

FARMACOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN Y LA ALERGIA

AUTOR:

Mg. C.D. Carlos Manuel Quintanilla Rauch

Página web: www.cquintanillar.wixsite.com/farmaco

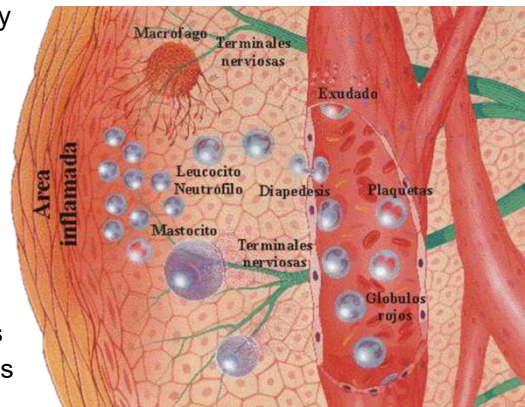
INFLAMACIÓN Y ALERGIA

MECANISMO DEL PROCESO INFLAMATORIO

LOS SIGNOS DE LA INFLAMACIÓN:

Es un mecanismo de defensa desencadenado ante un trauma o agresión (noxa), hacia los tejidos vivos, para protegerlos de infecciones y lesiones. Su propósito es localizar y eliminar el agente perjudicial y eliminar los componentes del tejido dañado para que el cuerpo pueda comenzar a sanar.

Los agentes infecciosos como virus y las bacterias son algunos de los estímulos más comunes de la inflamación. Los virus dan lugar a la inflamación al entrar y destruir las células del cuerpo; las bacterias liberan sustancias llamadas endotoxinas que pueden iniciar la inflamación. Los traumatismos físicos, las quemaduras, las lesiones por radiación y la congelación pueden dañar los tejidos y también provocar inflamación, al igual que los productos químicos corrosivos como ácidos, álcalis y agentes oxidantes.



Los cuatro signos principales o cardinales de la inflamación: enrojecimiento (rubor), calor (calor), hinchazón (tumor) y dolor (dolor), fueron descritos en el siglo I D.C. por el médico romano Aulo Cornelio Celso. El



enrojecimiento es causado por la dilatación de pequeños vasos sanguíneos en el área de la lesión. El calor es el resultado del aumento del flujo sanguíneo a través del área y se experimenta solo en partes periféricas del cuerpo, como la piel. La fiebre es provocada por mediadores químicos de la inflamación y contribuye al aumento de la temperatura en la lesión. La hinchazón o tumefacción, llamada edema, es causada principalmente por la acumulación de líquido fuera de los vasos sanguíneos. El dolor asociado con la inflamación

es causado por la distorsión y presión de los tejidos causada por el edema, y también es inducido por ciertos mediadores químicos de la inflamación formados en la Vía del ácido araquidónico, como bradiquinina, sustancia P y prostaglandinas. Un quinto signo de la inflamación es la pérdida de la función del área inflamada, una característica observada por el patólogo alemán Rudolf Virchow en el siglo XIX.

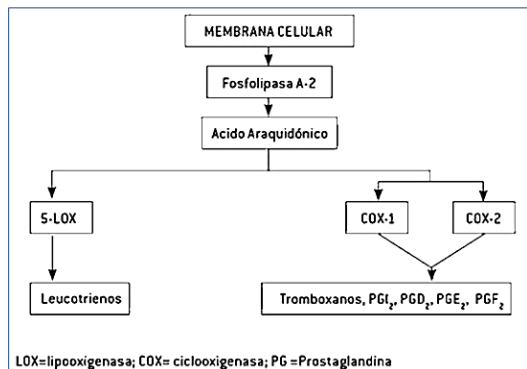
VÍA O CASCADA DEL ACIDO ARAQUIDÓNICO:

Las membranas de las células agredidas o dañadas por una noxa liberan fosfolípidos que forman parte de su estructura, estos por acción de la enzima FOSFOLIPASA A2 se transforman en ACIDO ARAQUIDÓNICO.

Esta sustancia toma dos vías enzimáticas catabólicas de acuerdo al tipo de enzimas:

- ✓ VÍA LOX: Con la enzima Lipooxigenasa (LOX) produce leucotrienos que mantienen las inflamaciones, pero en exceso desencadenan fenómenos de alergias con vasoconstricción, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular.

