



**GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL**  
**México • La Ciudad de la Esperanza**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS**  
**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**DERMATOLOGÍA**

**ALTERACION DE NIVELES SERICOS DE CORTISOL**  
**EN PACIENTES TRATADOS CON PREDNISONA POR**  
**TIEMPO PROLONGADO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**  
**ESTUDIO DESCRIPTIVO**

**PRESENTADO POR: DRA. CLAUDIA ELENA APARICIO GARCILAZO**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**



**DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ**

**DIRECTORAS DE TESIS: DRA. LOURDES ALONZO ROMERO PAREYÓN**  
**DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**



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.

## **DEDICATORIAS**

### ***A mis padres:***

Por su amor, por apoyarme siempre y hacer de mi lo que soy.

### ***A Alberto:***

Por su apoyo incondicional y motivarme siempre a ser una mejor persona.

### ***A la Dra. Obdulia Rodríguez***

Por sus enseñanzas y permitirme formarme académicamente en este Centro

### ***A la Dra. Lourdes Alonzo***

Por sus enseñanzas y la confianza para la realización de este trabajo

***A los pacientes a quienes nos debemos***

## **INDICE**

### **GENERALIDADES**

Antecedentes históricos.....	3
Aspectos bioquímicos.....	7
Mecanismo de acción.....	8
Efectos en el sistema inmune.....	10
Indicaciones.....	11
Interacciones con otros fármacos.....	13
Evaluación de la función del eje hipotálamo-hipófisis.....	13

### **ASPECTOS GENERALES DE LA ANATOMIA**

#### **DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS**

Anatomía y embriología.....	16
Fisiología e histología.....	18

### **INDICACIONES DE CORTICOTERAPIA SISTEMICA**

#### **EN DERMATOLOGIA**

Enfermedades colagenovasculares.....	20
Enfermedades ampollasas.....	23

### **EFFECTOS NO DESEADOS DE LOS ESTEROIDES SISTEMICOS**

Efectos sistémicos.....	25
Efectos cutáneos.....	29
Supresión del eje hipotálamo-hipófisis.....	30

### **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

Planteamiento del problema .....	34
----------------------------------	----

Justificación.....	35
Hipótesis.....	36
Objetivos.....	36
Materiales y métodos.....	37
Análisis estadístico.....	39
Variables.....	39
Resultados .....	41
Conclusiones.....	54
Comentarios.....	55
Iconografía.....	57
Anexos.....	59
Referencias Bibliográficas.....	64

## GENERALIDADES DE LOS ESTEROIDES

A continuación abordaremos aspectos de interés sobre los esteroides tópicos y sistémicos. Posteriormente nos ocuparemos únicamente de los sistémicos que constituyen nuestro objeto de estudio.

### ANTECEDENTES HISTORICOS

La incorporación de los corticoides en el arsenal terapéutico dermatológico, constituyó sin lugar a dudas, uno de los grandes avances del siglo XX.

Actualmente son ampliamente usados en dermatología. Su desarrollo ha sido clasificado por épocas, que van desde el conocimiento de los corticoides naturales hasta los últimos preparados que presentan un aumento en su potencia, minimizando los efectos colaterales. Desde el descubrimiento de la molécula de la cortisona, ésta ha sido modificada por varias vías y se ha utilizado en la clínica. La modificación de la molécula ha generado una mejor penetración cutánea, disminución de la degradación enzimática y un aumento de la afinidad por los receptores del cortisol.

Aunque la existencia de las glándulas suprarrenales se conoció desde el Renacimiento, sólo en 1855 se empezó a conocer su fisiología, cuando el médico Thomas Addison relacionó la alteración de las glándulas suprarrenales con una coloración característica de la piel.

Más tarde el fisiólogo Brown-Sequard (1886), experimentó por primera vez los efectos de la adrenalectomía, llegando a la conclusión de que las glándulas suprarrenales eran imprescindibles para la vida.

Los estudios de los factores que regulan el metabolismo de los carbohidratos culminaron con la síntesis de la cortisona, el primer glucocorticoide con actividad biológica.

Posteriormente Tate y Rols aislaron y caracterizaron un corticoide distinto, la aldosterona, que tenía efectos potentes sobre el equilibrio de líquidos y electrolitos (por lo que se llamó mineralocorticoide). Estos estudios orientaron al concepto de que la corteza suprarrenal comprendía dos unidades independientes, una zona externa que producía mineralocorticoides que regulaba el equilibrio homeostático de los electrolitos, y una región interna que sintetizaba glucocorticoides que intervenían en el metabolismo de los hidratos de carbono y producía además, andrógenos débiles.

Cushing, en 1932, estableció el enlace entre las funciones de la parte anterior de la hipófisis y las suprarrenales. Estos estudios orientaron finalmente a la purificación de la hormona suprarrenocorticotrópica por Astwood en 1952, así como la determinación de la estructura química.

La verdadera historia de las hormonas corticoides, comenzó con la investigación del polaco Tadeus Rechein en la Universidad de Basilea y el norteamericano Edward C. Kendall de la Clínica Mayo, quienes por separado llegaron simultáneamente al descubrimiento de la cortisona, la aislaron de otras sustancias

de la corteza de la glándula suprarrenal y establecieron y su estructura química, que se llamó sustancia E (1949) y fue utilizada con éxito por Hench en el tratamiento de la artritis reumatoide.

La cortisona y su éster acetato, fueron en corto tiempo, administrados por vía sistémica para tratar algunas enfermedades de la piel, mostrándose relativamente efectivos. Sin embargo no mostraron efectividad al ser aplicados localmente.

En 1952, Sulzberger y Witten desarrollaron un corticoide que llamaron compuesto F, posteriormente conocido como hidrocortisona, obtenido mediante procesos de fermentación, el cual fue activo tópicamente, con ella se inauguró la época de la corticoterapia tópica.

No se tardó mucho en relacionar ciertas modificaciones de la estructura química con un incremento de la potencia. Al introducir un doble enlace entre los carbonos 1 y 2 se obtuvo prednisolona (1953), que con la prednisona, marcaron un hito histórico de los esteroides, pues estos nuevos derivados presentaron un marcado aumento de las acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. (1,2,3)

En 1955 se inicia la segunda época de los corticoides, la halogenación, con la aparición de un derivado 9 alfa fluorado (fluorohidrocortisona); de esta forma se sintetizaron sucesivamente la fluorometalona (1959) y el acetónido de triamcinolona (1960) por Vickers y Tigre. El primer esteroide halogenado activo tópico, en ser comercializado con éxito fue la dexametasona (1962); casi simultáneamente se obtuvieron evidencias de la posibilidad de efectos secundarios sistémicos al usar estas formas halogenadas.



El valerato de betametasona y la fluocinolona constituyen la llamada tercera generación de los esteroides. Los investigadores de Gist-Brocades en Delft, Holanda, desarrollaron en la época de los 60, ésteres simples en C-17 de la hidrocortisona que llevaron a la introducción final del 17- valerato de hidrocortisona.

Estos ésteres se desarrollaron para conseguir la eficacia de la potente segunda generación de esteroides fluorados, minimizando los efectos sistémicos y tópicos de la halogenización. Se describieron estos esteroides como de cuarta generación.

A finales de la década de los 70, se inicia la tercera época de los esteroides con la síntesis de los llamados esteroides blandos, de rápida eliminación metabólica tras la consecución de su efecto terapéutico; transformándose a metabolitos no tóxicos y evitando así, la mayoría de los efectos secundarios no deseados.

Entre éstos se encuentra la budesonida (1978), el prednicarbato (1978), aceponato de hidrocortisona, aceponato de metilprednisolona y el furoato de mometasona (1988).

En 1988, fue lanzado al mercado un corticoide ahorrador de calcio, el deflazacort, con el que se minimiza el riesgo de desarrollar osteoporosis inducida por corticoides y que conserva las características farmacobiológicas de la prednisona.

Todos los corticoides tienen una estructura básica formada por tres anillos hexano y un anillo pentano. Pequeñas sustituciones en esta estructura cambian el efecto anti-inflamatorio, la vida media del medicamento y su potencia.

El cortisol es el principal glucocorticoide endógeno biológicamente activo.

La cortisona y la prednisona poseen un grupo 11 cetona y son biológicamente inactivos, hasta que se activan en el hígado con la reducción al compuesto 11 hidroxilo (hidrocortisona y prednisolona respectivamente). Por este motivo la cortisona y la prednisona sólo se pueden utilizar por vía sistémica.

La metilprednisolona se obtiene al adicionar un grupo metilo a la posición 6 de la hidrocortisona; este es un compuesto biológicamente activo y al igual que la triamcinolona y la betametasona posee mayor efecto a nivel local y es utilizado por vía intra-articular.<sup>(4,5)</sup>

## ASPECTOS BIOQUIMICOS

Las tres principales consideraciones farmacológicas que diferencian un glucocorticoide de otro son las siguientes: la vida media de eliminación, potencia y duración de la actividad biológica. Esta última permite clasificarlos en tres grupos:

1- Corta Acción (8-12 horas): cortisol y cortisona 2- Acción Intermedia (12 a 36 horas): prednisona, prednisolona, metilprednisolona y triamcinolona 3- Acción prolongada (36 a 72 horas): dexametasona y betametasona.

Los corticoides se absorben bien por vía oral, intramuscular, intrasínovial, intralesional y tópica.

Los corticoides orales se absorben en el yeyuno. Los alimentos pueden retardar su absorción.

En la circulación, las hormonas esteroideas circulantes se unen extensamente a proteínas plasmáticas (90 a 97%), siendo las principales proteínas implicadas: la transcortina (CBG) casi en un 80%, la globulina ligada a testosterona (SHBG) y la albúmina, en casi un 10%. Aún no es claro el papel fisiológico de esta unión ya que muchas hormonas esteroideas pueden prescindir de ellas para su transporte. Aproximadamente el 10% del cortisol está libre y es biológicamente activo. Al parecer esas proteínas sirven de reservorio para reducir los cambios rápidos en los niveles de esteroides libres, asegurando la distribución uniforme de éstos entre las células y tejido blanco.

La prednisona se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal, las concentraciones máximas se encuentran aproximadamente 1 a 2 horas después de la administración de una dosis oral.

La biodisponibilidad de la prednisona en plasma después de una administración oral es de aproximadamente 80%.

#### MECANISMO DE ACCION

El metabolismo de los corticoesteroides es principalmente hepático; inicialmente ocurre una hidroxilación, luego una conjugación y por último se excretan los metabolitos en la orina. También hay excreción biliar y fecal, pero de forma insignificante.

Los glucocorticoesteroides tienen efectos en cada uno de los sistemas del organismo, su nombre deriva de su acción sobre el metabolismo de los carbohidratos.

El esteroide entra a la célula por difusión pasiva y ejerce su efecto al unirse a un receptor citoplasmático en las células, lo que modifica la transcripción específica de genes que codifican proteínas. En el receptor, el sitio de unión a la hormona es la región terminal carboxilo, a diferencia del complejo hormona-receptor que adquiere la capacidad de unirse al DNA en la mitad de la molécula.

La interacción con el DNA es un segundo mecanismo en donde se altera la capacidad de transcripción de otras proteínas reguladoras, e interactúa con sus propios elementos de respuesta.

Los receptores de los corticoesteroides activados, interactúan además con otros factores de transcripción, los cuales son importantes en la actividad anti-inflamatoria de los corticoesteroides.

El factor nuclear NF- $\kappa$ B, activa muchos genes importantes en condiciones crónicas inflamatorias, incluyendo genes de citoquinas pro-inflamatorias y quimiocinas.

Los corticoesteroides inhiben este gen y por consiguiente ayudan a mejorar el proceso inflamatorio.

