dermatitis alérgica por contacto, aún incluso después de su administración parenteral; sin embargo, los metabolitos responsables de este fenómeno no se conocen con exactitud. Se ha postulado que algunos productos de degradación como son los glioxales-esteroides pueden funcionar como haptenos, debido a su unión fuertemente covalente con residuos de arginina de posibles proteínas transportadoras de la epidermis⁴⁹.

Por otro lado, las modificaciones a nivel de los carbonos 17 y 21 incrementan la característica lipofílica de las moléculas y probablemente mejoren la absorción percutánea favoreciendo así una mayor exposición de la misma a la célula de Langerhans aumentando su potencial alergénico⁵², fenómeno que ocurre debido a la presencia de receptores para esteroides tanto en la dermis como la epidermis⁵⁴. Así mismo, en la génesis de la dermatitis alérgica por contacto a esteroides pueden intervenir una serie de factores que incluyen el vehículo de la sustancia, hidratación del estrato córneo, variantes anatómicas regionales, dermatosis subyacente, edad, dosis y tiempo de exposición³.

Por último se considera que tanto HLA-B8 como HLA-DR3 son potencialmente importantes en la hipersensibilidad por contacto a la hidrocortisona, con una fracción etiológica de aproximadamente el 50% de los casos, sin embargo se requieren estudios con una serie mayor de 75 pacientes para confirmar estos datos⁵⁴.

4.3 CUADRO CLÍNICO

No existe manifestación clínica patognomónica que nos induzca a pensar en la enfermedad; los corticoesteroides poseen un efecto antiinflamatorio lo que enmascara las reacciones de sensibilidad por contacto (así como muchos otros efectos colaterales) a los mismos o a otros ingredientes de la preparación, lo cual da como resultado un cuadro clínico atípico y dificulta la interpretación de las reacciones a las pruebas del parche⁵⁵.

En la fase aguda las lesiones son eczematosas y no es fácil sospechar la entidad. Las manifestaciones clínicas son generalmente subagudas o crónicas (eritematosas, escamosas, edematosas y algunas veces papulares); se ha observado la aparición de fotoalergia por contacto a la hidrocortisona y eritema generalizado o erupciones exantemáticas después de la administración sistémica de corticoesteroides^{49,55}.

Los pacientes que son más vulnerables a presentar hipersensibilidad a los corticoesteroides tópicos generalmente padecen de dermatitis atópica, úlceras en las piernas, dermatitis por estasis y dermatitis alérgica por contacto en manos ya que se encuentra dañada la función de barrera en la piel lesionada. Lo mismo ocurre en otras dermatosis que presentan lesiones intertriginosas como en el pénfigo benigno familiar crónico donde la alergia a los corticoesteroides también se ha comunicado^{49,56}.

4.4 DIAGNÓSTICO

La incapacidad de las lesiones de llegar a la curación lleva al profesional a prescribir otro, de suaves a fuertes preparaciones de corticoesteroides, ésto a menudo no trae alivio de los síntomas y causa otros efectos adversos de los mismos (atrofia, rosácea, dermatitis perioral, etc), lo que confunde aún más el cuadro clínico dificultando el diagnóstico. En casos excepcionales, la alergia por contacto puede expresarse por sí misma como una reacción similar en otro lado del cuerpo. Otro factor que también dificulta el diagnóstico es que los pacientes con eccema crónico tienden a desarrollar en forma concomitante hipersensibilidad a muchos ingredientes de los medicamentos tópicos; más del 80% de los pacientes con alergia a los corticoesteroides reaccionan con otros, principalmente alergias iatrogénicas, por lo tanto cuando no se puede indentificar el agente causal alergeno el paciente puede ser sensible a muchos, incluyendo los corticoesteroides⁵⁵.

Pruebas de Parche

El diagnóstico es usualmente hecho con las pruebas del parche, el más comúnmente usado es el método CHAMBER Finlandés (ver capítulo 3.3). Las lecturas se realizan a las 48 y 96 h. después de la aplicación siendo retirado en la primera lectura. Algunos autores recomiendan la lectura tardía en el día 7-8, ésto permite mayor sensibilidad de la prueba ya que muchos corticoesteroides sólo reaccionan después de un período considerable de tiempo (5 a 6 días). Las reacciones se reportan de acuerdo con los estándares del grupo Internacional de Investigación de Dermatitis por Contacto. Los vehículos que se emplean son el etanol y el petrolato, y el advenimiento de éste último como vehículo de los esteroides en la prueba del parche resulta favorable por la disminución de la reactividad y estabilidad. El etanol, el cual también se ha usado, tiene baja reactividad y características de solubilización razonables, desafortunadamente la viabilidad del etanol puede afectar la concentración del material de la prueba y la preparación con intervalos frecuentes haciéndola menos práctica. Es conocido que los corticoesteroides algunas veces son degradados durante su almacenamiento con etanol, pero no hay datos disponibles de los efectos del almacenamiento en petrolato. Se ha propuesto que la concentración de la preparación en las pruebas del parche pueden ser de dos a 100 veces más altas que en aquéllas usadas en la preparaciones clínicas^{49,56}.

Existe mucha dificultad en saber si el vehículo es el origen de la alergia o el corticoide por si mismo, haciéndose indispensable estar alerta para identificar cual es el culpable, por lo que muchos investigadores además de usar el corticoide en etanol o petrolato usan la preparación comercial, demostrándose en muchos casos resultados casi idénticos. En un estudio de 10 pacientes, solo 3 reaccionaron a los corticoides comerciales en la segunda lectura, pero todos reaccionaron en el 3º ó 4º día indicando la importancia de la lectura tardía y de esta manera excluyendo la posibilidad de una alergia al vehículo⁵⁶.

Se pueden producir efectos enmascarados con las pruebas del parche ya que los corticoesteroides pueden suprimir una reacción de sensibilidad o retardar la respuesta; en el caso ideal una alergia por contacto se fundamenta mejor por las preparaciones comerciales de corticoesteroides; sin embargo pueden ocurrir falsas negativas con las preparaciones y también se han observado reacciones positivas en corticoesteroides individuales con altas concentraciones. Lo contrario también puede suceder, una reacción positiva a la preparación pero falsa negativa a los corticoesteroides. Algunas veces un uso o repetición abierta de la aplicación de la prueba es necesaria para obtener una reacción positiva, en este tiempo el corticoesteroide puede causar alergia de contacto sobre el sitio del eccema, produciendo exacerbación clínica de las lesiones^{49,56}.

En algunas ocasiones se puede encontrar una reacción que ocurre completamente después de la primera lectura, primordialmente con los esteroides potentes, es el llamado "efecto del borde", reacción que sólo es aparente en el borde de la prueba del parche y no en el medio; por ejemplo esto sucede con budesonide, probablemente como un predominante efecto antiinflamatorio en el centro del parche cuando las concentraciones son altas y hay un efecto alergisante sobre el borde; este fenómeno desaparece en las lecturas tardías y la prueba completa en el sitio presenta eccema, ocurriendo también cuando es usado gel seco "dry gels" como vehículo.