- ✓ **VÍA COX:** Con la enzima Ciclooxigenasa (COX) produce prostaglandinas (PGs), y también tromboxanos (TXA) y prostacilinas (I2). Las prostaglandinas cumplen acciones fisiológicas fundamentales para la hemostasia (equilibrio) y protección de nuestro organismo, pero también provoca fenómenos inflamatorios. En el año 1991 se descubrió que la enzima COX posee dos isoformas: COX-1 y COX-2, que producen dos

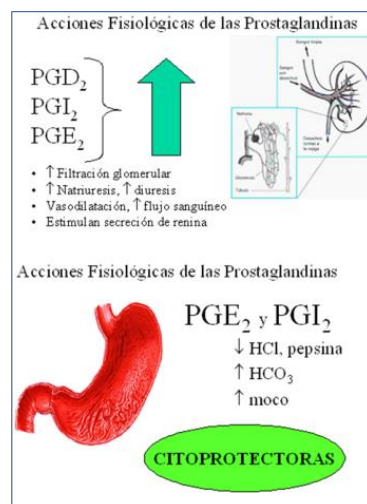


vías metabólicas con distintas funciones. La vía COX-1 produce prostaglandinas con acciones fisiológicas protectoras, constructivas y reparadoras, y tromboxanos que producen fenómenos de vasoconstricción y agregación plaquetaria que desencadena coagulación. La vía COX-2 produce prostaglandinas que inducen reacciones inflamatorias en respuesta a agresiones externas del medio ambiente que producen daño (noxas), desencadenando fenómenos de Inflamación, fiebre y dolor que permiten la reparación de los tejidos, y prostacilinas que producen efecto de vasodilatación y efecto anticoagulante que disminuye el riesgo de formación

de trombos o coágulos en órganos vitales como el corazón.

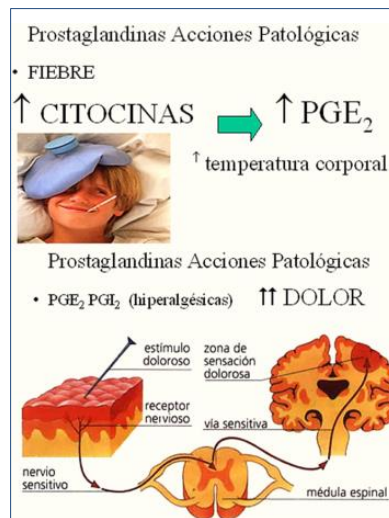
VÍA COX-1: Es una enzima constitutiva o constructiva que se elabora en células de múltiples tejidos como endotelio del tracto gastrointestinal, las plaquetas y tejido renal sintetizando prostaglandinas que participan en funciones homeostáticas o fisiológicas cito protectoras (protección de los sistemas orgánicos).

- **SISTEMA GASTROINTESTINAL:** gastro-protección o cito-protección de la mucosa gástrica disminuyendo el exceso de ácido clorhídrico y estimulando la síntesis de mucus y bicarbonato protector del estómago.
- **SISTEMA RENAL:** mantienen el flujo renal y la diuresis o eliminación de fluidos por la orina.
- **COAGULACIÓN (CICATRIZACIÓN DE HERIDAS):** regulación de agregación plaquetaria para la formación del coagulo mediante el Tromboxano A2 (TXA-2) que promueve la vasoconstricción periférica (microvasos), formación de coágulos y reparación de tejidos dañados.



VÍA COX-2: Es una enzima inducible o patológica elaborada por células sometidas a noxas o daños (traumas, injurias o lesiones tisulares) para atraer prostaglandinas, citoquinas y mediadores de la inflamación, por lo que se le denomina mecanismo pro-inflamatorio altamente responsable de la inflamación y dolor:

- **INFLAMACIÓN y EDEMA:** efecto vasodilatador que provoca eritema y aumento en el flujo sanguíneo local por las prostaglandinas y prostacilina.
- **DOLOR:** efecto algésico por el daño tisular al estimular los nociceptores o receptores del dolor, desencadenando el fenómeno del dolor.
- **PIEBRE:** liberando pirógenos endógenos en el hipotálamo que elevan la temperatura del cuerpo. Se considera la existencia de una tercera enzima denominada COX-3 que se encuentra en el sistema nervioso central (en el termostato hipotalámico) que desencadena el proceso pirético o de fiebre.



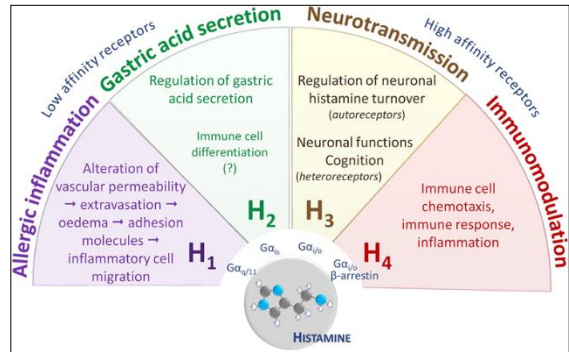
- **FUNCIONES FISIOLÓGICAS:** se ha descubierto que participan en la reducción de coágulos (trombosis), vasodilatación, proliferación celular, protección del SNC, del sistema cardiovascular, del sistema renal. Actualmente se ha descubierto que esta última vía también se encarga de algunas funciones fisiológicas constructivas complementarias y maduradoras de los sistemas orgánicos de los niños.