El heterodímero c-jun/c-fos (AP-1) induce transcripción de factores de crecimiento y quimiocinas. A través de este mecanismo, los corticoesteroides inhiben la síntesis de citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral, el factor

estimulador de colonias de granulocitos macrófagos, IL-1, IL-2, IL-3. IL-4, IL5, IL6, algunas moléculas de adhesión y la ciclooxigenasa 2.

## EFFECTOS EN EL SISTEMA INMUNOLOGICO

Los corticosteroides inducen eosinopenia, monocitopenia y neutropenia. El principal efecto antiinflamatorio es reducir el acceso de las células inflamatorias al sitio de la inflamación. Disminuye el número de eosinófilos circulantes al reducir la producción de la médula ósea e incrementar la apoptosis.

Afectan las líneas celulares de monocitos-macrófagos al disminuir su producción y diferenciación, inhiben la liberación de citoquinas, prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios, al igual que la presentación de antígenos a los linfocitos T por las células dendríticas.<sup>(6,7)</sup>

También producen una linfopenia transitoria en la subpoblación de linfocitos T como resultado de la redistribución de otros compartimientos linfoides. La proliferación y función de los linfocitos T ayudadores, supresores y citotóxicos está comprometida, pero se requieren altas dosis de corticoesteroides para afectar la función de las células B.

A dosis farmacológicas, no tienen mucho efecto sobre la función de los neutrófilos, en especial sobre la fagocitosis y la actividad bactericida.

## INDICACIONES

Antes de iniciar la terapia con corticoesteroides se debe tener en cuenta ciertas consideraciones como son: descartar patologías asociadas tales como diabetes, hipertensión, hiperlipidemias, glaucoma, estrongiloidiasis, tuberculosis y osteoporosis; utilizar preparaciones con mínimo efecto mineralocorticoide para disminuir la retención de sodio. Cuando se requieran períodos prolongados, se deben usar corticoesteroides de vida media intermedia, con baja afinidad por receptores de este medicamento como la prednisona.

Los glucocorticoides se administran por vía sistémica, durante episodios graves de afecciones cutáneas agudas y exacerbaciones o afecciones crónicas.

Pueden utilizarse como tratamiento en enfermedades tales como lupus eritematoso sistémico, pénfigos, penfigoides, eritema polimorfo, pioderma gangrenoso, sarcoidosis y otras colagenosis.

Para la terapia oral se recomienda una droga de acción intermedia como la prednisona, a dosis inicial de 40 a 60mg/día, en una sola toma; idealmente en la mañana debido a que la secreción pulsátil de ACTH (corticotropina: hormona que regula la producción de cortisol por la corteza adrenal), se basa en el ritmo circadiano, que alcanza su máximo en las primeras horas de la mañana. Esto varía y depende de los hábitos de sueño y de la respuesta neural sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal ante situaciones de estrés emocional o físico. La administración de ciertos corticoesteroides por largos períodos de tiempo puede suprimir la secreción de ACTH, reducir el almacenamiento en la adenohipófisis e

inducir cambios morfológicos como atrofia en la corteza adrenal y en consecuencia, reducir la capacidad de producir corticoesteroides adicionales en respuesta a la ACTH o al estrés.

Se debe ir disminuyendo la dosis a las dos o tres semanas con lo cual el riesgo de supresión adrenal es mínimo.

Si el paciente está con dosis mayores de 60mg/día se puede disminuir de 20mg/día, si la dosis es entre 30 y 60mg/día, se disminuye en 10mg diarios y si la dosis es menor de 30mg, se disminuye en 5mg al día. Cuando está a una dosis menor del rango fisiológico (5 a 7.5mg/día), se debe disminuir gradualmente en 1mg al día.

Los corticoesteroides se pueden suspender abruptamente cuando son usados en ciclos cortos. El esquema de administración en días alternos se basa en el hecho de que los efectos terapéuticos de los corticoesteroides persisten más tiempo que los efectos metabólicos, pero no se puede pasar en forma abrupta de un régimen diario a uno de días alternos; para esto es indispensable hacer una disminución gradual del medicamento durante por lo menos 15 días. La dosis diaria de mantenimiento en enfermedades crónicas no debe sobrepasar los 10mg de prednisona o su equivalente.

Durante el tratamiento es importante vigilar signos de poliuria, polidipsia, dolor abdominal, fiebre, trastornos del sueño y efectos psicológicos. Además se debe controlar la presión arterial, peso, evaluar periódicamente electrolitos, colesterol y triglicéridos, aparición de cataratas y glaucoma, al igual que realizar coprocultivos seriados.<sup>(8,9,10)</sup>

En los niños, la dosis de ataque de prednisona oscila entre 1 y 2 mg/kg/día.

## INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS

Los medicamentos inductores microsomales hepáticos del sistema p-450, como rifampicina, fenitoína, fenobarbital, aceleran el tiempo de eliminación de los corticoesteroides, requiriendo aumentar la dosis de éstos. Cuando se administran con el ketoconazol y otros inhibidores de la enzima p-450, ocurre lo contrario.

Drogas como los anticonceptivos orales, carotenos, ácido salicílico, pueden tener mayores efectos secundarios al ser asociados con los corticoesteroides, por lo tanto se debe ajustar la dosis, al igual que en aquellos pacientes con hepatitis crónica activa, hipertiroidismo e hipoalbuminemia.

## EVALUACION DE LA FUNCION DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS

La evaluación precisa del eje hipotálamo hipófisis fue posible debido a la radioinmunovaloración de las principales hormonas de la hipófisis anterior: ACTH, GH, PRL, TSH, LH, y FSH.

Las cuales pueden clasificarse en tres grupos: 1) péptidos relacionados con corticotropina: ACTH, LPH, MSH y endorfinas 2) Somatotropinas: GH y PRL 3) Glucoproteinas: LH, FSH y TSH.



Las mediciones basales de ACTH, casi nunca constituyen indicadores confiables de la reserva secretora hipofisiaria, ya que su corta vida media en plasma y secreción intermitente originan amplias fluctuaciones en las cifras plasmáticas.

Por tanto, ya que la atrofia suprarrenal se desarrolla como consecuencia de la deficiencia prolongada de ACTH, el enfoque inicial y más conveniente para la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es la evaluación de la respuesta del cortisol plasmático a la ACTH.

Las radioinmunovaloraciones del cortisol plasmático dependen de inhibir la fijación del cortisol radiomarcado a un anticuerpo, por el cortisol presente en la muestra en plasma; las técnicas analíticas actuales son muy sensibles de forma que se pueden utilizar pequeños volúmenes de plasma.

La reacción cruzada de los antisueros actuales con otros esteroides endógenos es mínima y por tanto, la radioinmunovaloración da una medición confiable de las concentraciones de cortisol plasmático total. La reactividad cruzada con algunos glucocorticoides sintéticos, por ejemplo prednisona, es variable. Otros fármacos utilizados, no interfieren con este análisis.

Estudios recientes demuestran que la producción basal diaria de cortisol es cerca de 10mg al día, siendo las concentraciones plasmáticas de 16 mg/ml, a las 8 am y de 4 mg/ml a las 4 pm.

La concentración de cortisol aumenta en pacientes con enfermedad aguda, durante la cirugía y después de algún traumatismo, las concentraciones plasmáticas pueden llegar hasta 40 a 60 ug/L.

La concentración total de cortisol plasmático también está relacionada con el aumento en la capacidad de fijación a proteínas, que ocurre con mayor frecuencia cuando la cantidad de estrógenos circulantes es alta, es decir, durante el embarazo y cuando se utilizan estrógenos exógenos como anticonceptivos orales. También puede incrementarse en casos de ansiedad intensa, depresión, inanición, anorexia nerviosa, alcoholismo e insuficiencia suprarrenal crónica.

El cortisol tiene una vida media plasmática de 90 minutos y es metabolizado principalmente por el hígado.

La medición del cortisol urinario no es útil en la insuficiencia suprarrenal, por la carencia de sensibilidad del método a concentraciones bajas, debido a que a menudo se encuentra excreción baja de cortisol en personas normales.<sup>(11,12)</sup>

### ASPECTOS GENERALES DEL EJE HIPOTALAMO – HIPOFISIS

El hipotálamo y la hipófisis forman una unidad que ejerce control en la función de varias glándulas endocrinas: tiroides, suprarrenales y gónadas; así como una variedad de actividades fisiológicas.

Esta unidad constituye un paradigma de la neuroendocrinología, las interacciones cerebrales y endocrinas. Las acciones e interacciones de los sistemas nervioso y endocrino en las que el primero regula al segundo y la actividad endocrina modula la actividad del sistema nervioso central, constituyen los mecanismos reguladores

principales para cualquier actividad fisiológica. El sistema inmunitario también interactúa con los sistemas endocrino y nervioso.

Las células nerviosas y las células de las glándulas endocrinas que están comprometidas en la comunicación célula a célula, comparten ciertas características, secreción de mensajeros químicos (neurotransmisores u hormonas) y actividad eléctrica.

La comunicación célula a célula puede presentarse por medio de cuatro mecanismos: 1) comunicación neuronal a través de uniones sinápticas; 2) comunicación endocrina mediante hormonas circulantes; 3) comunicación parácrina por medio de mensajeros; 4) comunicación autocrina.

El mecanismo principal de la función endocrina es la secreción neural de hormonas.

## ANATOMIA Y EMBRIOLOGIA

El lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis) es de origen neuronal y embriológicamente nace como una evaginación del hipotálamo ventral y el tercer ventrículo. La neurohipófisis consiste en axones y terminaciones de neuronas, cuyos cuerpos celulares residen en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Esta vía hipotalámico-neurohipofisiaria contiene aproximadamente 100,000 fibras nerviosas. Las dilataciones que se repiten a lo largo de las fibras

nerviosas, constituyen las terminales nerviosas. El primordio de la hipófisis anterior en el feto humano inicialmente se reconoce entre la 4 a 5 semanas de gestación, y la rápida diferenciación citológica conforma una unidad hipotalámico hipofisiaria madura a las 20 semanas.

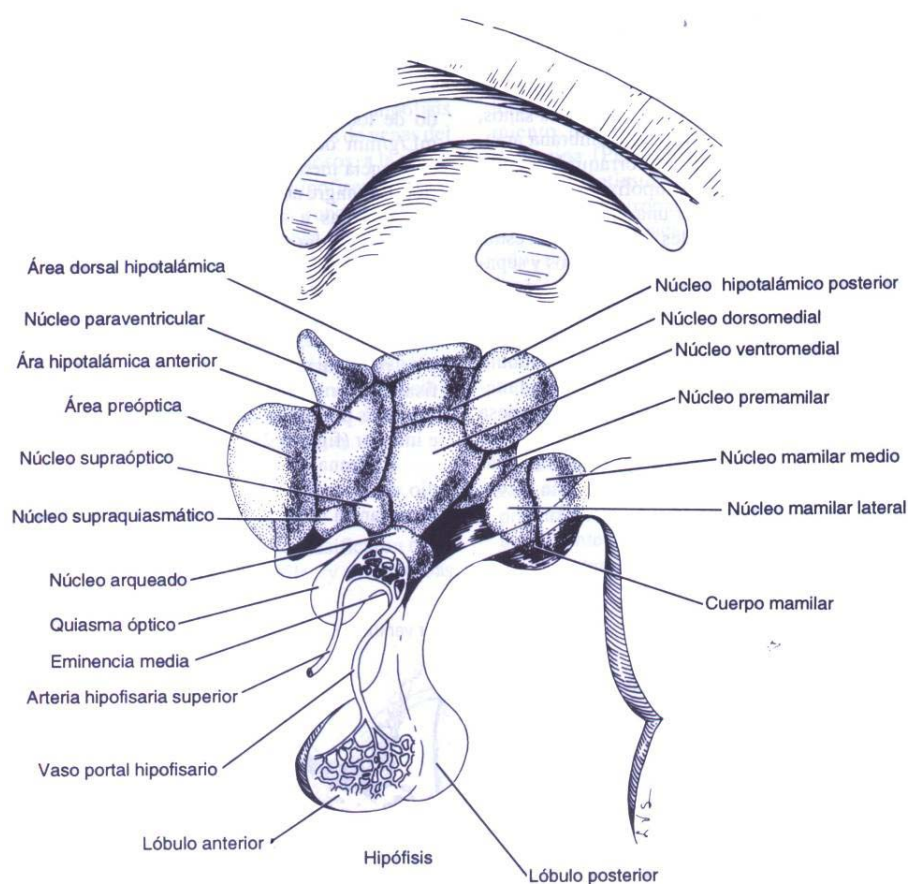


Figura 1. Hipotálamo humano con representación diagramática de los vasos portales hipofisarios. (Greenspan F, Baxter John. Endocrinología básica y clínica 3era edición. Editorial Manual Moderno, página 75)

La hipófisis anterior se origina de la bolsa de Rathke, evaginación ectodérmica de la orofaringe, y migra para alcanzar la neurohipófisis. La porción de la bolsa de Rathke en contacto con la neurohipófisis, se desarrolla de manera menos extensa y forma el lóbulo intermedio. Este lóbulo permanece intacto en algunas especies, pero en los seres humanos sus células se relacionan con las del lóbulo anterior y desarrollan la capacidad de sintetizar y secretar hormona adrenocorticotrópica.