En otras pruebas también ocurre el fenómeno de vasoconstricción o efecto de blanqueamiento en la primera lectura, producido principalmente con corticoesteroides de alta potencia cuando son diluidos en solución de etanol. Este contraste puede ser llamado "vasodilatación reactiva" y se expresa como un débil eritema sobre el sitio de la prueba del parche, lo cual sin embargo, debe ser observado posteriormente ya que esto también puede ser el inicio de una reacción alérgica a los corticoesteroides⁴⁹.

4.5 REACCIONES CRUZADAS

Muchos pacientes alérgicos a los corticoesteroides reaccionan a muchos de ellos, las múltiples alergias pueden ser debidas a reacciones cruzadas o a una múltiple sensibilización concomitante o a ambas. La posibilidad de las reacciones cruzadas está basada por observaciones de alergias a los corticoesteroides no usados en ciertas ciudades como por ejemplo la budesonida en Japón y el pivalato de tixocortol en Bélgica. Un estudio reciente basado sobre reportes de reacciones cruzadas en hipersensibilidad por contacto a corticoesteroides indica que las reacciones cruzadas ocurren 6 a 7 veces más frecuentemente dentro de los 4 grupos de corticoesteroides estructurales que entre ellos mismos. Esos grupos se distinguen uno de otro por las diferentes sustituciones en el anillo D o de la cadena lateral C20, C21 de la molécula esteroidea y fueron clasificados por Coopman y col., como hidrocortisona tipo (clase A); el de acetónido de triamcinolona tipo (clase B); betametasona tipo (clase C) y el de 17-butilato de hidrocortisona (clase D) (ver tabla X)⁴⁸. En grandes series de pacientes seleccionados de dermatitis por contacto (2073 pacientes) se documentó alergia a uno o más corticoesteroides (2.9 a 4.8%), Burden y Beck fundamentaron que el 5.1% de ellos presentaron reacciones cruzadas; el budesonide y el tixocortol identifican muchos de estos casos; por ejemplo el budesonide es el mejor marcador para detectar sensibilidad por contacto a esteroides del grupo B, con el grupo D, el budesonide presenta reacción cruzada con el 17-butilato de hidrocortisona, prednicarbate y dipropionato de alclometasona. El pivalato de tixocortol es un buen marcador para detectar la sensibilidad por contacto a esteroides tales como hidrocortisona y compuestos relacionados^{49,55-57}.

La elección del vehículo es crucial para detectar la sensibilidad a los esteroides, por ejemplo con la hidrocortisona se encontró que la mayoría de las reacciones positivas ocurrieron cuando se utilizó dimetil sulfóxido de etanol que cuando se utilizó etanol, por lo tanto siempre que sea posible deben usarse las condiciones óptimas para no influir en los modelos de reacción cruzada⁵⁸.

TABLA X

CLASIFICACIÓN DE COOPMAN DE LOS GRUPOS DE CORTICOESTEROIDES

GRUPO	CORTICOESTEROIDES
Grupo A	Hidrocortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, meprednisona.
Grupo B	Acetónido de triamcinolona, amcinonida, desonide, budesonide.
Grupo C	Dexametasona, betametasona
Grupo D	17-butilato de hidrocortisona y 17- butirato de clobetasona, prednicarbato, 17- butirato de alclometasona, 17- valerato de betametasona.

A pesar de que estas observaciones están apoyadas en muchos pacientes, la budesonida en particular tiende a presentar reacción cruzada no solo con el grupo B, del cual es teóricamente perteneciente sino también con el grupo D, particularmente con el 17-butilato de hidrocortisona, dipropionato de alclometasona y prednicarbato^{49,58}.

4.6 TRATAMIENTO

El tratamiento fundamentalmente es tópico y dependerá del estado en que la piel se encuentre; existen diversos criterios para el manejo de la dermatitis alérgica por contacto a esteroides, pero podemos englobarlos en dos tipos fundamentales: el conservador y la terapia esteroidea.

En la fase aguda (eccematosa) se recomiendan medicamentos antiflogísticos y emolientes. Los fomentos húmedos cada 12 hrs con agua alcoholizada (1 parte de alcohol por 4 de agua) o con agua débilmente permanganatada (1/20 000), o bien los baños regionales o generales con permanganato de potasio en los eccemas. En las lesiones vesiculares, bulosas ó con infección secundaria, se sugieren jabones de permanganato de potasio o solución de acetato de aluminio (solución de Burow). Después deberán cubrirse las áreas con pastas hídricas no grasosas ya sea de preparación comercial o magistral^{12,58,59,60}.

En la fase subaguda cuando la inflamación ha cedido se sugiere linimento oleocalcáreo ó pasta hídrica aplicada sobre la piel ligeramente humedecida, aceite de almendras dulces ó cold cream fresco . Los colorantes como la calamina, eosina o la solución de Milán tienen acción sedante antipruriginosa⁵⁸.

En la fase crónica se usarán reductores, como soluciones y pastas de ictiol, barnices de alquitrán de hulla del 4 al 20% o pinceladas de alquitrán puro, usadas durante la noche, pero deberá suspenderse si se presenta cualquier brote de eccema en esos sitios^{12,58,59}.

Otras formas de tratamiento que también han sido usadas incluyen la fototerapia tanto con PUVA como con UVB, rayos Grenz, inducción de tolerancia e inmunosupresores⁶⁰.

El uso de sedantes puede ser necesario en algunos casos como por ejemplo la hidroxicina utilizada como sedante más que como antihistamínico, ya que estos últimos no juegan un papel importante en la fisiopatogenia por lo tanto no son útiles en el tratamiento. En casos más severos se recomiendan psicotrópicos del tipo de la clorpromazina y el diazepam ⁵⁹.

En cuanto al tratamiento esteroideo, se recomienda utilizar un esteroide tópico que pertenezca a un grupo diferente del implicado en la sensibilización, recordando evitar también aquellos en que se ha observado reacción cruzada con el medicamento en cuestión.

5. DISEÑO EXPERIMENTAL

5.1 PROBLEMA

Si los esteroides de aplicación tópica son reconocidos en la actualidad como moléculas sensibilizantes por contacto, y las pruebas del parche son un método diagnóstico en esta entidad, se puede cuestionar...

- 1. ¿Cuál es la prevalencia de la dermatitis alérgica por contacto a los esteroides tópicos en el Centro Dermatológico Pascua?*
- 2. ¿Cuáles son los esteroides tópicos que producen más frecuentemente dermatitis alérgica por contacto en el Centro Dermatológico Pascua?*

5.2 HIPÓTESIS

Para el problema no. 1.

- NULA: los esteroides tópicos NO SON causa de dermatitis alérgica por contacto en nuestro medio.*
- POSITIVA: los esteroides tópicos SON causa de dermatitis alérgica por contacto en nuestro medio..*

5.3 OBJETIVOS

- 1. Determinar la prevalencia de dermatitis alérgica por contacto a esteroides tópicos en el Centro Dermatológico Pascua.*
- 2. Determinar la frecuencia de los esteroides tópicos más comúnmente involucrados en la dermatitis alérgica por contacto en el Centro Dermatológico Pascua.*
- 3. Conocer las condiciones actuales del manejo de esteroides tópicos en nuestro medio.*

5.4 METODOLOGÍA

Lugar.