MECANISMO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS:

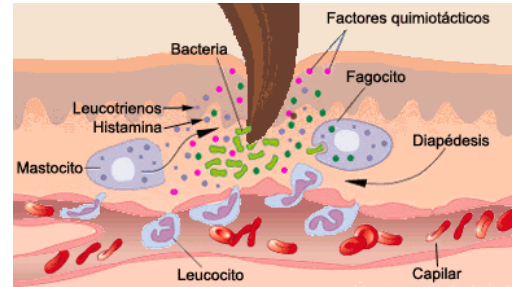
Los mediadores inflamatorios, como citocinas, histamina, bradiquinina, prostaglandinas y leucotrienos, son factores proinflamatorios que estimulan al sistema inmunitario. Desde los años 20' se sabe que la histamina es un importante mediador de las reacciones alérgicas. Recién en 1966, fue cuando se produjo el descubrimiento de su receptor llamado H1 y se pudo comprender mejor el papel de la histamina. Posteriormente se ha logrado identificar tres nuevos tipos de receptores: H2 en 1972, H3 en 1983 y H4 en 1994, además se ha descubierto que participan en diversas funciones fisiológicas.

La histamina es una amina que se sintetiza a nivel periférico en los mastocitos, basófilos, linfocitos, plaquetas, células de la mucosa gástrica, células epidérmicas y a nivel central en las neuronas histaminérgicas del SNC. El descubrimiento de diversos receptores de la histamina permite entender su efecto en el organismo:

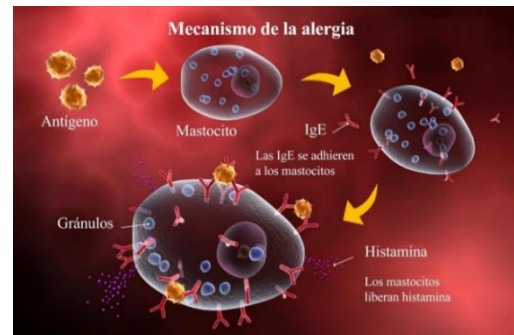
- **Receptores H1:** receptor implicado en las reacciones alérgicas e inflamatorias con eritema, edema y urticaria. También es un receptor bronquial e intestinal que estimula la broncoconstricción y la contracción intestinal.
- **Receptores H2:** receptor gastrointestinal que aumenta la secreción de glándulas exocrinas: gástricas, salival, lagrimal.
- **Receptores H3:** receptor que actúa en el sistema nervioso central como un neurotransmisor excitador, con efectos pro-cognitivos en sujetos normales, además de la inducción del sueño, apetito y la termorregulación.
- **Receptores H4:** receptor medular y hematopoyético que actúa en procesos inmunomoduladores, proceso celular de los glóbulos blancos y en la regulación de procesos inflamatorios como la alergia y asma.



La inflamación y la alergia están íntimamente relacionadas. Las alergias son reacciones exageradas del sistema inmunitario a sustancias generalmente inofensivas, llamadas alérgenos. La histamina es el principal mediador de la reacción inflamatoria que sigue a la estimulación con un alérgeno ejerce su acción directa sobre distintos efectores cuando se producen reacciones alérgicas por interacción de antígenos con anticuerpos del sistema inmune. Sin embargo, también participa en la reacción inflamatoria tardía con extravasación de proteínas plasmáticas. Es liberada por las células cebadas y los basófilos después de la unión de la IgE de superficie con un antígeno específico que ingresa al organismo.



Las reacciones alérgicas se producen generalmente ante la administración de fármacos como antibióticos (penicilinas), antiinflamatorios (AINE) o excipientes de los anestésicos locales que pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad inmediata o mediata, siendo las más complicadas de tratar las de tipo inmediato en especial el shock anafiláctico que provoca una repentina pérdida del tono vasomotor, severa hipotensión, broncoespasmo, edema de vía aérea superior con pulso y respiración imperceptibles, pérdida de conciencia, cianosis e incluso a puede producir la muerte.



La histamina también es responsable de alergias medicamentosas mediadas que provocan exantemas, urticaria y fiebre. Ejerce una acción directa sobre las glándulas, vasos y nervios; con vasodilatación local por reflejos neuronales (eritema), permeabilidad capilar con edema (urticaria, roncha o habón) y estimulación de nervios sensitivos (prurito). También provoca contracción del músculo liso en vías respiratorias (broco-espasmo) y en el tubo digestivo (aumento de la motilidad intestinal). Aumento de la secreción nasal, salival y bronquial.