La hipófisis yace en la base del cráneo, en una porción del esfenoides, la silla turca. El tamaño de la hipófisis, de la cual el lóbulo anterior constituye los dos tercios, mide aproximadamente 15 x 10 x 6 mm y pesa de 500 a 600 mg; puede duplicar el tamaño durante el embarazo.

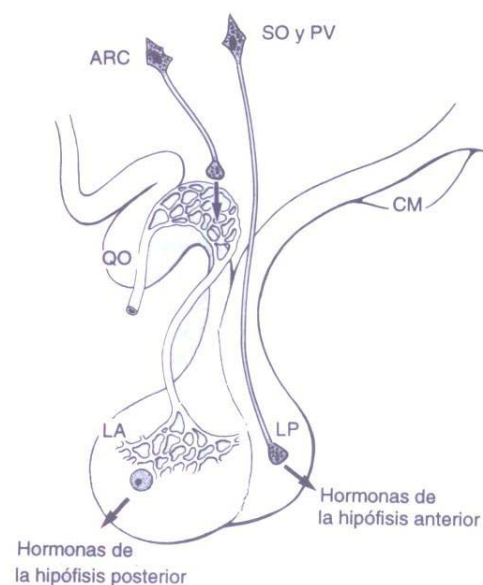


Figura 2. Secreción de hormonas hipotalámicas. (Greenspan F. Endocrinología básica y clínica 3era edición. Editorial Manual Moderno, página 78)

## FISIOLOGIA E HISTOLOGIA

La hipófisis anterior es el más ricamente vascularizado de todos los tejidos del mamífero y recibe 0.8 ml/g/min de la circulación portal que conecta la eminencia

del hipotálamo y la hipófisis anterior. La sangre arterial proviene de las arterias carótidas internas a través de las arterias hipofisiarias superior, media e inferior. El drenaje venoso de la hipófisis, vía por medio de la cual hormonas hipofisiarias anteriores alcanzan la circulación sistémica, es variable pero finalmente los canales venosos drenan a través del seno cavernoso, en dirección posterior, hacia los senos petroso superior e inferior, el bulbo y la vena yugular. Puede haber un flujo sanguíneo retrógrado entre la hipófisis y el hipotálamo, lo que proporciona un medio posible de retroalimentación directa entre las hormonas hipofisiarias y su control neuroendocrino.

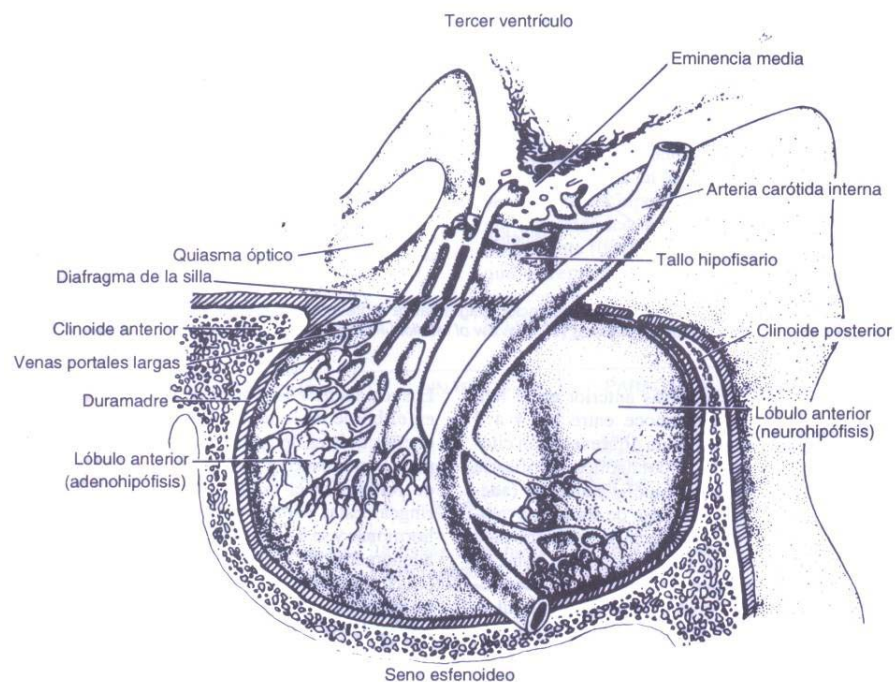


Figura 3. Relaciones anatómicas e irrigación de la hipófisis. (Greenspan F. Endocrinología básica y clínica 3era edición. Editorial Manual Moderno, página 76)

Las células de hipófisis anterior se clasificaron originalmente como acidófilas, basófilas y cromóforas. Las técnicas inmunohistoquímicas y el microscopio

electrónico, en la actualidad permiten clasificar las células por sus productos secretores especiales: somatotropas, células secretoras de hormona del crecimiento, células secretoras de prolactina, células que secretan hormona estimulante del tiroides, gonadotropas y hormona estimulante de los folículos. El desarrollo de la capacidad de expresión de la secreción hormonal depende de varios factores que incluyen el factor de transcripción; las anomalías de este factor se han relacionado con el desarrollo de hipopituitarismo. (13,14,15)

## INDICACIONES DE CORTICOTERAPIA SISTEMICA EN DERMATOLOGIA

### ENFERMEDADES COLAGENOVASCULARES

#### LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Se considera una enfermedad generalizada de curso variable con cambios patológicos en el tejido conectivo y sistema vascular asociados con alteraciones inmunológicas.

Es 8 a 10 veces más frecuente en mujeres que en varones, aunque las alteraciones son semejantes en ambos sexos. La incidencia es de 4 a 7 casos por 100,000 habitantes al año y la prevalencia de uno por 2,000. La edad de inicio se determina a partir de la aparición de los primeros síntomas y es con mayor frecuencia entre la segunda y tercera décadas.

Ochenta por ciento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan alteraciones cutáneas y en 25% de los casos son el signo de inicio. Si bien es cierto que no existen lesiones patognomónicas, las lesiones de piel, tienden a ser

específicas de la enfermedad y orientan al diagnóstico desde su inicio. La más frecuente es el eritema en áreas expuestas.

El eritema en alas de mariposa es también una manifestación inicial frecuente.

La fotosensibilidad se presenta en 33%. Las lesiones discoides se presentan en el curso de la enfermedad en la tercera parte de los pacientes y en 10% son la manifestación inicial.

Los corticoesteroides son los fármacos más importantes en el tratamiento del LES. Deben utilizarse preferentemente los de vida media corta como prednisona, pues ello permite cambiar su administración a días alternos. Para disminuir los efectos secundarios, hay que seleccionar la dosis mínima necesaria para obtener el efecto deseado. En casos de enfermedad activa deben utilizarse dosis altas (> 1mg/kg/día). Una vez controlada la actividad deben disminuirse gradualmente la dosis. El objetivo final es mantener el proceso inactivo con la menor dosis posible. Cuando se requieren dosis altas durante períodos prolongados, debe considerarse la posibilidad de añadir inmunosupresores para disminuir la toxicidad. Aunque lo ideal es suspender los corticoides, no siempre es factible, y a veces los pacientes requieren continuar con ellos durante períodos prolongados.

## DERMATOMIOSITIS

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria idiopática con manifestaciones cutáneas características y debilidad muscular. Entre las manifestaciones cutáneas se encuentran el Signo de Gottron, el cual en el 70% de los casos se observa



como placas eritematovioláceas y atrofia a nivel de nudillos, codos y rodillas. El eritema en heliotropo, se presenta en 30% a 60% de los pacientes.

Aparece de una manera asintomática en párpados superiores e inferiores, extendiéndose hacia las mejillas con una coloración eritematoviolácea que puede acompañarse de discreto edema, escama fina e hiperpigmentación. Son frecuentes las lesiones poiquilodérmicas (eritema, atrofia y telangiectasias) en mejillas. Se puede observar con menos frecuencia: livedo reticular, fenómeno de Raynaud, fotosensibilidad y eritema malar.

El eritema de áreas fotoexpuestas y fotosensibilidad se presenta en la tercera parte de los pacientes. El prurito sobre todo en piel cabelluda es un síntoma frecuente.

Los corticoides en el tratamiento para dermatomiositis han revolucionado el pronóstico, con una reducción de la mortalidad del 50 al 14% y una eficacia en el 75% de los casos. Se inicia con dosis de 1 a 2 mg/kg/día, esta dosis se mantiene como mínimo hasta un mes después de que las enzimas musculares se normalicen, luego se reduce la dosis lentamente a razón de un 10% mensual durante 18 meses. Al menos la mitad de los pacientes tienen recaídas durante la reducción de la dosis o al suspenderla, cuya frecuencia no se correlaciona con la gravedad de las lesiones iniciales.

## ESCLERODERMIA

El patrón común es la esclerosis o endurecimiento de la piel, pérdida de sus contornos y de su capacidad para plegarse.

Es considerada una enfermedad espectral, en un extremo se encontraría la esclerodermia localizada o morfea, sin manifestaciones sistémicas y en el otro la esclerosis sistémica progresiva.

En su desarrollo presenta tres fases: inflamatoria, indurada y atrófica. Los esteroides se limitan a la fase inflamatoria y no impiden el progreso de la enfermedad.

La corticoterapia se ha utilizado tradicionalmente en la esclerosis sistémica debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Es útil para limitar la extensión cutánea de la enfermedad y es eficaz en las manifestaciones articulares y musculares.

## ENFERMEDADES AMPOLLOSAS

El término pénfigo se deriva del griego *ámpula*. Con el desarrollo de la moderna histopatología e inmunohistoquímica, se ha convertido en una entidad separable de otras alteraciones ampollares de la piel.

Designa actualmente un grupo de dermatosis ampollosas intraepidérmicas y autoinmunes que afectan la piel y mucosas; histológicamente presentan acantolisis y en la inmunopatología se encuentran anticuerpos intercelulares epidérmicos tanto en las lesiones como en el suero circulante, contra componentes de la superficie celular del queratinocito.

Antes de la corticoterapia el pronóstico era malo; su efecto benéfico se debe, a la capacidad de inhibir la síntesis de anticuerpos.

El pénfigo es una enfermedad rara, la incidencia varía de 0.5 a 3.2 casos por 100,000 habitantes por año. En un estudio retrospectivo de casos realizado en el Centro Dermatológico Pascua en el período comprendido desde 1982 a 2002, se encontró una incidencia de 3.3 a 9.5 casos por cada 10,000 pacientes por año.