◊ *Clínica de Dermatitis por Contacto del Centro Dermatológico Pascua.*

Diseño

◊ TIPO DE ESTUDIO

- *Estudio observacional descriptivo, transversal y prospectivo.*
- *Estudio cuasi-experimental, prospectivo. Este punto en particular se refiere a la manipulación con pruebas de parche para conocer sensibilidad y especificidad de esta prueba diagnóstica sin presencia de un grupo control.*

Pacientes

Pacientes portadores de dermatitis vistos en la consulta externa de la clínica de Dermatitis por Contacto, con el antecedente de aplicación tópica de esteroides.

◊ CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- *Cualquier sexo, entre 15 A 55 Años de edad*
- *Aplicación formal de esteroides tópicos en los últimos 6 meses.*
- *Presencia de dermatosis actual*

◊ CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- *Dermatosis inflamatorias generalizadas.*
- *Embarazo*
- *Administración de esteroides sistémicos en los últimos dos meses.*

Tamaño de la Muestra

Todos los pacientes que un plazo de dos meses puedan ser captados en la Clínica de Dermatitis por Contacto con el antecedente de aplicación tópica de esteroides y cuadro actual de dermatosis.

Definición de Variables

Para el problema 3.....

⇒ Variables primarias: frecuencia de la dermatitis por contacto alérgica en pacientes dermatológicos

⇒ Variables secundarias: edad, sexo, motivo de consulta, tipos de esteroide utilizados, tiempo de aplicación, fuente de la prescripción, dermatosis que origino la prescripción y efectos colaterales.

5.5 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este protocolo de investigación dado sus objetivos, contempla la realización de los diseños metodológicos mencionados previamente. El primero pretende identificar la prevalencia de la dermatitis alérgica por contacto a esteroides tópicos así como la frecuencia de los mismos para lo cual solo se describirán los hallazgos relevantes al respecto, mediante cédula de recolección de datos en relación a la presencia o ausencia de pruebas epicutáneas positivas (ver apéndice no. 3). En el segundo, a los mismos pacientes se les aplicará la prueba del parche en las regiones supraescapular e interesápulovertebral de ambos lados, utilizando la serie de esteroides de Chemotechnic (ver apéndice no. 4). La lectura de la cutirreacción se efectuará a las 48 y 96 h. de su aplicación, de acuerdo con el "estándar de oro" establecido por la Asociación Internacional de Dermatitis por Contacto (ver tabla VIII)

5.6 ANÁLISIS DE DATOS.

Para el problema # 1 y # 2:

Se llevarán a cabo análisis de distribución de frecuencias con medidas de tendencia central y de dispersión.

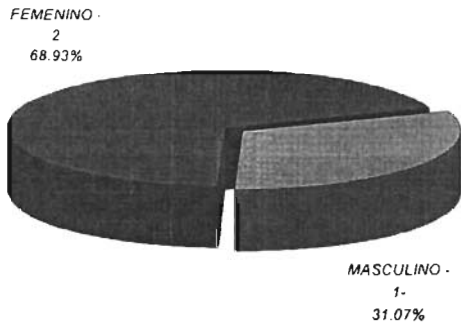
5.7 EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

Sexo:

Se realizaron durante un período de 3 meses pruebas del parche a un total de 103 pacientes, de los cuales 71 pertenecieron al sexo femenino (68.83%) y 32 al sexo masculino (31.06%) (ver gráfica #1)

GRÁFICA #1

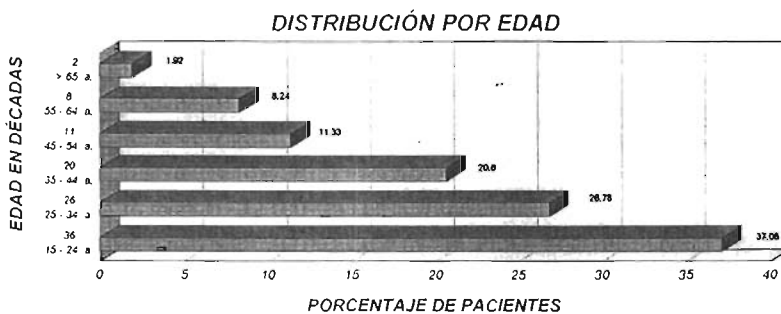
SEXO



Edad:

La edad de los pacientes se presentó en un intervalo de 15 a 70 años, clasificándose en 6 intervalos de 10 años cada uno; distribuyéndose de la siguiente manera (ver gráfica #2):

EDAD	PACIENTES	PORCENTAJE
15 a 24	36	37.08
25 a 34	26	26.78
35 a 44	20	20.60
45 a 54	11	11.33
55 a 64	8	8.24
> 65	2	1.94

GRÁFICA #2

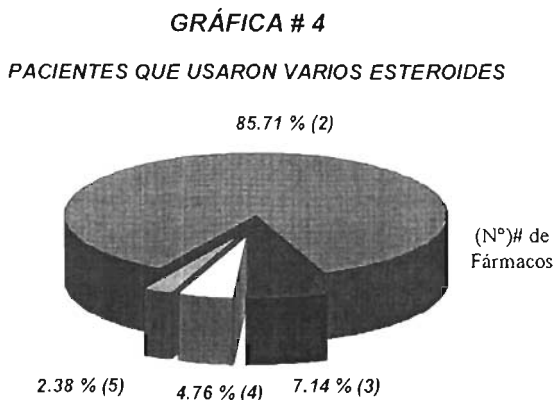
PROMEDIO	34.15 ± 14.27
MEDIANA	31
MODA	30

Esteroides Utilizados:

Del total de 103 pacientes 61 (60.19%) usaron un solo tipo de esteroide, mientras que 42 (39.81%) pacientes usaron más de dos clases de esteroides (ver gráfica # 3)

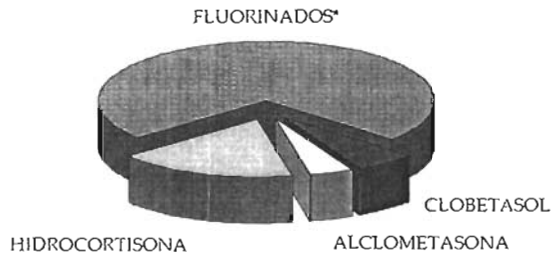


De el total de 42 pacientes que usaron más de un fármaco la distribución es la siguiente: 36 usaron 2 fármacos (85.71%); 3 pacientes usaron 3 fármacos (7.14%); 2 pacientes usaron 4 fármacos (4.76%); y 1 paciente uso 6 fármacos diferentes (2.38%). (ver gráfica # 4)



Del total de esteroides utilizados los más frecuentes fueron los fluorinados tales como la fluocinolona, halcinonida, fluorocorticoides, dexametasona, betametasona, fluocortolona, fluometasona, fluocinonida y triamcinolona; en segundo lugar la hidrocortisona; y en tercer lugar el clobetasol. (ver gráfica #5)