PAPEL DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL EN LA INFLAMACIÓN

Las glándulas suprarrenales producen tanto adrenalina (o epinefrina) como cortisol. Ambas son hormonas del estrés, la adrenalina producida por la médula suprarrenal aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y proporciona energía en momentos de peligro. El cortisol producido por la corteza suprarrenal juega un papel importante en el metabolismo, la presión arterial y también se relaciona con la respuesta al estrés y las noxas.

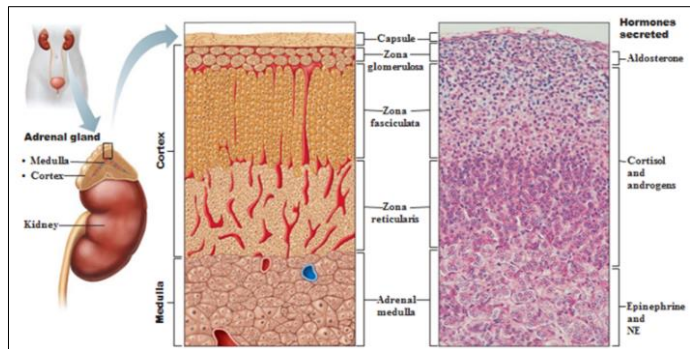
FUNCIONES DE LA ADRENALINA DE MEDULA SUPRARRENAL:

FUNCIÓN PRINCIPAL: la adrenalina es una hormona que junto con la noradrenalina del sistema nervioso simpático, prepara el cuerpo para una respuesta de "trabajo o de lucha" ante situaciones de exigencia. La adrenalina se usa farmacológicamente para tratar el shock anafiláctico por reacciones alérgicas graves.

FUNCIONES DE LOS CORTICOIDES DE CORTEZA SUPRARRENAL:

FUNCIÓN PRINCIPAL: estas hormonas desarrollan mecanismos protectores del organismo, la preservación de la función normal (homeostasis) de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado, así como los sistemas endocrino y nervioso. Además, los corticosteroides permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés, como estímulos nocivos y cambios ambientales.

- **Mineralocorticoides:** la hormona principal es aldosterona que se produce en la zona glomerular y su acción metabólica consiste en el control de sodio y por tanto la de agua. Se encarga de la conservación de líquidos y electrolitos en situaciones de necesidad, y aumento del volumen extracelular (mayor volemia). El aumento de la reabsorción de sodio se debe a una acción renal directa, porque la aldosterona produce un aumento de la síntesis de enzimas ribosomales que intervienen en la reabsorción tubular de sodio
- **Glucocorticoides:** la hormona principal es el cortisol (hidrocortisona) o cortisona llamada genéricamente corticoide o corticoesteroide se produce en la zona fasciculada, controla el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, además de otras funciones:
 - Glúcidos: Aumenta la formación de glucosa (Incrementan la glucemia).
 - Proteínas: Aumenta la destrucción de proteínas y disminuye su síntesis (disminuyen la cantidad de proteínas). Esto disminuye la condrogénesis y osteogénesis provocando osteoporosis y retraso de crecimiento, disminución de la cicatrización, caída del pelo, adelgazamiento de piel y atrofia glandular.
 - Lípidos: Aumenta la grasa corporal de depósito, inhiben la lipólisis con aumento de depósitos de grasa y mayor pasaje de ácidos grasos a la sangre, y aumento de lipemia, cetonemia y cetonuria.
 - Aumentan la secreción gástrica y producción de ácido clorhídrico y pepsina (↑ acidez gástrica).
 - Tienen además acciones antiinflamatorias, antialérgicas e inmunosupresoras que se aprovechan en el campo de la farmacología.
- **Andrógenos:** una pequeña cantidad de esteroides sexuales cuya importancia en condiciones fisiológicas es mínima, y tan sólo adquieren relevancia en condiciones patológicas o de privación gonadal.



EFFECTOS MINERALOCORTICOIDES:

Su principal efecto se produce en los electrolitos del cuerpo con la retención de sodio y la excreción de potasio, lo que puede llevar a una expansión del volumen extracelular y cambios en la presión arterial.

EFFECTOS GLUCOCORTICOIDES:

Sus efectos incluyen la regulación de la glucosa en sangre, la modulación del sistema inmunológico, la respuesta al estrés, y la influencia en procesos como el crecimiento y la inflamación:

- ✓ Favorece la acción vasopresora y el aumento de la presión arterial que produce la adrenalina.
- ✓ Los corticosteroides sintéticos se utilizan farmacológicamente por sus efectos terapéuticos de incluyen efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores.