Se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida, sin embargo se han descrito casos en neonatos y en ancianos mayores de ochenta años de edad. Afecta igualmente al hombre y a la mujer. Se presenta en todas las razas, aunque hay prevalencia en la población judía.

Existen algunos estudios sobre casos familiares, pero son muy raros.

La variante más frecuente es el pénfigo vulgar 60 a 80%, luego el seborreico 30 a 40%, las otras formas son muy raras.

En 1950 la mortalidad era del 90%, la cual disminuyó cuando se inició el tratamiento con corticoides. El más usado es la prednisona, en el caso del pénfigo vulgar debe iniciarse con dosis altas entre 100 y 180mg/día durante seis a ocho semanas, hasta el control de la enfermedad, es decir cuando no existan nuevas lesiones. Después se disminuye de forma gradual hasta alcanzar 20mg/día; el promedio de reducción es de 5mg cada semana, hasta llegar a dosis de mantenimiento de 5mg/día.

En el pénfigo foliáceo y eritematoso las dosis de prednisona necesarias para su control son menores de 60 a 80mg diarios.

Otros medicamentos inmunosupresores como azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida, sulfonas, micofenolato de mofetilo, ciclosporina A e inmunoglobulina intravenosa se usan en combinación con esteroides.

Sus indicaciones son: pacientes con contraindicación para uso de corticoterapia (úlceras pépticas, diabetes, cataratas) y pacientes que no responden a altas dosis de esteroides por un tiempo adecuado.

En el pénfigo oral se usan esteroides tópicos como mometasona o betametasona.

La triamcinolona al 1% en pasta se utiliza con guardas dentales y se aplica por la noche.<sup>(16,17,18,19).</sup>

## EFFECTOS NO DESEADOS DE LOS ESTEROIDES

### EFFECTOS MUSCULOESQUELETICOS

La principal complicación por el uso crónico de corticoesteroides es la osteoporosis, ya que inhiben la función del osteoblasto y reducen la formación del nuevo tejido óseo. Este efecto es mayor en pacientes tratados por largos períodos, hombres jóvenes y mujeres posmenopáusicas y se presenta en los primeros 6 meses de tratamiento en forma acelerada. Los corticoesteroides también ejercen efectos indirectos sobre el hueso ya que reducen la absorción intestinal de calcio y producen un aumento consecuente de los niveles circulantes de hormona paratiroidea. Otro efecto no deseado es la necrosis vascular, que ocurre principalmente a nivel del fémur proximal, la cabeza del húmero y con menor frecuencia la porción distal del fémur. Algunos pacientes pueden tener disminución de la talla esperada, por detención del crecimiento durante la administración del

fármaco, principalmente si reciben corticoterapia antes de los dos años de la edad o en la pubertad.

La miopatía se ha presentado después de tratamiento con prednisona a dosis mayores de 30 a 40mg al día.

Se recomienda a los pacientes que reciben esteroides por tiempo prolongado realizar prevención primaria con suplementos de calcio y vitamina D, terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, uso de bifosfonatos y el control periódico con pruebas de densitometría ósea.

La dosis de calcio recomendada por los expertos es de 1000 a 1500 mg de calcio, 800 UI diarias de vitamina D. Este tratamiento tiene sus excepciones como pacientes con hipercalcemia, hipercalciuria, o nefrolitiasis.

La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos inhibe la reabsorción ósea en mujeres y previene la fractura del hueso antes y después de la menopausia, se recomiendan dosis de 0.625mg diarios de estrógenos conjugados. Contraindicada en pacientes con lupus eritematoso sistémico que reciben terapia con glucocorticoides.

Los bifosfonatos son generalmente bien tolerados cuando son administrados por vía oral. Alendronato de sodio, es un bifosfonato recientemente aprobado por la FDA en pacientes que reciben terapia prolongada con glucocorticoides, es considerado el tratamiento más efectivo en dosis de 10mg a 5mg al día.

Estudios recientes sugieren que un análogo de los glucocorticoides, deflazacort, puede evitar los efectos mineralocorticoides.

El deflazacort es un derivado de la prednisolona y 6mg tienen aproximadamente la misma potencia antiinflamatoria que 5mg de prednisolona.

Cuando se administra por vía oral, deflazacort se absorbe bien y las esterasas plasmáticas lo convierten en el metabolito farmacológicamente activo, el cual alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1.5 a 2 horas. Este metabolito se une a proteínas plasmáticas en un 40% y no tiene afinidad por la globulina, a la que usualmente se unen los corticoides.

Su vida media plasmática es de 1.1 a 1.9 horas. Su eliminación ocurre principalmente por vía renal: en las primeras 8 horas el 70% del fármaco administrado se excreta por la orina y el 30% restante por las heces.

#### EFFECTOS OFTALMOLOGICOS

La principal complicación oftalmológica que se presenta por el uso crónico de corticoesteroides, es la formación de cataratas.

El riesgo es mayor en los niños y se puede presentar con dosis más bajas del medicamento y por períodos más cortos que en los adultos.

#### EFFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los síntomas más comunes son leves: insomnio, ansiedad y labilidad emocional, pero pueden presentar euforia y psicosis; que desaparecen al reducir la dosis.

#### EFFECTOS METABOLICOS

Alteran la captación periférica de glucosa mediada por insulina y aumentan la gluconeogénesis hepática. Aparece en las primeras seis semanas de tratamiento.

En pacientes con terapia prolongada, la probabilidad de presentar diabetes secundaria es del 10 a 40%.

Se recomienda dieta baja en grasas saturadas para disminuir la hiperlipidemia, principalmente la elevación de triglicéridos. En estos pacientes también ocurre una ganancia de peso que puede estar relacionada con aumento del apetito y la retención de líquido. Se presenta una obesidad centrípeta con fascies cushinoides.

## EFFECTOS CARDIOVASCULARES

El principal glucocorticoide fisiológico es el cortisol. Un incremento en la secreción y acción del cortisol por arriba de rangos considerados fisiológicos, es considerado factor de riesgo cardiovascular. El síndrome de Cushing puede ser considerado un importante factor de riesgo cardiovascular.

De lo anterior, podemos concluir que altas dosis pueden estar asociadas a riesgo cardiovascular, pero dosis equivalentes al rango fisiológico de producción endógena de cortisol no están asociadas a riesgo cardiovascular.

Los glucocorticoides pueden tener efectos cardioprotectores, mediados por su acción antiinflamatoria y antiproliferativa en la pared del vaso.

Los glucocorticoides con mayor efecto mineralocorticoide producen hipertensión arterial, hipopotasemia, edema y alcalosis, como consecuencia de la retención de sodio y agua y por la pérdida de potasio y cloro.

## EFFECTOS INMUNOLOGICOS

Los pacientes en tratamiento con corticoesteroides tienen mayor riesgo de sufrir

Infecciones virales, bacterianas, parasitarias y micóticas por la acción inmunosupresora.

El principal efecto antiinflamatorio es reducir el acceso de las células inflamatorias al sitio de la inflamación. Las dosis de prednisona menores de 20mg/día tienen un riesgo relativo estimado de 1.3 y las dosis mayores de 20mg/día, aumentan el riesgo relativo a 2.1.

La formación de anticuerpos es normal a dosis menores de 20mg/día de prednisona, pero no se recomienda administrar vacunas con virus vivos atenuados a los niños que están recibiendo el medicamento.

#### EFFECTOS GINECO-OBSTETRICOS

Los estudios experimentales y clínicos han podido demostrar los mínimos efectos que producen los corticoesteroides durante el embarazo. Las pacientes deben ser monitorizadas especialmente para detectar intolerancia a la glucosa e hipertensión. Es importante recordar que los corticoesteroides no fluorados como la prednisolona, no cruzan la barrera feto placentaria.

#### EFFECTOS CUTANEOS

La terapia sistémica y los corticoesteroides tópicos potentes producen estrías, telangiectasias, púrpura, hirsutismo, alopecia y atrofia de piel. Pueden producir hiperpigmentación y acantosis nigricans.

El acné inducido por estos medicamentos, se caracteriza por ser monomorfo y afectar sobre todo el pecho y la espalda de pacientes postpuberales.



## SUPRESION DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS

La supresión del eje hipotálamo-hipófisis por esteroides exógenos depende de la dosis y de la duración del tratamiento. La evidencia clínica demuestra que sólo cinco días con altas dosis de la droga pueden inhibirlo y de las tres glándulas que producen corticoesteroides, son las glándulas suprarrenales las últimas en suprimirse y las más lentas en recuperarse. Con dosis muy altas o muy prolongadas se mantiene suprimido el eje hasta por un año, lo que altera la respuesta suprarrenal a situaciones de estrés como cirugía e infecciones.

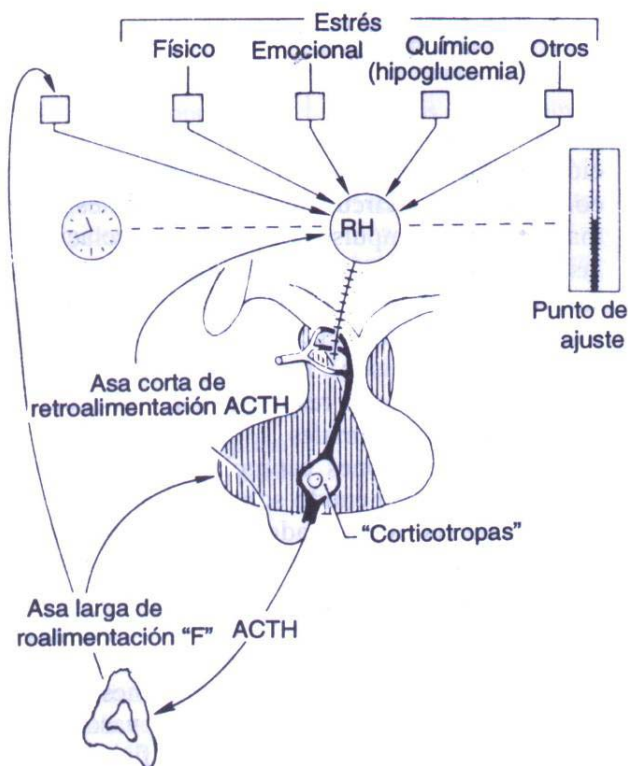


Figura 4. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. (Greenspan F. Endocrinología básica y clínica 3era edición. Editorial Manual Moderno, página 85)

El exceso crónico de corticoesteroides, cualquiera que sea su causa, puede llevar a una constelación de síntomas y características físicas conocidas como síndrome de Cushing, con frecuencia es iatrogénico y se desarrolla a lo largo de meses y años de forma insidiosa. Se caracteriza por obesidad de tipo central, hipertensión, intolerancia a la glucosa, disfunción gonadal: amenorrea e impotencia; fascies en “cara de luna llena”, debilidad muscular proximal, estrías violáceas, hirsutismo, acné y trastornos psicológicos.

La obesidad es la manifestación más frecuente, y la ganancia de peso usualmente, es el síntoma inicial. Es de tipo central y afecta de preferencia cara, cuello, tronco y abdomen, con relativa ausencia en las extremidades.

La acumulación de grasa en cara causa la típica “cara de luna llena”, presente en el 75% de los casos, y se acompaña de plétora facial en la mayoría de los pacientes. La acumulación de grasa alrededor del cuello es prominente en área supraclavicular y dorsocervical. Esta última responsable de la “joroba de búfalo”.

La obesidad está ausente en un grupo de pacientes que no ganan peso; sin embargo, generalmente existe distribución central de la grasa y la apariencia facial típica.