GRÁFICA #5

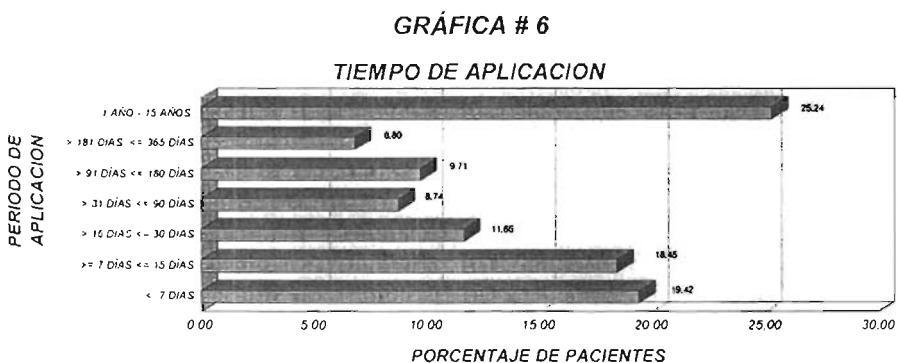
ESTEROIDES UTILIZADOS

Muchos pacientes utilizaron varios tipos de esteroides; por ejemplo del total de pacientes 72 usaron esteroides fluorinados como monoterapia, mientras que 16 usaron esteroides fluorinados en combinación con otro esteroide, siendo el más frecuentemente asociado la hidrocortisona (11 pacientes) y en segundo lugar la alclometasona (3 pacientes)

Tiempo de Aplicación:

El tiempo de aplicación también tuvo un amplio intervalo, ya que hubo pacientes que se lo aplicaron por menos de 7 días, hasta aquellos que lo utilizaron por más de 15 años; encontrándose que el porcentaje más alto fue entre 1 a 15 años (26 pacientes) seguido de aquellos que lo usaron menos de 7 días (20 pacientes)(ver gráfica #6)

TIEMPO DE APLICACION	PACIENTES	PORCENTAJE
< 7 DÍAS	20	19.42
>= 7 DÍAS <= 15 DÍAS	19	18.45
> 16 DÍAS <= 30 DÍAS	12	11.65
> 31 DÍAS <= 90 DÍAS	9	8.74
> 91 DÍAS <= 180 DÍAS	10	9.71
> 181 DÍAS <= 365 DÍAS	7	6.80
1 AÑO - 15 AÑOS	26	25.24



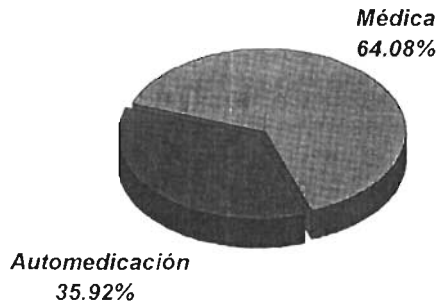
Resultado de las pruebas del parche.

De acuerdo con la serie de esteroides de Chemotechnic, solo un paciente (cédula # 98) resulto positivo en la segunda lectura. Cabe señalar, que dicho paciente solo había utilizado monoterapia con hidrocortisona por el diagnóstico subyacente de Dermatitis por Contacto al desodorante, siendo la prueba epicutánea positiva al pivalato de tixocortol. Esta positividad representa el 1.03% de la muestra estudiada.

Prescripción:

De el total de pacientes estudiados, en 66 casos la prescripción fue realizada por un médico, correspondiendo al 64.08%; los pacientes restantes (37) autoprescribieron el esteroide correspondiendo al 35.92%. (ver gráfica #7)

GRÁFICA # 7
PRESCRIPCIÓN



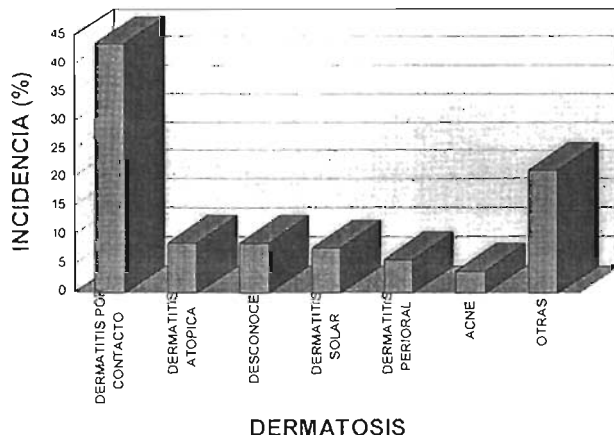
Motivo de la Prescripción:

El diagnóstico dermatológico que más frecuentemente motivó la aplicación del esteroide fue la Dermatitis por Contacto en 45 pacientes (43.68%); Dermatitis Atópica en 9 (8.73%) y aquellos en los que no fue posible determinar el diagnóstico preciso 9 (8.73%) pacientes; en 4° lugar la Dermatitis Solar con 8 (7.76%) pacientes. A continuación se muestran en la tabla los diagnósticos y su frecuencia. (ver gráfica # 8).

DERMATOSIS	INCIDENCIA	PORCENTAJE
DERMATITIS POR CONTACTO	45	43.68
DERMATITIS ATÓPICA	9	8.73
DESCONOCE	9	8.73
DERMATITIS SOLAR	8	7.76
DERMATITIS PERIORAL	6	5.82
ACNE	4	3.88
OTRAS	22	21.35

GRÁFICA # 8

DIAGNÓSTICO DERMATOLÓGICO E INCIDENCIA

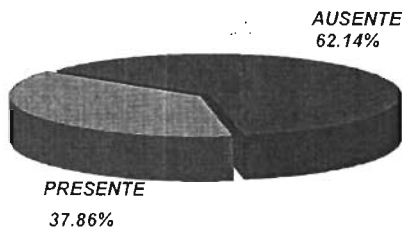


Efectos Colaterales:

Se encontraron efectos colaterales en 39 (37.86%) de los 103 pacientes, mientras que los 64 (62.14%) restantes no los reportaron. (ver gráfica #9)