CORTICOIDES, ESTEROIDES O CORTICOSTEROIDES (AIE)

En el siglo XIX el médico inglés Thomas Addison había descubierto que la deficiencia de glándulas suprarrenales provocaba una enfermedad luego bautizada como enfermedad de Addison en su honor, él sustentó que las secreciones de las glándulas suprarrenales eran esenciales para la vida. La primera evidencia clínica de que un extracto de tejido adrenocortical animal podía contrarrestar la insuficiencia suprarrenal humana se demostró en 1930.

La investigación sobre el uso humano de extractos suprarrenales fue impulsada nuevamente cuando los Estados Unidos entraron en la Segunda Guerra Mundial. Los rumores de que los pilotos alemanes estaban usando hormonas glandulares para mejorar la eficacia del combate incitaron a una búsqueda frenética para caracterizar aún más el principio activo de estas glándulas.

A medida que los análisis químicos de extractos corticales procedieron, se hizo evidente que no hay una sola hormona cortical, pero que todos son esteroides. En 1940 se entendió que hay dos categorías: las que causan retención de sodio y líquidos; y las que contrarrestan el shock, la alergia y la inflamación, además se descubrió que la enfermedad de Addison podía tratarse con un extracto de glándulas suprarrenales de animales. El médico norteamericano Philip Hench había observado durante mucho tiempo similitudes en la presentación clínica de la artritis reumatoide y la enfermedad de Addison como la fatiga marcada y la hipotensión que eran comunes a ambos. Así, Hench recurrió al trabajo sustancial de Edward Kendall en los laboratorios de la Clínica Mayo y de Reichstein en Zúrich, sobre las hormonas suprarrenales en busca de pistas sobre su misterioso agente terapéutico. El 21 de septiembre de 1948 marcó el comienzo de una nueva era de la medicina, cuando la primera paciente con artritis reumatoide fue inyectada con cortisona, era una mujer, lisiada y en silla de ruedas durante más de cinco años que se pudo levantar milagrosamente de su silla. Ahora podía caminar, no presentaba dolor muscular ni rigidez y recuperó la función en los cuatro días de tratamiento. Los trece

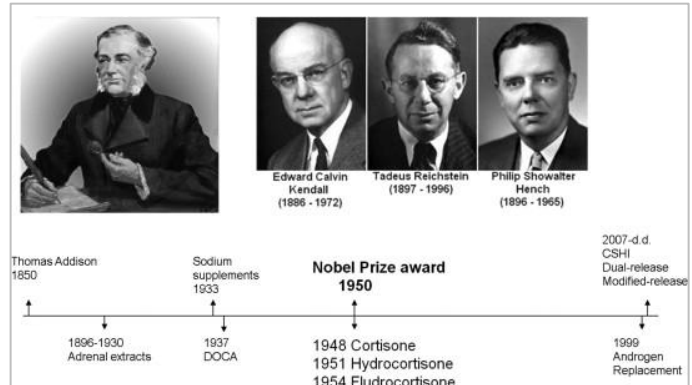
Cortisone 1948
Hydrocortisone 1950
Prednisone 1954
Prednisolone 1954
Fluorocortisone 1954
Triamcinolone 1956
Methyl-prednisolone 1957
Dexamethasone 1958

pacientes siguientes experimentaron mejoras igualmente sorprendentes recuperándose de su postración en la cama con inyecciones de cortisona. Pronto, las noticias se extendieron a la comunidad científica y a los medios de comunicación, y la cortisona comenzó a ser promocionada como la nueva "cura milagrosa". En 1949, el químico Percy Julian desarrolló una nueva forma de sintetizar tanto cortisona como hidrocortisona a partir de la soja, lográndose de esta manera incrementar su producción en grandes cantidades y a precios razonables.

En 1950, Hench, Kendall y Reichstein (que aislaron independientemente la cortisona) fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en reconocimiento a sus investigaciones de las hormonas de la corteza suprarrenal. Se hizo evidente muy rápidamente que los pacientes siempre sufrieron recaídas cuando se retiró el tratamiento con esteroides, y numerosos efectos secundarios peligrosos aparecieron con el uso crónico.