Los cambios en la piel son frecuentes y su presencia deberá despertar sospechas de exceso de cortisol. La atrofia de la epidermis y su tejido conjuntivo subyacente lleva a adelgazamiento. En cerca del 40% se forman moretones fácilmente, después de un traumatismo mínimo. En 50 a 70% se presentan estrías; estas son típicamente color rojo púrpura, deprimidas, más anchas que las estrías rosado-blancas que se presentan con el embarazo. Son más frecuentes las estrías

abdominales, pero también pueden presentarse en mamas, caderas, muslos y axilas.

Son comunes las infecciones micóticas: tiña del cuerpo, onicomicosis y candidiasis oral.

El hirsutismo está presente en cerca del 80% de enfermas debido a hipersecreción de andrógenos suprarrenales. Es más frecuente en la cara, pero también se presenta aumento del vello en abdomen, mamas, pecho y parte superior de los muslos. El acné y la seborrea acompañan al hirsutismo.

El virilismo es raro excepto en casos de carcinoma suprarrenal en los cuales se presenta en un 20%.

La hipertensión es una característica clásica del síndrome de Cushing; se presenta en cerca del 75% de casos y la presión sanguínea diastólica es mayor de 100 mmHg en más del 50%. Un 40% de la mortalidad se debe a la hipertensión o aterosclerosis.

La disfunción gonadal es frecuente, como resultado del aumento de los andrógenos (en mujeres) y cortisol (en varones). La amenorrea ocurre en 75% de mujeres premenopáusicas y generalmente, se acompaña de infertilidad. Es común la disminución de la libido en varones, y algunos tienen disminución en el desarrollo del vello corporal y testículos suaves.

En la mayoría de los pacientes se presentan trastornos psicológicos. Los síntomas consisten en inestabilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, depresión, algunos pacientes presentan un comportamiento maníaco evidente. Pueden presentarse trastornos del sueño, psicosis, delirio, alucinaciones.

La debilidad muscular está presente en cerca del 60%; con mayor frecuencia es proximal y más acentuada en extremidades inferiores.

Los cálculos renales, secundarios a hipercalciuria inducida por glucocorticoides, se presentan en cerca del 15% de los pacientes, y el cólico renal puede ser ocasionalmente el primer síntoma.

En un 10% de los pacientes se presenta polidipsia y poliuria secundarias a una hiperglucemia, es más frecuente la intolerancia asintomática a la glucosa.

Es rara la cetoacidosis diabética, lo mismo que las complicaciones diabéticas microvasculares.

En casos graves, se presentan fracturas patológicas que abarcan costillas y cuerpos vertebrales. Las fracturas por compresión de la columna se demuestran radiográficamente en el 16 a 22%.

En los exámenes rutinarios de laboratorio, son frecuentes una hemoglobina, hematócrito y eritrocitos aumentados; es rara la policitemia.

Los leucocitos generalmente, son normales; sin embargo puede ser subnormal el porcentaje de linfocitos y su cuenta total. Los eosinófilos también están deprimidos, y en la mayoría de los pacientes hay un total de eosinófilos menor de 100/uL.

Las radiografías pueden revelar cardiomegalia debida a una enfermedad cardiaca hipertensiva o aterosclerótica. En el electrocardiograma pueden encontrarse cambios hipertensivos isquémicos, inducidos por electrolitos.<sup>(20,21,22,23,24,25,26,27)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es un hecho reconocido que en los pacientes que reciben tratamiento con esteroides sistémicos, por más de 4 semanas, se presenta supresión suprarrenal, lo que exige reducción paulatina de la dosis, con el fin de permitir la recuperación del eje hipotálamo hipófisis. La dosis de prednisona (esteroide de acción intermedia), puede mantenerse constante durante 24 horas y reducirse en días alternos, con disminución de 5mg hasta llegar a los 5mg/día. Una vez reducida la dosis se debe evaluar la necesidad de dosis de mantenimiento, para ello, se mide la concentración plasmática de cortisol a las 8 horas de la mañana.

Recordemos que la función del eje hipotálamo-hipófisis se evalúa indirectamente a través de la respuesta del cortisol a la ACTH.

Los síntomas de supresión suprarrenal (secundarios a la deficiencia de ACTH) incluyen somnolencia, debilidad, náuseas, anorexia, fiebre, hipotensión ortostática, hipoglucemia y pérdida de peso.

Se recomienda a los pacientes en tratamiento con esteroides sistémicos ingerir la dosis de medicamento a las 8 horas de la mañana, ya que la secreción pulsátil de ACTH está basada en el ritmo circadiano, y es máxima en la mañana (la concentración plasmáticas de cortisol es de 16mg/ml); de esta manera no afecta la secreción de ACTH con la administración de esteroide exógeno.

Por lo anterior y considerando que el tratamiento prolongado con prednisona puede alterar los niveles séricos de cortisol, nos formulamos la siguiente pregunta ¿Cuál es la alteración de niveles séricos de cortisol en pacientes que acuden al Centro Dermatológico Pascua, que recibieron prednisona por tiempo prolongado?

## JUSTIFICACION

En dermatología, existen enfermedades en las cuales el tratamiento de elección son los corticoesteroides sistémicos en forma prolongada, por lo que es útil conocer los efectos que tenemos sobre los niveles séricos de cortisol.

Lo anterior permitirá al dermatólogo utilizarlos como recurso terapéutico, con la certeza de proporcionar ayuda al paciente para resolver su enfermedad, sin ocasionarle complicaciones.

Existen situaciones en las cuales se debe valorar el riesgo beneficio de la corticoterapia prolongada, pero es indispensable el conocimiento médico, audacia y humildad necesarios, para realizar un manejo interdisciplinario del problema.

La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por esteroides exógenos es un efecto sistémico que depende de la dosis y de la duración del tratamiento.

Con dosis muy altas y prolongadas se altera la respuesta suprarrenal a situaciones de estrés como cirugía o infecciones. Con ello se potencia el efecto inmunosupresor de la corticoterapia, por lo que la evolución clínica de la dermatosis puede alterarse, con mayor riesgo de presentar infecciones virales, bacterianas, parasitarias y micóticas.

## HIPOTESIS DE INVESTIGACION

Ho No existe alteración de los niveles séricos de cortisol en pacientes que recibieron prednisona por tiempo prolongado.

H1 Existe alteración de los niveles séricos de cortisol en pacientes que recibieron prednisona por tiempo prolongado.

#### OBJETIVO GENERAL

Establecer si la administración de prednisona por tiempo prolongado, que definimos como tratamiento administrado por más de 1 mes, altera los niveles séricos de cortisol y determinar su relación con determinadas manifestaciones clínicas en pacientes que consultaron al Centro Dermatológico Pascua en el período comprendido de Septiembre 2005 a Junio 2006.

#### OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que recibieron prednisona por tiempo prolongado (más de 1 mes de tratamiento) .

-Establecer si los valores de niveles séricos de cortisol en ayunas reportados por análisis de inmunoensayo están en rangos de referencia normal.

-Establecer si la alteración de los niveles séricos de cortisol influye en la respuesta satisfactoria de los pacientes al tratamiento con prednisona.

-Determinar si los pacientes tratados con prednisona que presentan disminución de los niveles séricos de cortisol, son más susceptibles a infecciones cutáneas secundarias, que los que no presentan alteración de los niveles séricos del cortisol. (28,29,30,31)

## MATERIALES Y METODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

-Diseño de Investigación: Descriptivo, transversal, observacional, prospectivo.

### DEFINICION DE UNIDADES DE OBSERVACION

Criterios de Inclusión:

- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente en tratamiento con prednisona por tiempo prolongado.

Criterios de Exclusión:

- Antecedentes médicos de diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, hipotiroidismo, hipertiroidismo, depresión, trastorno de ansiedad, anorexia nerviosa, alcoholismo e insuficiencia renal crónica.
- Utilización de estrógenos exógenos (anticonceptivos orales).
- Posquirúrgico inmediato.
- Embarazo.
- Muestreo: Probabilístico: aleatorio simple.



## DISEÑO DE LA MUESTRA

A partir de la población de pacientes con diagnóstico de colagenopatías, enfermedades ampollosas, reaccionales y otras, se determina una muestra de 30 pacientes que recibieron prednisona, por más de 4 semanas a quienes se les realizó determinación de los niveles séricos de cortisol, para establecer si existían alteraciones en los valores normales de éste.

Este estudio se apega a los requisitos estipulados por el acuerdo de Helsinki para estudios con humanos.

Se informó a todos los pacientes acerca de que el estudio proporcionará beneficio en relación a la planeación adecuada del manejo de su dermatosis, pero que a su vez los expone a que al realizar la punción venosa para determinar niveles de cortisol sérico, puedan presentar : piel roja, inflamación, coloración violácea y dolor. Se advierte que en ese caso se les dará el tratamiento necesario.

Se informó al paciente sobre el procedimiento y confidencialidad del estudio en forma verbal y escrita a través de una carta de consentimiento informado.

La cuantificación de cortisol fue realizada en Laboratorios Olarte y Akle, otorgándonos su Director General, una consideración especial en el costo económico a todos los pacientes referidos del Centro Dermatológico Pascua.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se describieron los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes, mediante frecuencias simples, promedios, gráficos de barras y de pastel. (32,33,34,35)

## VARIABLES

Independientes (efecto)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Niveles séricos de cortisol	Hormona secretada por la corteza suprarrenal que interviene en el metabolismo	Examen de laboratorio	intervalo	Ug/dl

Dependientes (causa)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Prednisona	Corticoide oral que altera el eje hipotálamo – hipófisis -adrenal	Dosis diaria por kg/peso	Razón	1.- 10 2.- 20 3.- 30

Concursantes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Enfermedad de Base	Episodios graves de afecciones cutáneas agudas o afecciones crónicas	Se diagnostica si presenta Lupus, dermatomiositis esclerodermia, pénfigo, penfigoide, dermatosis reaccionales	Nominal	1 Colagenopatías 2 Ampollas 3 otras
Topografía	Sitios anatómicos afectados por la dermatosis	Se observa si esta afectada Cara, pecho, espalda, brazos, antebrazos, muslos y piernas	Nominal	1 Cabeza 2 Tronco 3 Ext sup 4 Ext inf

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Morfología	Características clínicas de la dermatosis	Se explora ¿cómo está constituida la dermatosis?	Nominal	1 Eritema 2 Escama 3 Costra 4 Ampolla 5 Ulceración 6 Necrosis 7 Hiperpigme 8 Atrofia
Síntomas asociados	Características subjetivas de la dermatosis, referidas por el paciente	Se pregunta al paciente ¿Qué síntomas le ocasiona la dermatosis?	Nominal	1 Dolor 2 Prurito 3 Dolor y prurito
Efectos colaterales	Efectos ocasionados por la corticoterapia además de los efectos benéficos	Que signos no benéficos presenta el paciente	Nominal	1 Estrías 2 Telangiecta 3 Atrofia 4 Alopecia 5 Hiperpigm 6 Hirsutismo 7 Acantosis
Dermatosis asociadas	Efectos en el sistema inmunológico	Riesgo de infecciones	Nominal	1 Infecciones bacterianas 2 Herpes 3 Micosis 4 Otras
Resultado de Tx	Relación beneficio-efectos colaterales	¿Cómo considera el paciente los resultados del TX en su enfermedad?	Nominal	1 Excelente 2 Muy bueno 3 Bueno 4 Regular 5 Malo
Edad	Numero de años vividos por el paciente	Años vividos	De razón	18 - 20 años 21 -30 años 31 -40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años 71-80 años
Sexo	Categoría para designar género	Masculino y femenino	Nominal dicotómica	Masculino Femenino

## **RESULTADOS**

Se estudió un total de 30 pacientes con diagnóstico de enfermedades ampollosas, colagenopatías, alopecia areata, dermatosis reaccional, liquen plano pigmentado y pitiriasis liquenoide en las cuales se utilizó como tratamiento inmunosupresor, prednisona, en forma continua por más de 4 semanas; con un rango de tiempo de 1 a 16 meses y que cumplieron con los criterios de inclusión. Para la evaluación de los resultados, se tomaron valores normales y alterados, de acuerdo a los valores séricos de cortisol.