GRÁFICA # 9

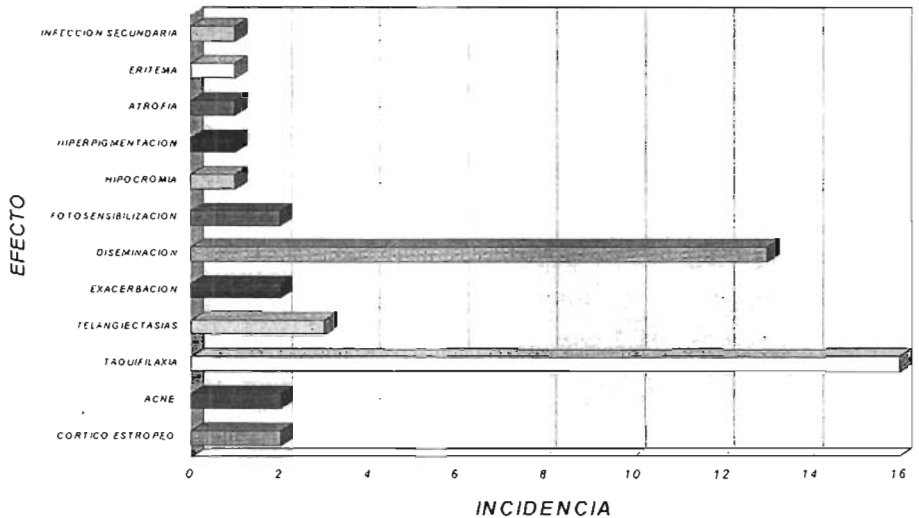
EFFECTOS COLATERALES



Los efectos colaterales que se presentaron con mayor incidencia fueron la taquifilaxia en 16 pacientes seguida de la diseminación de las lesiones en 13 pacientes. Algunos pacientes presentaron hasta cuatro efectos colaterales diferentes. En la tabla siguiente se muestran los efectos colaterales y su incidencia. (Ver gráfica #10)

GRÁFICA # 10

EFECTOS COLATERALES



6.- CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos encontramos las siguientes conclusiones:

1. Observamos que en el grupo de pacientes estudiado existió un predominio marcado en el sexo femenino con un 68.93%
2. Los grupos de edad más afectados, se encontraban entre los 15 y 24 años, seguidos de el grupo etario de 25 a 34 años, siendo evidente el predominio en pacientes jóvenes.
3. La mayor parte de los pacientes estudiados aplicaron un solo tipo de esteroide, seguidos de aquellos que aplicaron 3 y cuatro productos distintos durante su tratamiento esteroideo. Los esteroides más utilizados en nuestra casuística fueron los fluorinados y de estos el acetónido de fluocinolona, el valerato y dipropionato de betametasona, el acetato de dexametasona y la halcinonida. De los esteroides no fluorinados el primer lugar lo ocupó la hidrocortisona, seguida de la alclometasona y el clobetasol.
4. El tiempo de aplicación osciló de menos de 7 días a 15 años de uso continuo, siendo lo más frecuente su utilización entre 7 días y un año.
5. El mayor porcentaje de pacientes había utilizado el esteroide por prescripción médica 64.08%, siendo la automedicación menor de lo esperado (35.92%).
6. El diagnóstico dermatológico que llevó a la utilización inicial del esteroide tópico fué muy variado, siendo los más frecuentes la dermatitis por contacto en 45 pacientes (46.35%) , dermatitis atópica en 9 casos (9.27%), sin diagnóstico específico en 9 pacientes (9.27%) y dermatitis solar en 8 (8.24%).
7. En el 37.86% de los pacientes estudiados observamos efectos colaterales indeseables, siendo los más frecuentes la taquifilaxia y la diseminación de las lesiones con 16 y 13 pacientes respectivamente
8. Las pruebas al parche para esteroides fueron positivas en un solo paciente, a quien se le había indicado hidrocortisona como monoterapia para tratamiento de dermatitis por contacto a desodorantes. siendo su prueba epicutánea positiva a pivalato de tixocortol. En nuestra casuística de estudio esta positividad representa el 1.03%.

7.- COMENTARIOS

1. *En cuanto la mayor frecuencia de pacientes del sexo femenino en nuestro grupo de estudio, pensamos que no existe una razón de tipo constitucional, sino más bien que este predominio responde al motivo inicial del uso de los esteroides, que fue en muchos casos la dermatitis por contacto a cosméticos y si tomamos en cuenta que es habitualmente entre las mujeres donde encontramos mayor frecuencia en la aplicación de productos de belleza, existe aquí una explicación más lógica para esta distribución de pacientes.*
2. *El predominio en el grupo de edad de 15 a 34 años puede corresponder a las mismas razones anteriores.*
3. *El 39.81% de los pacientes aplicó más de un esteroide durante su tratamiento, simultáneos o en secuencia; esto nos habla del mal uso que se hace de este tipo de medicamentos, ya que no existe beneficio en la utilización conjunta de más de un producto. Por otra parte el cambiar periódicamente de un esteroide a otro revela la poca efectividad terapéutica de estas medidas.*
4. *El tiempo de aplicación fue muy amplio en la mayor parte de los casos se lo aplicaron por más de un año 26 pacientes y solamente en 19 pacientes podemos considerar que fueron utilizados por un tiempo razonable.*
5. *La cifra de pacientes a los cuales les había sido prescrita la utilización de los esteroides es sorprendentemente alta, en comparación con las de automedicación, sin embargo hay que aclarar que en muchos casos el primer tubo había sido recetado por facultativo, pero los años restantes de uso de esteroides tópicos correspondió a automedicación.*
6. *Analizando la tabla de frecuencia de padecimientos observamos que al menos en 30 casos los esteroides fueron utilizados en padecimientos que a nuestro criterio no son indicación de terapia esteroidea (complejo vasculocutáneo de pierna, síndrome urticariano, pitiriasis rosada de Gilbert y otros más); en 11 casos los esteroides estaban formalmente contraindicados (herpes simple, intértrigo por candida y tiña del cuerpo entre otros) y en dos casos los pacientes referían "dermatitis crónica ", diagnóstico impreciso que puede corresponder a cualquier cosa.*

Pese a ser ya conocido por todos el hecho de que se abusa con frecuencia de los esteroides tópicos, en esta casuística comprobamos que en el momento actual la aplicación de pomadas con esteroides rebasa con mucho sus indicaciones ideales.

La visión general que nos proporciona este trabajo demuestran que el uso de los esteroides tópicos está muy lejos de ser la correcta, en nuestro medio.

7. - Pese a que en numerosas publicaciones encontramos referido que el uso de esteroides tópicos excepcionalmente ocasiona efectos indeseables, se corrobora a partir de las cifras presentadas que siguen observándose con frecuencia, y se comprende que estos efectos están directamente vinculados al mal uso que de los productos esteroideos se hace, más que a las características de los medicamentos por sí mismos.
8. En lo que respecta a los resultados de las pruebas al parche, encontramos solo una positividad en 103 pacientes (1.03%); este dato es compatible con lo referido en la literatura internacional, que menciona una casuística del 0.2% al 4.08%.

Dentro de las cosas que vale la pena mencionar está el hecho de que se trataba de una paciente que había utilizado hidrocortisona por un período de siete días (de los más breves), la zona de aplicación era axilas, por una dermatitis por contacto a desodorantes que no respondió al tratamiento con hidrocortisona, hay que hacer notar que las áreas de piel delgada son más susceptibles de permitir la absorción y sensibilización por este tipo de productos..