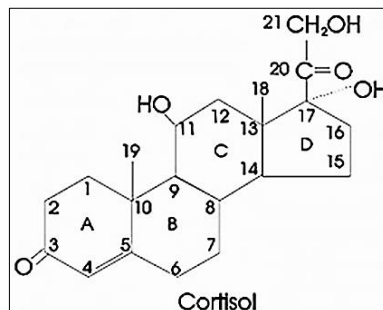
Durante la siguiente década, varios análogos de corticosteroides fueron fabricados en un esfuerzo por mejorar las propiedades antiinflamatorias y reducir los efectos secundarios indeseables. Estos medicamentos, prednisona, prednisolona y dexametasona, todavía están en uso hoy en día. Los mecanismos que subyacen a los potentes efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores de estos agentes farmacológicos siguen siendo hoy en día foco de intensa investigación, pero los efectos adversos indeseables que presentan durante la terapia también son muy elevados.

Los corticosteroides son hormonas sintetizadas a partir del colesterol y son liberadas a nivel de la corteza suprarrenal. Las hormonas elaboradas en esta glándula se clasifican en glucocorticoides que sirven para tratar el shock, la alergia y la inflamación, y mineralocorticoide que controlan la homeostasis hídrica.



FÁRMACOS CORTICOIDES O CORTICOSTEROIDES:

- Los glucocorticoides o corticoides naturales son las hormonas sintetizadas por la corteza adrenal, son sustancias endógenas producidas en pequeñas cantidades en el organismo para diversas funciones metabólicas. Los corticosteroides sintéticos son análogos estructurales de los corticosteroides naturales, y son elaboradas para tratamientos farmacológicos.
- El primer corticoide natural utilizado fue la Hidrocortisona o Cortisol derivada de la hormona de nuestro organismo y constituida por cuatro anillos con un ciclo pentano perhidrofenantreno.
- Los corticoides sintéticos elaborados a partir de derivados de plantas o de animales, producen el incremento de la actividad antiinflamatoria introduciendo una doble ligadura entre C1 y C2 (deshidrogenación) como ocurre con la prednisona y prednisolona.
- La metilación en C16 y la fluoración en C19 incrementa la potencia antiinflamatoria y disminuye el efecto mineralocorticoide en corticoides: triamcinolona, dexametasona, betametasona.
- Los corticoesteroides se agrupan según sus potencias relativas de retener Na⁺, acciones sobre el metabolismo de hidratos de carbono (es decir, deposición de glucógeno en hígado y gluconeogénesis) y por sus efectos antiinflamatorios, que son los más importantes para el uso como sustancias antiinflamatorias e inmunosupresoras.
- Desde el punto de vista terapéutico, los corticoides son utilizados aprovechando sus acciones farmacológicas que deben entenderse como un efecto exagerado respecto al efecto fisiológico y, por tanto, para conseguirlos es necesario dosis mucho mayores (supra fisiológicas) que las correspondientes a los valores normales de secreción hormonal, lo que se consigue con los corticoides sintéticos.



Corticoide	Potencia Anti inflamatoria	Potencia para retener Na ⁺	Duración de la acción (horas)	Vía de administración
Hidrocortisona	1	1	Corta: 8 a 12	Oral, inyectable, tópico
Prednisona	4	0.3	Intermedia: 12 a 36	Oral
Metilprednisolona	5	0.25	Intermedia: 12 a 36	Oral, inyectable, tópico
Triamcinolona	5	0	Intermedia: 12 a 36	Oral, inyectable, tópico
Betametasona	25 – 40	0	Larga: 36 a 72	Oral, inyectable, tópico
Dexametasona	30	0	Larga: 36 a 72	Oral, inyectable, tópico

Brunton, Laurence L. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw Hill, 12a. edición. 2012.

FARMACOCINÉTICA: En base a la Hidrocortisona (GOLD STANDARD)

ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD:

- Los corticoides se absorben por todas las vías y su absorción por la vía oral es rápida y completa. Las sales solubles se absorben rápidamente por vía intramuscular gracias a su liposolubilidad esteroidea.
- Los ésteres hidrosolubles de los corticoides se administran en suspensión acuosa por vía endovenosa, para alcanzar con rapidez una alta absorción y de este modo obtener una rápida acción terapéutica.
- En su forma tópica son los más seguros y son utilizados en terapia de lesiones orales de mucosas, con precaución en gestantes, lactantes o niños. Por disminuir la respuesta inmune vienen acompañados de otros fármacos antiinfecciosos.
- La vía intramuscular se utiliza para obtener efectos más prolongados.

DISTRIBUCIÓN:

- Luego de su administración oral su concentración plasmática máxima ocurre en 30 a 90 minutos.
- Casi ninguna de las acciones de los corticoesteroides es inmediata, pero queda de manifiesto luego de varias horas.
- Los corticoides circulan unidos a proteínas, el 15% a la albumina, y el 75-80% a la α globulina transcortina. Los sintéticos se unen menos y tienen una biodisponibilidad mayor.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN:

- Todos se metabolizan en hígado a compuestos hidrosolubles (ésteres) y se excretan fácilmente por riñón como metabolitos inactivos.