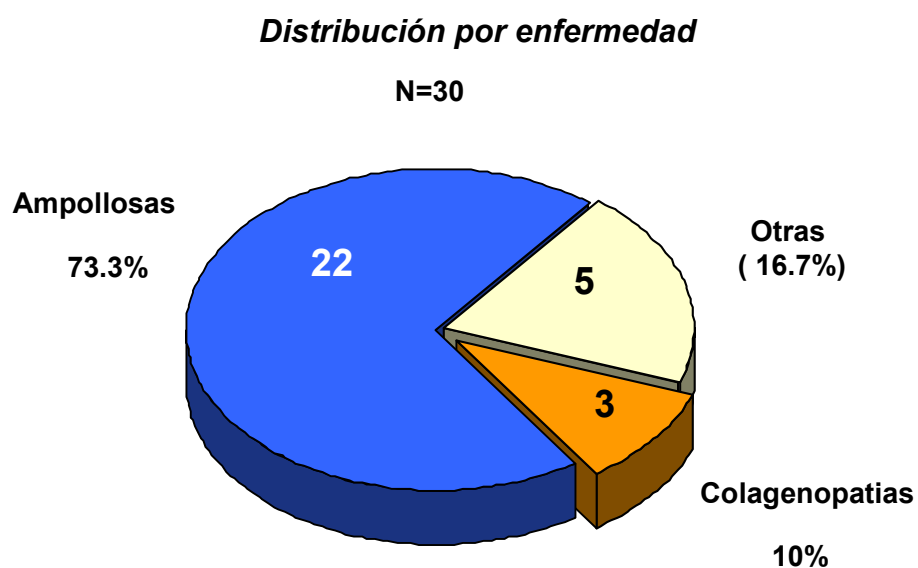
### ***Datos clínicos y epidemiológicos***

#### **Diagnostico clínico**

El 70% de los casos (22) fueron diagnosticados clínicamente como enfermedades ampollosas: pénfigo vulgar (14), pénfigo seborreico (4), pénfigo herpetiforme (1) y penfigoide (3); seguido del 20% (8 casos) de diversos diagnósticos como colagenopatías: lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis, esclerosis sistémica progresiva y otros como: alopecia areata, dermatosis reaccional (2 casos), liquen plano pigmentado y pitiriasis liquenoide. (tabla 1)

Tabla 1 Diagnósticos clínicos

Enf. Base	Casos	%
Ampollosas	22	73.3%
Colagenopatías	3	10%
Otras	5	16.7%
Total	30	100



Fuente: Consulta externa del CDP

Grafica 1. Distribución por Enfermedad de Base.

## Sexo

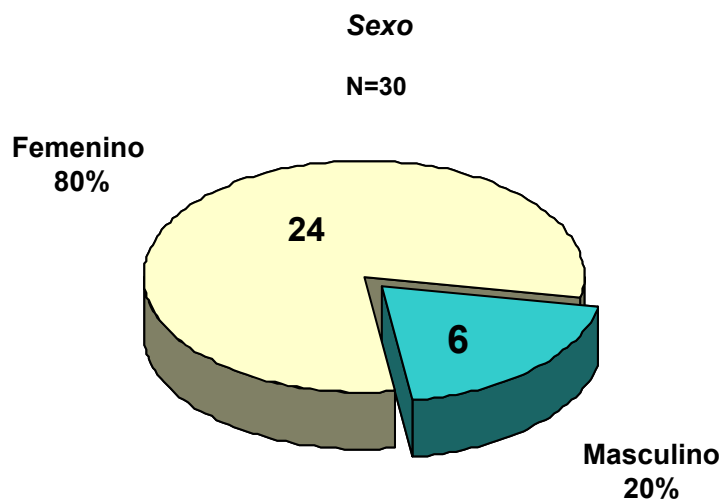
De una muestra de 30 pacientes, 24(80%) fueron mujeres, esto puede relacionarse con la prevalencia en el sexo femenino de las patologías estudiadas.

La relación hombre mujer fue de 4 a 1.

Tabla 2. Distribución por sexo

Sexo	Casos	%
masculino	6	20
femenino	24	80
Total	30	100
R= F/M	4/1	

Fuente: Consulte externa del CDP



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 2

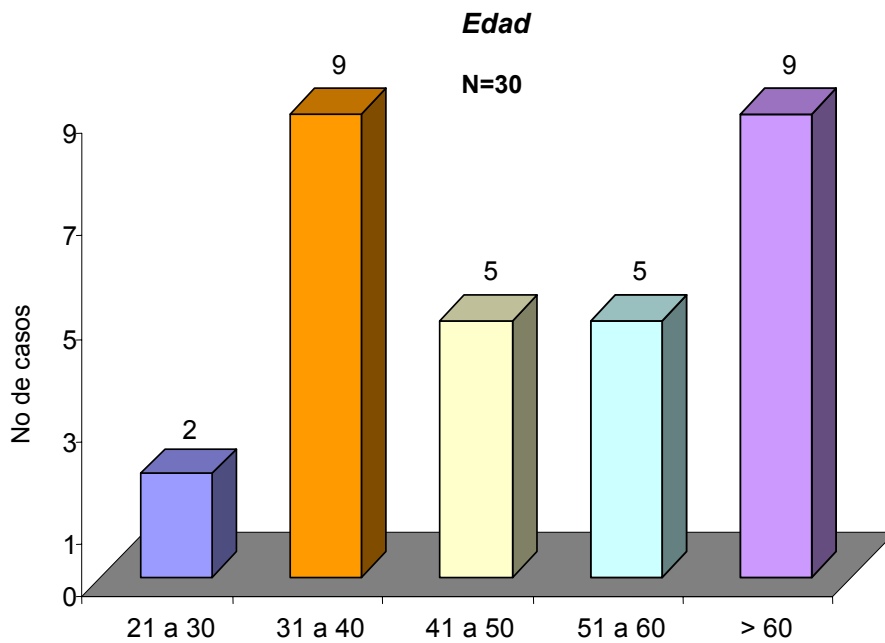
## **Edad**

En los casos estudiados predominaron las edades comprendidas entre la 4ta y 6ta década de la vida con 19 pacientes, relacionado a la mayor prevalencia de las enfermedades ampollosas en estas edades.

Tabla 3. Distribución por grupos de edad

Grupos edad	Casos	%
21 a 30	2	6,7
31 a 40	9	30,0
41 a 50	5	16,7
51 a 60	5	16,7
> 60	9	30,0
Total	30	100,0

Fuente: Consulte externa del CDP



Fuente: Consulta externa del CDP Gráfica 3

## **Topografía**

Correspondió a la propia de las enfermedades de base

Enfermedad	casos	Cabeza	Tronco	Superiores	Inferiores
Colagenopatías					
LEC (1)	3	3	3	2	1
Dermatomiositis (1)					
ESP (1)					
Ampollosas					
Pénfigo vulgar (14)					
Pénfigo seborreico (4)	22	19	21	18	13
Penfigoide (3)					
Pénfigo herpetiforme (1)					
Dermatosis reaccional (2)	2	2	2	2	2
Pitiriasis liquenoide	1	1	2	3	4
Alopecia areata	1	1	0	0	0
Liquen plano	1	1	2	3	4



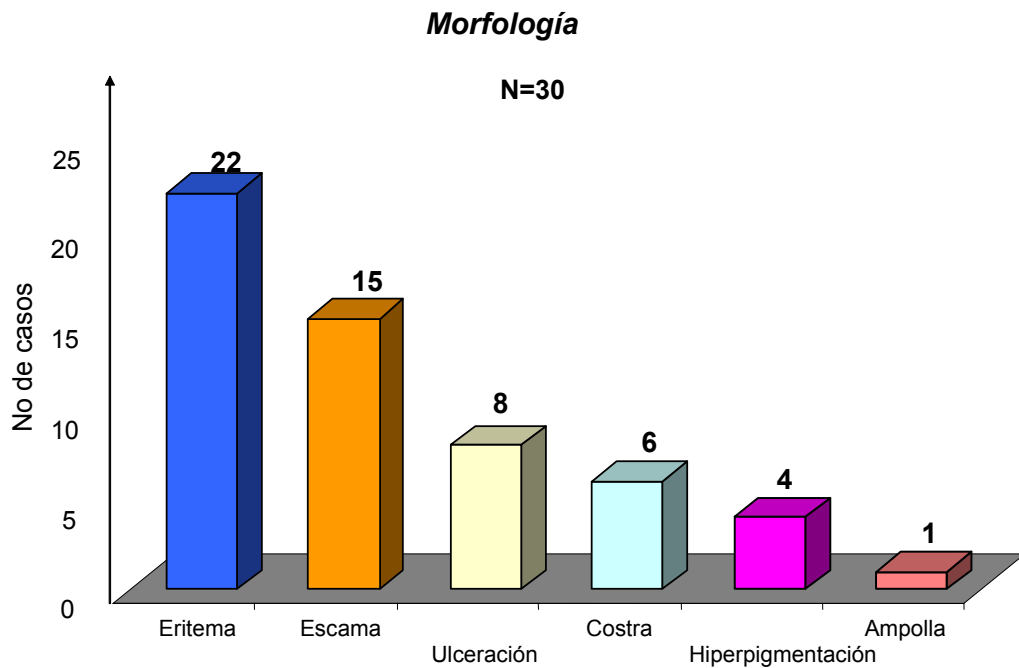
## Morfología

La morfología fue la propia de cada enfermedad de base.

Tabla 4. Morfología de las lesiones

Morfología	casos	%
Eritema	22	73.3%
Escama	15	50.0%
Ulceración	8	26.7%
Costra	6	20.0%
Hiperpigmentación	4	13.3%
Ampolla	1	3.3%

Fuente: Consulta externa del CDP



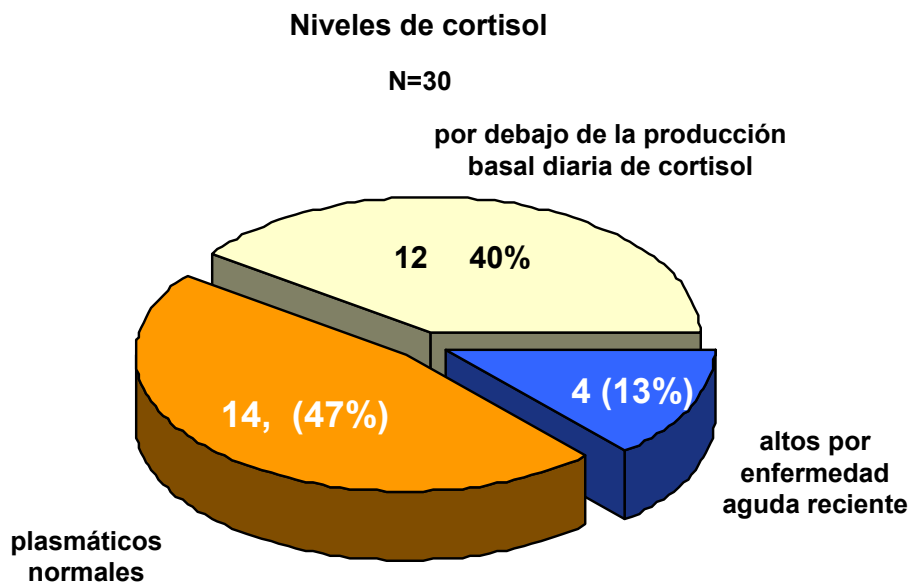
Fuente: Consulta externa del CDP

Grafica 4

### ***Niveles séricos de cortisol***

#### ***Valores plasmáticos normales***

Los valores plasmáticos de cortisol oscilan entre 16µg/dl a las 08:00 de la mañana y 4ug/dl a las 4:00 de la tarde y la producción basal diaria de cortisol corresponde a 10ug/dl. En base a lo anterior y a que las muestras fueron tomadas por la mañana se determinaron como valores normales los comprendidos entre el rango de 16ug/dl y 10ug/dl.