La prueba positiva no fue directamente a hidrocortisona, sino a pivalato de tixocortol (esteroide de uso en ORL que no se encuentra a disposición en nuestro país pero que se considera un marcador para detectar sensibilización a hidrocortisona, por su cualidad de cruzar inmunológicamente con este producto.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

APÉNDICE 1

ESTEROIDES USADOS EN MEXICO NOMBRES COMERCIALES SUBSTANCIAS Y LABORATORIOS EN ORDEN ALFABETICO

NOMBRE COMERCIAL	FORMULA	PRESENTACION	LABORATORIO
BAYCUTEN MR	Clotrimazol 1.0g y Acetato de dexametasona 0.040g	Crema con tubo de aluminio con 30g.	BAYER DE MEXICO
BETAMETASONA	cada gramo contiene 17 valerato de betametasona 1 mg	tubo de 25mg	CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR SALUD 1989
BETNOVATE	17-Valerato de betametasona al 0.1%	Crema tubo con 40g., Loción frasco con 100ml y Loción capilar frasco con 50ml	GLAXO
BI-NERISONA	Valerato de diflucortolona 0.10 gr. Clorquinaldol 1 gr.	Crema, Pomada	SCHERING MEXICANA
CELESTODERM "V" CREMA	cada gramo contiene Valerato de betametasona, equivalente a 1.0mg de betametasona base	crema en tubo de 30gr	SHERING-PLOUGH
CLIO-BETNOVATE	17-valerato de betametasona al 0.1% y Yodoclorohidroxi-quinoleína 3.0%	crema tubo con 40gr con 3% de yodoclorohidroxi-quinoleína	GLAXO
CORTILONA	Acetonido de Fluocinolona 0.01 gr.	Crema en tubo con 30 gr.	OFFENBACH MEXICANA
DAKTACORT	Nitrato de miconazol 2g e hidrocortisona 1g	crema con tubo de 30g	JANSSEN.
DERMALOG-C*	Halcinónido 100mg, nistatina 10 000,000 U, sulfato de neomicina equivalente a 250mg de neomicina base	crema en tubo de 30g	BRISTOL-MYERS SQUIBB
DERMALOG SIMPLE AL 0.1%,	Halcinonida 100MG	crema en tubo con 30gr.	BRISTOL-MYERS SQUIBB.

NOMBRE COMERCIAL	FORMULA	PRESENTACION	LABORATORIO
DERMATOVATE	17-Propionato de clobetasol 0.05g equivalente a 0.0544g de clobetasol	Crema tubo con 490g y unguento tubo con 25g	GLAXO
DIPROSONE	Dipropionato de betametasona 64.0mg equivalente a 50.0mg de betametasona	Crema y Ungüento en tubo con 30 grs	SHERING PLOUGH.
DIPROSONE LOCION	Dipropionato de betametasona 64.0mg	Loción en frasco de 30ml	SHERING PLOUGH
DIPROSONE G	Dipropionato de betametasona 64.0mg (equivalente a 50.0 mg de betametasona base) y Sulfato de gentamicina equivalente a 100.0mg de gentamicina base	Crema en tubo de 30g	SHERING PLOUGH
DIPROSONE Y	Dipropionato de betametasona 64.0mg (equivalente a 50.0mg de betametasona base) y Yodoclorohidroxi-quinoleína 3.0g,	Crema en tubo con 30gr.	SHERING PLOUGH
ELOMET	Furoato de mometasona 100mg	Crema, Unguento y Solución en tubo con 15 y 30 grs y en frasco con 30 y 60ml	SHERING-PLOUGH
FLUOCINOLONA	acetónido de fluocinolona 0.1mg	Crema en tubo de 20 gr.	CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR SALUD 1989
GARAMICINA - V	Gentamicina 100mg y Valerato de betametasona 100mg	Crema en tubo de 30gr,	SYNTEX
GELISYN+	Fluocinonida 0.05g	gel con tubo de 20g	SYNTEX

NOMBRE COMERCIAL	FORMULA	PRESENTACION	LABORATORIO
HIDROCORTISONA	Cada gramo contiene 17-butilato de hidrocortisona	tubo de 20gr	CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR SALUD 1989
KENACOMB	gramicidina, neomicina, nistatina, triamcinolona	crema	SQUIBB
LACTICARE HC+	Hidrocortisona al 1% y al 2.5%	emulsión en frasco de plástico al 1% 120ml. y al 2.5% con 60ml	STIEFEL
LASALAR Y	Acetónido de fluocinolona e hidroxiquinoleína	crema	ALPHARMA
LEDERFORM+ D	Acetónido de triamcinolona 0.01g y Clioquinol 3.0g	crema con tubo de 28.4g de acetónido de triamcinolona al 0.01%	LEDERLE
LOCOID+	17 Butirato de hidrocortisona 0.1g	crema en tubo de 15g	SANOFI WINTHROP
LOCORTEN CON NEOMICINA	Pivalato de fluometasona y neomicina	pomada	CIBA-GEIGY MEXICANA
LOCORTEN VIOFORMO	Pivalato de fluometasona y clioquinol	crema	CIBA-GEIGY MEXICANA
LOGODERM	Dipropionato de alclometasona 50.0mg	caja y tubo con 15y 30gr.	SCHERING-PLOUGH
LOSALEN +	Pivalato de flumetasona 0.02g y Acido Salicilico 3g.	pomada con tubo de 15g	CIBA-GEIGY MEXICANA
NUTRACORT	Hidrocortisona	crema y loción	ALCON
QUADRIDERMF NF	Dipropionato de betametsona 0.0643g equivalente a 50mg de betametasona más Clotrimazol 1.0g y Sulfato de gentamicina, equivalente a 0.100mg de gentamicina base	crema con tubo de 15, 25 y 40g	SCHERING-PLOUGH

NOMBRE COMERCIAL	FORMULA	PRESENTACION	LABORATORIO
SYNALAR+ "C"	Acetónido de fluocinolona 0.01g y 0.025g y Clíoquinol 3g en al 0.01% y con 20g al 0.025%.	crema con tubo de 20 y 40g	SYNTEX
SYNALAR+- Neo al 0.01%,	Acetónido de fluocinolona 0.01g y Sulfato de neomicina, equivalente a 0.35g de neomicina	crema con tubo de 20 y 40g.	SYNTEX.
SYNALAR+- Neo al 0.025%,	Acetónido de fluocinolona 0.025g y Sulfato de neomicina, equivalente a 0.350g de neomicina	crema con tubo de 20g.	SYNTEX.
SYNALAR+ SIMPLE	Acetónido de fluocinolona 0.01g y 0.025g en crema al 0.01% y al 0.025%,	caja con tubo de 20 y 40g al 0.01% y con 20g al 0.025%.	SYNTEX
TAUSINA	Acetónido de fluocinolona 0.010g y Clíoquinol 3.00g	crema en tubo de 15 y 30g.	PRODUCTOS TERAPEUTICOS MEXICANOS
TOPSYN GEL	Fluocinonida 0.05 gr.	Tubo con 20 y 40 gr.	SYNTEX
TOPSYN+ - Y	Fluocinonida 0.05g y Clíoquinol 3.00g,	gel con tubo de 20g y 40g.	SYNTEX
TRISYN +	Fluocinonida 0.00925g, Procínonida 0.00365g, Ciprocínonida 0.00210g	crema al 0.015%, en tubo con 15g	SYNTEX.
VISDERM+ H al 0.1% y al 0.025%,	Amcínonida 0.1g y 0.025g	crema al 0.1% con tubo de 15g y al 0.025% en tubo de 30g	LEDERLE