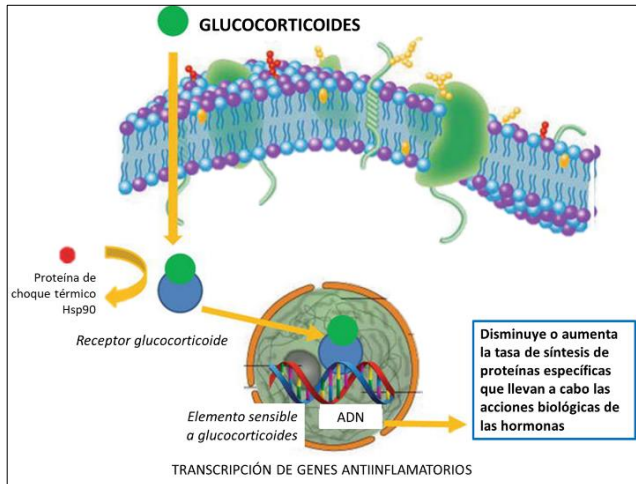
FARMACODINAMIA:

EFFECTOS DE LOS CORTICOIDES

Los efectos terapéuticos de los corticosteroides incluyen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Además, estos agentes producen efectos glucocorticoides al actuar en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, y también efectos mineralocorticoides actuando en el equilibrio de líquidos y electrolitos del organismo, provocando de esta manera efectos adversos adicionales. También hay efectos sobre la función cardiovascular, neurológica y sexual, que se atribuyen tanto a la actividad glucocorticoide como a la actividad mineralocorticoide.

EFFECTO ANTINFLAMATORIO, ANTIALÉRGICO E INMUNOSUPRESOR:

Los corticoides o esteroides son hormonas naturales o fármacos artificiales de naturaleza química esteroide



que actúan sobre células blanco o células diana que poseen receptores específicos intracelulares (receptor glucocorticoide) mediante los cuales controlan a determinados tejidos de nuestro organismo; ingresan a la célula diana o blanco por difusión pasiva, y se enlazan al receptor glucocorticoide, formando el complejo hormona-receptor, este receptor está presente en la mayoría de las células de mamíferos.

Una vez que se une la hormona al receptor, el complejo ingresa en el núcleo de la célula, donde produce un cambio denominado transformación o activación, provocando dos tipos de efecto en la célula, el aumento o incremento (transactivación) del

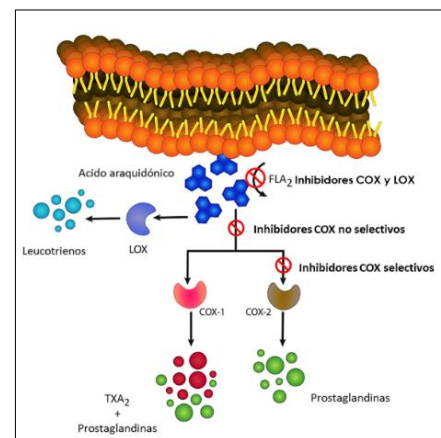
metabolismo celular o la disminución o supresión (transrepresión) de su metabolismo:

- **TRANSACTIVACIÓN:** El incremento de la síntesis denominado efecto anabólico o transactivación ocurre en numerosos órganos y tejidos como el hígado, provocando diversos efectos como el incremento de los mediadores antiinflamatorios que se traduce en un efecto antiinflamatorio.
- **TRANSREPRESIÓN:** La disminución de la síntesis o transrepresión es denominada efecto catabólico o inhibitorio como el que se produce en el tejido linfoide del sistema inmunológico produciendo un efecto inmunosupresor.

El efecto antiinflamatorio se produce porque el corticoide se introduce en la célula dañada estabilizando su membrana celular, además induce la formación de la molécula antiinflamatoria LIPOCORTINA, proteína que inhibe a la enzima fosfolipasa A₂ (FLA₂) responsable de la formación del ácido araquidónico que mediante las vías de la ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX) producen prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, que provocan fenómenos inflamatorios y alérgicos. Son los mejores fármacos de la inflamación porque producen un potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Su efecto antialérgico es debido al bloqueo de LOX y porque estabiliza las membranas celulares dañadas impidiendo la degranulación de células pro-alérgicas como los eosinófilos, basófilos o mastocitos, evitándose la liberación de mediadores de la alergia, como leucotrienos, heparina o histamina. Su acción antiinflamatoria no es específica, sino que lo hace sobre todo tipo de inflamaciones.