Gráfica 5

De la muestra en estudio, 14 pacientes tuvieron niveles séricos de cortisol normales. Tabla 5

Tabla 5. Valores normales de cortisol

Paciente	Enfermedad de base	D. I. Mg.	D. M. Mg.	Tiempo	**Niveles µg/dl	*Beneficios
F /52	LEC	40	20	> 1 a	16	muy bueno
F/24	Alopecia areata	30	5	un mes	16	regular
F/44	Pénfigo vulgar	50	10	> 1 a	15	muy bueno
F/38	Pénfigo vulgar	50	10	> 1 a	14	muy bueno
F/40	Pénfigo vulgar	60	5	> 1 a	14	muy bueno
F/40	Pénfigo seborreico	50	10	2 a 6 m	14	muy bueno
F/31	D reaccional	40	5	un mes	14	muy bueno
F/55	Pénfigo vulgar	100	30	> 1 a	12	muy bueno
F/66	Pénfigo seborreico	50	10	> 1 a	12	bueno
M/58	Liquen plano	40	10	un mes	11	regular
M/74	Penfigoide	40	5	6 a 12 m	11	muy bueno
F/40	Pénfigo vulgar	100	40	> 1 a	10	muy bueno
F/37	Dermatomiositis	60	5	2 a 6 m	10	muy bueno
F/50	D reaccional	30	5	un mes	10	muy bueno

Fuente: Consulta externa del CDP

D. I. Dosis inicial

D. M Dosis de mantenimiento

\*Evaluación subjetiva del paciente.

\*\*Niveles de cortisol considerados en el rango normal: 16ug/dl y 10 ug/dl (08:00 hr).

\*\*\* LEC Lupus eritematoso cutáneo

### **Valores plasmáticos altos.**

Debemos recordar que en condiciones normales, los niveles séricos de cortisol aumentan posterior a enfermedad aguda reciente, durante una cirugía y después de un traumatismo, llegando hasta valores de 40 a 60 ug/dl, por ésto consignamos

que en nuestro grupo de pacientes, cuatro tuvieron alteración de los niveles de cortisol, por enfermedad aguda reciente.

A continuación se presentan las características de los cuatro pacientes, incluyendo la valoración que el paciente consideró acerca de los resultados de su corticoterapia.

Tabla 6. Valores alterados por enfermedad aguda reciente (medición a las 8:00hrs)

Paciente	Enfermedad de base	Dosis inicial Mg.	Dosis de mantenimiento Mg.	Tiempo	**Niveles $\mu\text{g}/\text{dl}$	*Correlación corticoterapia mejoría clínica
F/36	Pénfigo vulgar	75	10	Mayor a un año	27	Excelente
M/75	Penfigoide	50	20	6 a 12 meses	21	Excelente
F/100	Pénfigo vulgar	100	10	Mayor a un año	18	Muy bueno
F/60	Pénfigo herpetiforme	60	10	6 a 12 meses	17	Muy bueno

Fuente: Consulta externa del CDP

\* Evaluación subjetiva del paciente.

\*\* Niveles de cortisol considerados en el rango normal: 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$  y 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$  (08:00 hr).

### Valores abajo de la producción basal diaria de cortisol

Todos los valores obtenidos abajo de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$  fueron considerados alterados ya que están por abajo de la producción normal, basal diaria de cortisol, lo que nos indica que el eje-hipotálamo hipófisis se está manteniendo suprimido sin

capacidad de recuperarse, a causa del esteroide exógeno; con mayor probabilidad de presentar manifestaciones asociadas al síndrome de Cushing.

Tabla 7 valores alterados

Paciente		D. I. Mg.	D. M. Mg.	Tiempo	**Niveles µg/dl	*Beneficios
F/21	Pénfigo vulgar	70	10	> 1 a	8	muy bueno
F/56	Pénfigo seborreico	50	5	2 a 6 m	8	muy bueno
M/39	Pénfigo vulgar	100	10	> 1 a	8	muy bueno
F/61	Pitiriasis liquenoide	30	5	un mes	6	bueno
F/58	Pénfigo vulgar	100	10	> 1 a	6	muy bueno
F/50	Pénfigo seborreico	30	5	un mes	5	Excelente
F/46	Pénfigo vulgar	100	10	> 1 a	4	bueno
F/63	***ESP	50	5	> 1 a	4	muy bueno
F/66	Penfigoide	50	10	> 1 a	3	muy bueno
M/64	Pénfigo vulgar	75	10	> 1 a	3	muy bueno
M/47	Pénfigo vulgar	100	10	> 1 a	3	Excelente
F/74	Pénfigo vulgar	75	10	> 1 a	2	muy bueno

Fuente: Consulta externa del CDP

DI.- Dosis inicial

DM.- Dosis de mantenimiento

\*Evaluación subjetiva del paciente.

\*\*Niveles de cortisol considerados en el rango normal: 16ug/dl y 10ug/dl (08:00hr).

\*\*\* Esclerosis Sistémica progresiva

Del grupo de pacientes cuyos valores sericos se encontraron alterados, con cifras por debajo de la producción basal diaria de cortisol (12 casos), se observó que un paciente masculino de 46 años de edad con diagnóstico de pénfigo vulgar, recibió dosis inicial de 100mg/día de prednisona y dosis de mantenimiento de 10mg/día. Con tiempo total de tratamiento por más de 1 año, consideró el resultado de su tratamiento como bueno.

Nueve pacientes, portadores de enfermedades ampollosas; de los cuales 6 fueron masculinos y 3 femeninos, con edades comprendidas entre los 21 y 66 años, cuyas dosis de inicio que oscilaron entre 50mg y 100mg al día y dosis de mantenimiento de 10mg/día en 7pacientes y en 2 pacientes 5mg/día. La duración del tratamiento fue de más de 1 año en 8 pacientes y de 2 a 6 meses en 1 paciente.

Todos los pacientes (nueve), consideraron al tratamiento como muy bueno (beneficio).

Dos pacientes del sexo femenino con edades comprendidas entre 50 y 61 años, cuya enfermedad de base fue clasificada como otras, recibieron dosis iniciales de tratamiento de 30mg/día y de mantenimiento de 5mg/día, presentaron hiperpigmentación como efecto secundario del fármaco, sin dermatosis asociadas durante el tiempo de tratamiento, de estos pacientes, uno consideró el tratamiento como excelente y el otro como bueno.

### Efectos colaterales

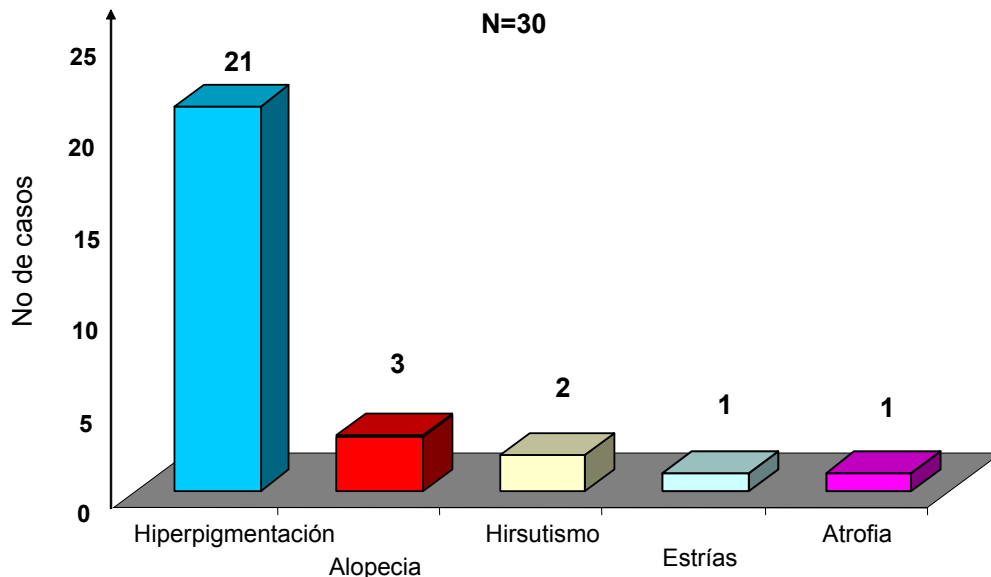
De los 30 pacientes estudiados, todos presentaron efectos colaterales cutáneos relacionados con el tratamiento, durante la evolución de la enfermedad.

Predominó la hiperpigmentación.

TABLA 8

Efectos	Casos	%
Hiperpigmentación	21	70.0%
Alopecia	3	10.0%
Hirsutismo	2	6.7%
Estrías	1	3.3%
Atrofia	1	3.3%
No se reportaron	2	6.6%
Total	30	99.90%

### Efectos colaterales



Fuente: Consulta externa del CDP

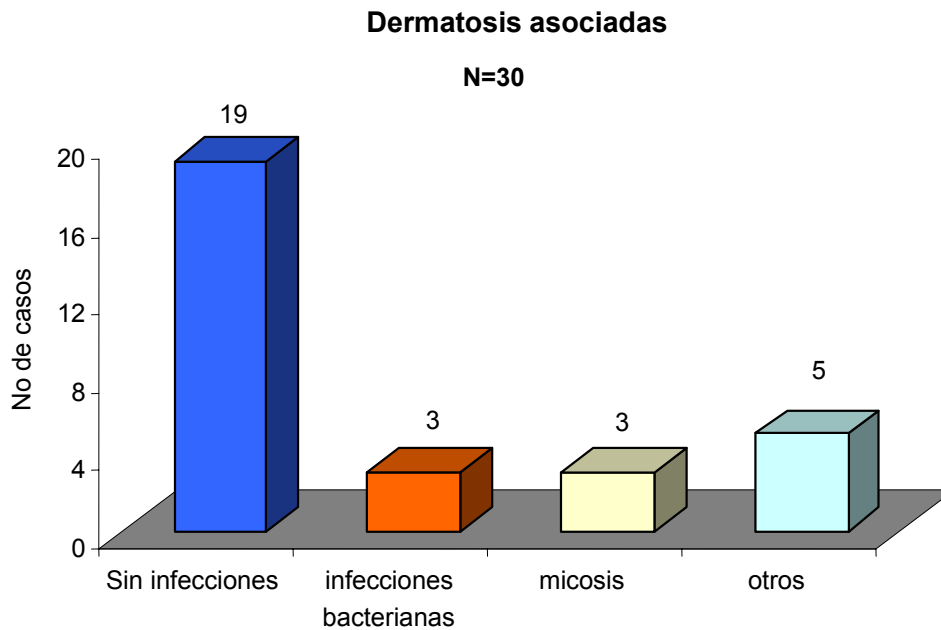
Gráfica 6

### Procesos infecciosos asociados.

El 37% de los pacientes estudiados presentaron algún proceso infeccioso cutáneo, que se consideraron relacionadas con la corticoterapia crónica.

TABLA 9

Proceso infeccioso	casos	%
Sin infecciones	19	63.3
Piodermias	3	10
Tiña de pies	3	10
Enfermedad herpética	5	16.7
Total	30	100



Fuente: Consulta externa del CDP

Grafica 7



## **CONCLUSIONES**

La mayor parte de nuestros pacientes presentó valores plasmáticos normales de cortisol, sin embargo, en algunos casos se encontró disminución de los niveles séricos de cortisol, por debajo de la producción diaria basal normal.