APÉNDICE 2

ESTEROIDES PRODUCTORES DE DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO

CORTICOESTEROIDES	VEHÍCULO (%)
<i>Dipropionato de alclometasona</i>	1
<i>Amcinonide</i>	1
<i>Dipropionato de beclometasona</i>	5
<i>Betametasona</i>	1
<i>Dipropionato de betametasona</i>	5
<i>Valerato de betametasona</i>	5
<i>Propionato de clobetasol</i>	0.5
<i>Butirato de clobetasona</i>	0.5
<i>Cloprednol</i>	1
<i>Acetato de cortisona en etanol</i>	2.5
<i>Acetato de cortisona</i>	25
<i>Desonide</i>	0.5
<i>Desoximetasona</i>	1
<i>Dexametasona</i>	1
<i>Acetato de dexametasona</i>	1
<i>Fosfato de sodio de dexametasona</i>	1
<i>Acetato de diclorisona</i>	1
<i>Diacetato de diflorasone</i>	1
<i>Valerato de difluocortolona</i>	1
<i>Flucloronide</i>	1
<i>Acetato de Fludrocortisona</i>	5
<i>Flumetasona</i>	1
<i>Flumoxonide</i>	1
<i>Flunisolide</i>	1
<i>Fluocinonida</i>	1
<i>Butil fluocortin</i>	1
<i>Fluocortolona</i>	1
<i>Hexanoato de fluocortolona</i>	1
<i>Pivalato de fluocortolona</i>	1
<i>Fluorometolona</i>	1
<i>Acetato de Fluprednidene</i>	1
<i>Halcinonida</i>	1
<i>Halometasona</i>	1
<i>Hidrocortisona</i>	1
<i>Acetato de hidrocortisona</i>	25
<i>Hidrocortisona en etanol</i>	25
<i>17-btirato de hidrocortisona</i>	2
<i>17-btirato de hidrocortisona en etanol</i>	1

CORTICOESTEROIDES	VEHÍCULO (%)
<i>21-butilato de hidrocortisona</i>	1
<i>Medrisona</i>	1
<i>Meprednisona</i>	1
<i>Acetato de metilprednisolona</i>	5
<i>Prednicarbato</i>	10
<i>Prednisolona</i>	5
<i>Metasulfobenzoato de sodio de prednisolona</i>	5
<i>Prednisona</i>	5
<i>Procionide</i>	5
<i>Pivalato de tixocortol</i>	1
<i>Triamcinolona</i>	1
<i>Acetónido de triamcinolona</i>	1
<i>Diacetato de triamcinolona</i>	1
<i>Hexacetonida de triamcinolona</i>	1

Tomado de Dooms-Goossens A, et al. Acad Dermatol 1989;21:539.

APÉNDICE 3

CEDULA

NUMERO DE PACIENTE: _____

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ FECHA DE INGRESO: _____

ESTEROIDE USADO : _____

NOMBRE COMERCIAL : _____

TIEMPO DE APLICACION Y CANTIDAD EN NUMERO DE TUBOS : _____

PRESCRITO POR : _____

OTROS ESTEROIDES USADOS : _____

DERMATOSIS QUE ORIGINO LA APLICACION DEL ESTEROIDE : _____

¿ SE RESOLVIO ?	SI :	NO :
-----------------	------	------

DERMATOSIS AGREGADAS : _____

OTROS EFECTOS COLATERALES: _____

RESULTADOS DE PRUEBAS AL PARCHE

APLICACION	1ª LECTURA	2ª LECTURA

OBSERVACIONES :

APÉNDICE 4

**SERIE DE CHEMOTECNIC SCAMPORE PARA PRUEBAS AL PARCHE EN
DERMATITIS ALÉRGICA A CORTICOESTEROIDES**

1	<i>Budesonida</i>	0.1%
2	<i>Valerato de betametasona</i>	1.0%
3	<i>Acetónido de triamcinolona</i>	1.0%
4	<i>Pivalato de tixocortol</i>	1.0%
5	<i>Dipropionato de alclometasona</i>	0.1%
6	<i>Propionato de clobetasol</i>	0.1%
7	<i>Fosfato de dexametasona</i>	0.1%
8	<i>Butirato de hidrocortisona</i>	0.1%

En vehículo de petrolato a excepción del no. 8 en vehículo de alcohol étílico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malacara J. Corteza suprarrenal en "Fundamentos de Endocrinología Clínica". La prensa Médica Mexicana. Tercera edición 1978.
2. Harper H. Química y funciones de las hormonas: I. Tiroides, páncreas, suprarrenales y sistema digestivo en "Manual de Química Fisiológica". Editorial El Manual Moderno. Séptima edición 1980.
3. Goodman A. Dermatological pharmacology in "The pharmacological basis of therapeutics". Mc Graw-Hill International Editions. Eighth edition 1991.
4. Yoko Aramoto, Tomoko Uemura, Emiko Akiyosi, Yasuko Minata and Makoto Kawoshima. A case of contact dermatitis due methylprednisolone. *J. Dermatol* 1992;19:375-77
5. Ashwort J., White I., Rycroft R. And Cronin E. Contact Sensyitivity to topical corticosteroids. *Contact dermatitis* 1990;23: 263
6. Tood P, Garioch J, Rodewaker M and Forshyth A. Preliminary screening for contac allergy to topical corticosteroids in the west of Scotland. *Contact dermatitis* 1990;23: 262.
7. Rivera G. Allergy contact dermatitis from corticosteroids. *Contact dermatitis* 1993;25:256.
8. Lozinsky A and Mitchell J. Allergy contact dermatitis from multiple topical corticosteroids. *Contact dermatitis* 1988;18:244-45.
9. Dooms-Goossens A. Degreef H. Marien K and Coopman S. Contact allergy to corticosteroids: a frecuently missed diagnosis?. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:538-43.
10. Wilson et al. Diseases of the adrenal cortex in "Harrison's Principles of Internal Medicine". McGraw-Hill Inc. Twelfth edition 1991.
11. Boumpas D et al. Terapia con glucocorticoides para enfermedades mediadas por procesos inmunológicos: correlaciones básicas y clinicas. *Ann Intern Med* 1993;2:70-81.
12. Ruiz-Maldonado R. et al. Aspectos terapéuticos de la dermatología pediátrica en "Tratado de Dermatología Pediátrica". Editorial Interamericana. McGraw-Hill. Primera edición 1992.

-
13. Fitzpatrick T et al. *Dermatitis alérgica por contacto en "Dermatología en Medicina General". Editorial Médica Panamericana. Tercera Edición 1988.*
 14. Wyngarden J. Smith L. And Bennett J. *Principles of therapy in "Cecil Textbook of Medicine". W.B. Saunders Company. Ninetenth edition 1992.*
 15. Felman R. And Maibach H. *Percutaneous penetration of hydrocortisone with urea. Arch Dermatol 1990;109:58.*
 16. Leyden J. And Kligman A. *The care for steroid/antibiotic combinations. Br J. Dermatol 1977;96:179.*
 17. Shelley W. And Shelley G. *Advanced dermatologic therapy. W.B. Saunders Company. 1987.*
 18. Queille C. Pommarede R and Saurat J. *Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis in childhood. Pediatric Dermatol 1984;1:246-53.*
 19. Cerio R. And Jackson W. *Mechanisms of allergic skin reactions in "Allergic Skin Disorders". Schering-Plough International 1992.*
 20. Adams W. *The mechanisms of allergic contact dermatitis in "Color Text of Contact Dermatitis". W.B. Saunders Company. First edition 1992.*
 21. Hanau D et al. *Human epidermal Langerhans cell internalize by receptor-mediated endocytosis T6 (CD1 "NA/34") surface antigen, Birbeck granules are involved in the intracellular traffic of the T6 antigen. J Invest Dermatol 1987;89:172-72.*
 22. Katz S. *The skin as an immunological organ: allergic contact dermatitis as a paradigm. J Dermatol 1993;20:593-603.*
 23. Hanay D et al. *Human epidermal langerhans cells cointernalize by receptor-mediated endocytosis "non classical" major histocompatibility complex class I molecules /HLA-DR antigens) Proc Natl Acad Sci 1987;84:2901.*
 24. Schwartz R. *T lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the major histocompatibility complex. Annu Rev Immunol 1985;2:237.*
 25. Silberberg-Sinakin I. Thorbecke G. Baer R, Rosenthal S and Berezowsky V. *Antigen-bearing Langerhans cells in skin, dermal lymphatics and in lymph nodes. Cell Immunol 1976;25:137.*
-

26. Macatonia S, Knith S, Edwards A, Griffiths S and Fryer P. Localization of antigen on lymph node dendritic cells after exposure to the contact sensitizer fluorescein isothiocyanate, functional and morphological studies. *J Exp Med* 1987;166:1654.
27. Griffiths S, Voorhees J and Nickoloff B. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin. *JAAD* 1989;230:617.
28. Matsue H, Cruz D, Bergstresser R and Takashima A. Cytokine expression by epidermal cell subpopulations. *J Invest Dermatol* 1992;99:42S-45S.
29. Gaspari A and Katz S. Induction and functional characterization of class II MHC (Ia) antigens on murine keratinocytes. *J Immunol* 1988;140:2596.
30. Gaspari A, Jenkins M and Katz S. Class II MHC-bearing keratinocytes induce antigen specific unresponsiveness for hapten-specific TH 1 cell. *J Immunol* 1988;141:216.
31. Luger T et al. Murine epidermal cell-derived thymocyte-activating factor resembles murine interleukin 1. *J Immunol* 1982;128:2147.
32. Chang T et al. Cellular origin and interactions involved in gamma-interferon production induced by OKT3 monoclonal antibody. *J Immunol* 1982;128:585.
33. Cher D and Mosmann T. Two types of T helpers cell clone: 2. Delayed-type hypersensitivity is mediated by Th1 clones. *J Immunol* 1987;138:3688-94.
34. Symington F, Brady W and Linsley P. Expression and function of B7 on human epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 1993;150:1286-95.
35. Beutler et al. Effect of gamma-interferon on cachectin expression by mononuclear phagocytes. Reversal of the 1psd (endotoxin resistance) phenotype. *J Exp Med* 1986;164:1791.
36. Ray A. et al. Activation of the human "beta2-interferon/hepatocyte stimulating factor/interleukin 6" promoter by cytokines, viruses, and second messenger agonists. *Proc Nat Acad Sci* 1988;85:6701.
37. Kirnbauer R, et al. IFN-beta2, B cell differentiation factor 2, or hybridoma growth factor (IL-6) is expressed and released by human epidermoid cells and epidermoid carcinoma cells and epidermoid carcinoma cell lines. *J Immunol* 1989;142:1922.

-
38. Belsito D. *Et al.* Enhancement by various cytokines respecta mercaptoethanol of la antigen expression on Langerhans cell in skin from normal aged and young mice: Effect of cyclosporine A. *J Immunol* 1989;143:1530.
 39. Garman R, *et al.*: B-cell stimulatory factor 2 (beta 2 interferon) functions as a second signal for interleukin 2 production by mature murine T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7629.
 40. Lasen C, *et al.*: The neutrophil activating protein (NAP-1) is also chemotactic for lymphocytes. *Science* 1989;243:1464.
 41. Askenasse P, *et al.*: T cells produce an antigen-binding factor with *in vivo* activity analogous to IgE antibody. *J Exp. Med* 1982;157:862.
 42. Kerdel F, *et al.*: Mast cell participation during the elicitation of murine allergic contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1987;88:686.
 43. Sahasrabughe D, *et al.*: Inhibition of suppresor T lymphocytes (ts) by cimetidine. *J Immunol* 1987;138:2760.
 44. Dvorak H, *et al.*: Morphology of delayed-type hypersensitivity reactions in man. *J Invest Dermatol* 1976;67:391.
 45. Hjorth N. Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976;2:28-42.
 46. Walker C. *et al.*: Lymphokine regulation of activated (G1) lymphocytes. Prostaglandin E2-induced inhibition of interleukin 2 production. *J Immunol* 1983;30:1970.
 47. Adams W. *Dermatopathology of Contact Dermatitis in Color Text of Contact Dermatitis.* W.B. Saunders Company. First edition 1992.
 48. Burden y Beck: Contact hypersensitivity to topical steroids. *Br J Dermatol* 1992;127:497-500.
 49. Lauerma A. Contact hypersensitivity to glucocorticoids. Tesis Doctoral Helsinki 1991:16-28
 50. Giamperio R, Roland R, Tomb & Jean Foussereau: Allergic contact dermatitis from topical corticoestersoids. *Contact Dermatitis* 1989;21:83-91.
 51. Dooms-Goossens A. Anderson D. Burrows D: A Suvey of the results of patch test with tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1989;20:158
-

52. Wilkinson S. Carwright P. English J. Hydrocortisone: an important cutaneous allergen. *Lancet* 1991;337:761-2.
53. Dunkel F. Burg G.: Contact allergies to topical corticosteroids: 10 cases of contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1991;21:83-91.
54. Sith K. Shuster S.: Characterization of the glucocorticoid receptor in human epidermis and dermis. *Clin Exp. Dermatol* 1987;12:83-88.
55. Doms-Goossens A. What's new in contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 1993;4:120-22.
56. Lepoittevin J-P, Dieghe J, Doms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. *Arch Dermatol* 1995;131:31.
57. Rietschel R. Patch testing for corticosteroid allergy in the United States. *Arch Dermatol* 1995;131:91-92.
58. Degos R. *Dermatitis eccematosa en "Dermatología Degos". La prensa Médica Mexicana. Segunda Edición 1984.*
59. Saúl A. *Dermatosis Reaccionales en "Lecciones de Dermatología". Francisco Méndez Cervantes Editor. Décima Edición 1986.*
60. Rook, Wilkinson, Ebling. *Contact Dermatitis in "The Textbook of Dermatology". Blackwell Scientific Publications. Fifth Edith 1992.*