De acuerdo a lo anterior, concluimos que la administración de corticoterapia prolongada puede ocasionar supresión del eje hipotálamo-hipófisis.

De acuerdo al análisis de nuestros resultados, consideramos que la patología de base NO influye en la modificación de los niveles de cortisol circulantes.

Pese a la corticoterapia crónica, algunos enfermos conservan su capacidad de respuesta al estrés, lo que se hace evidente en el grupo de pacientes cuyos niveles de cortisol se elevaron ante la presencia de enfermedad aguda asociada. En éstos se indicaron dosis iniciales y de mantenimiento altas, y el tiempo de administración fue mayor de un año en todos los casos.

La mayor parte de los pacientes presentan efectos colaterales indeseables. La aparición de procesos infecciosos agregados, en el paciente que recibe corticoterapia, a dosis inmunosupresora es uno de ellos; sin embargo, durante el seguimiento de nuestros pacientes, solamente el 37% presentó este tipo de alteraciones.

## **COMENTARIOS.**

La administración de corticoterapia crónica sistémica, puede ocasionar supresión del eje hipotálamo-hipófisis, que clínicamente se manifiesta como una constelación de síntomas y características físicas conocidas como síndrome de Cushing, sin embargo este cuadro suele presentarse, durante la fase inicial del tratamiento, y una vez concluido éste, mediante una reducción adecuada de la terapéutica, es reversible.

En nuestro grupo de pacientes, ninguno de los enfermos presentaba este síndrome al momento del estudio. El punto interesante de esto estriba, en que un buen manejo de la corticoterapia, tiene pocas probabilidades de Cushing persistente.

Sin embargo, dentro de los requisitos de un buen manejo, consideramos necesario realizar la evaluación de eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, mediante la respuesta del cortisol plasmático a la hormona adrenocorticotrópica, lo que se puede medir por radioinmunoensayo de los niveles séricos de cortisol, de manera que aquellos pacientes que presenten niveles por debajo de lo normal, sean sujetos de una vigilancia estrecha, con el fin de minimizar la posibilidad de daño suprarrenal.

Es interesante recordar que en el caso de la corticoterapia, existe una importante variabilidad de respuesta individual, de manera que elementos tales como edad, sexo y patología asociada, no son relevantes para el resultado final.

Finalmente debemos hacer énfasis en la importancia de conocer los efectos adversos de la corticoterapia, para advertir al paciente sobre la posibilidad de que se presenten durante su tratamiento, sin embargo debemos hacer ver que el beneficio de la corticoterapia sistémica supera al riesgo, en las personas con enfermedad autoinmune. El mejor conocimiento de la respuesta del enfermo ante este tipo de medicación, nos debe llevar a usarla con respeto, pero sin miedo.

## ICONOGRAFIA

Caso 1. Paciente del sexo femenino de 31 años de edad con diagnóstico de Pénfigo Vulgar.



Control posterior a finalizar tratamiento con esteroide oral.



Caso 2. Paciente masculino de 75 años con diagnóstico de Pénfigoide Localizado a extremidad inferior derecha . Control previo y posterior a tratamiento con esteroide oral.



Caso 3.- Paciente femenina de 47 años con diagnóstico de Liquen Plano Pigmentado. Control previo y posterior a tratamiento con esteroide oral.



**ANEXO 1**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA**

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2005

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente hago constar que fui informado satisfactoriamente sobre el tratamiento que estuve recibiendo, y la necesidad de que la enfermedad que presenté fuera tratada con esteroide sistémico. Así mismo se me explicó que debía realizarme exámenes de laboratorios rutinarios, para evaluar la respuesta de mi organismo al tratamiento, y saber si se presentaron efectos adversos esperados con la terapéutica señalada.

Por lo que autorizo a la toma de una muestra de sangre en ayunas para determinación de cortisol. Al realizar punción venosa, se puede presentar, piel roja, inflamación, coloración violácea y dolor, sin que estos efectos sean duraderos ni graves.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ edad: \_\_\_\_\_

Firma del paciente o responsable \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Testigo

Testigo

Nombre y firma

Nombre y firma

**ANEXO 2**

CENTRO DERMATOLOGICO  
PREVALENCIA DE LA ALTERACION DE LOS NIVELES  
SERICOS DE CORTISOL EN PACIENTES CON CORTICOTERAPIA  
CRONICA SISTEMICA  
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. Progresivo: \_\_\_\_\_ No. Expediente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_

Lugar de origen: \_\_\_\_\_

Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso al estudio: \_\_\_\_\_

Enfermedad de base: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución del padecimiento: \_\_\_\_\_

Topografía:

Morfología:

Eritema: SI ( ) NO ( )

Ulceración: SI ( ) NO ( )

Escama: SI ( ) NO ( )

Necrosis: SI ( ) NO ( )

Costra: SI ( ) NO ( )

Hiperpigmentación SI ( ) NO ( )

Placa: SI ( ) NO ( )

Atrofia: SI ( ) NO ( )

Forma:

Tamaño:

Otros datos: \_\_\_\_\_

Síntomas acompañantes:

Dolor: SI ( ) NO ( )

Prurito: SI ( ) NO ( )

Sangrado: SI ( ) NO ( )

¿Qué tratamiento utilizó? \_\_\_\_\_

¿Qué dosis de tratamiento oral utilizó? \_\_\_\_\_

¿Cuántos días? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

¿Cuándo finalizó el tratamiento? Día \_\_\_\_\_ Mes \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

Efectos Colaterales: SI ( ) NO ( )

Estrias: Fecha: \_\_\_\_\_ Semana: \_\_\_\_\_

Telangiectasias Fecha: \_\_\_\_\_ Semana: \_\_\_\_\_



Atrofia: Fecha: \_\_\_\_\_ Semana: \_\_\_\_\_  
Alopecia: Fecha: \_\_\_\_\_ Semana: \_\_\_\_\_  
Hiperpigmentación Fecha: \_\_\_\_\_ Semana: \_\_\_\_\_  
Hirsutismo Fecha: \_\_\_\_\_ Semana: \_\_\_\_\_  
Acantosis Nigricans Fecha: \_\_\_\_\_ Semana: \_\_\_\_\_

Alguno de estos efectos fue reversible: SI ( ) NO ( )

¿Cuál? \_\_\_\_\_

En cuanto tiempo: \_\_\_\_\_

Acción requerida para manejo de efectos colaterales: \_\_\_\_\_

Ha presentado otros síntomas como:

Ansiedad SI ( ) NO ( )

Depresión SI ( ) NO ( )

Anorexia SI ( ) NO ( )

Euforia SI ( ) NO ( )

Durante el tiempo que estuvo en tratamiento, presentó dermatosis asociadas

como:

Infecciones: SI ( ) NO ( )

Herpes SI ( ) NO ( )

Tiña del cuerpo SI ( ) NO ( )

Otros:                      SI (   )   NO (   )

Recibió tratamiento   SI (   )   NO (   )

¿Cuál y qué dosis? \_\_\_\_\_

Definir en relación al beneficio-efecto colateral: ¿Cómo considera el paciente el tratamiento con corticoesteroides?

Malo (   )      Regular (   )      Bueno (   )      Muy Bueno (   )

Excelente (   )

Eliminación del protocolo: \_\_\_\_\_

Especifique: \_\_\_\_\_

Comentarios del médico tratante: \_\_\_\_\_

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1-Greenspan Francis, Evaluación endocrinológica del eje hipotálamo-hipófisis, Endocrinología básica y clínica, editorial manual moderno 2000; 95-135.
- 2-Restrepo Jorge y cols, Corticoterapia tópica y sistémica, Terapia dermatológica, Corporación para investigaciones biológicas 2003; 136-147.
- 3-Fitzpatrick T, Corticoterapia tópica y sistémica, Dermatología en medicina General, editorial médica panamericana 2004; 2919-2954.
- 4-Aractingi S, Corticoterapia tópica, Enciclopedia médico quirúrgica 2003; 98-900-A-10.
- 5-Alonzo Romero L, Corticodermias, Dermatología Revista Mexicana, 2004; 48(4) 202-210.
- 6-Sommer S, Persistent telangiectasia following patch testing with topical corticosteroids, Contact dermatitis 2000; 43 (5)306-307.
- 7-Krafchik BR, The use of topical steroids in children, Semin Dermatology 1999; 14: 70-74.
- 8-Katz S. The skin as an immunological organ: allergic contact dermatitis as a paradigm, J Dermatol 1999; 20: 259-603.
- 9-Burden A, Contact hypersensitivity to glucocorticoides, Br J Dermatol 1992; 127: 497-500.
- 10-Sáenz M, Esteroides tópicos, Dermatología Revista Mexicana 1997; 3(2):184-190.
- 11-Ancona-Alayón A, Alonzo Romero L, Programa de Actualización Continua en Dermatología 1era edición 2000; 3,39-46.

- 12-Fitzpatrick J, Ailing J, Topical corticosteroids. *Dermatology Secrets in color*, second edition, 8 (50) 355-361.
- 13- Ulrich R, Ruzicka Thomas. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Enero 2006, 54(1):1-15.
- 14- Gil Yosipovicht, Tan Suat Hoon. Suggested Rationale for Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Bone Loss in Dermatologic Patients. *Arch Dermatol* 2001; 137:477-481.
- 15- Clowes Jackie, Peel Nicola. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology* 2001, 13:326-332.
- 16- Charles worth Ernest. Counterpoint to the use of systemic corticosteroids in the Stevens - Johnson syndrome. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2000 November, volume 85.
- 17-Souverein P, Berard A. Use of oral glucocorticoides and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004; 90: 859-865.
- 18- Wei Li, Thomas M. Taking glucocorticoides by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004; 141:764-770.
- 19- Charmar CR, Morris AD. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142:931-6.
- 20- Kao JS, Flurhr JW, Man MQ. Short term glucocorticoid treatments compromise both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120:456-64.
- 21- Ammar NM, Rao B, Schwartz RA. Cutaneous striae. *Cutis* 2000; 65:69-70.

- 22- Hafeez ZH, Perioral dermatitis: an update. *Int J Dermatol* 2003;42:514-7.
- 23- Isaksson M, Andersen KE. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. *Contact Dermatitis* 2000; 42:27-35.
- 24- Butani L. Corticosteroid-induced hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:439-45.
- 25- Ellison JA, Patel L. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000; 149:999-1004.
- 26- Munro D. The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal function after intensive use in patients. *Br J Dermatol* 1986; 12:67-76.
- 27- Hanauer S. New steroids for IBD: progress report. *Therapy Update* 2000; 51:182-183.
- 28- Peralta ML, Diseños de Investigación, *Dermatología Revista Mexicana*, 2004; 48(4) 22-224.
- 29-Peralta ML, Protocolo de Investigación (parte 1), *Dermatología Revista Mexicana*, 2004; 48(2) 106-108.
- 30-Peralta ML, Protocolo de Investigación (parte 2), *Dermatología Revista Mexicana*, 2004; 48(3) 161-163.
- 31-Peralta ML, Estudios para determinar prevalencia, *Dermatología Revista Mexicana*, 2005; 49(2) 91-93.
- 32-Peralta ML, Metodología y bioestadística aplicada a la investigación en dermatología, *Dermatología Revista Mexicana*, 2004; 48(1) 57-59.
- 33-Peralta ML, Recolección de datos. *Dermatología Revista Mexicana*, 2005; 48(5) 284-286.

- 34-Peralta ML, Análisis de los datos, *Dermatología Revista Mexicana*, 2005; 49 (1) 41-43.
- 20-Peralta ML, Captura y presentación de la información, *Dermatología Revista Mexicana*, 2004; 48(6) 326-328.
- 35-Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1195; 52(6) 381-391.