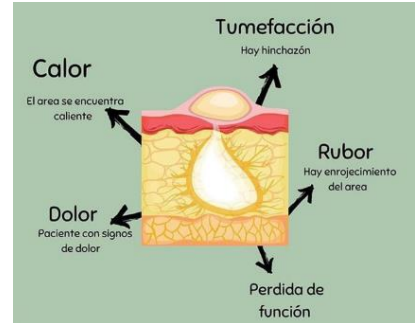
Estos efectos permiten sus aplicaciones terapéuticas, pero también poseen efectos adversos por las acciones glucocorticoides y mineralocorticoides adicionales.

Los principales usos farmacológicos son por los efectos antiinflamatorios antialérgico e inmunosupresor, además proporcionan un mecanismo protector en situaciones patológicas agudas.



PRINCIPALES EFECTOS TERAPÉUTICOS por suprimir las respuestas inflamatoria e inmunitaria asociadas a estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios:

- ✓ Disminuyen o inhibe la producción de mediadores de la inflamación: prostaglandinas, leucotrienos e histamina.
- ✓ Disminuyen la acumulación de líquidos, edema y exudados.
- ✓ Disminuyen los signos cardinales de la inflamación por la respuesta celular y vasodilatación vascular a nivel local.
- ✓ Disminuyen la migración leucocitaria, la actividad fagocítica y la respuesta inmunitaria linfocitaria celular y humoral.
- ✓ Disminuyen las respuestas reparadoras como la proliferación capilar, depósito de colágeno, actividad fibroblástica y cicatrización.



Muy importantes como fármacos para tratar reacciones inflamatorias y alérgicas de emergencia, y como fármacos inmunosupresores en enfermedades o cuadros autoinmunitarios inhibiendo la función y número de linfocitos, macrófagos y células dendríticas responsables de la inmunidad humoral y celular, produciendo un efecto inmunosupresor. Pero esto puede provocar la diseminación de infecciones y alterar la capacidad de destruir microorganismos de las células de defensa.

Además, sirven para el tratamiento de enfermedades crónicas o autoinmunes como lupus o artritis.

Es una medicación exclusivamente sintomática o paliativa, que disminuye o anula la inflamación, pero no sus causas y cuando se tratan enfermedades crónicas al suprimir su administración, reaparecen los síntomas.

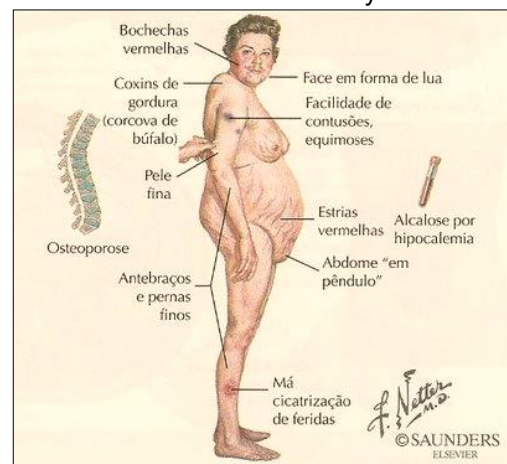
EFECTOS ADVERSOS:

Se producen en medicina por extensión de la terapia farmacológica, y sobrevienen principalmente por



TRATAMIENTOS PROLONGADOS (dosis supra-fisiológica) siendo importante seguir ciertos principios para su prescripción para evitar estos efectos adversos que se presentan con la administración de estos fármacos. Un efecto colateral indeseable, que puede ocurrir con la terapéutica indiscriminada de estos agentes, es la hipertensión arterial, por ello en pacientes hipertensos, paciente con glaucoma, en insuficientes cardíacos o con angina de pecho, la administración de corticoides está contraindicado su administración, ya que la retención de sal y líquidos puede contribuir a agravar el cuadro preexistente.

- **EDEMATIZACIÓN:** Retención de sodio y agua, hipopotasemia y aumento progresivo de la presión arterial. Se produce retención de líquidos, formación de edemas e hipertensión arterial en tratamientos de largo plazo.
- **ALTERACIONES PROTEICAS:** en exceso provoca miopatía esteroidea con debilidad y atrofia de músculos (por disminución de la masa muscular), osteoporosis en los huesos y fracturas vertebrales por reducción de la matriz proteica y pérdida de calcio
- **ALTERACIONES LIPÍDICAS:** lipólisis redistribuyendo la grasa corporal aumentando en zonas de depósitos como en la zona cervico-dorsal de la columna (jiba o espalda de búfalo), en la fosa supraclavicular, y en la mejilla (cara de luna llena), también en hígado, tronco y abdomen (vientre en delantal); pero por otra parte disminuyen en las extremidades
- **ALTERACIONES GLUCÍDICAS:** estado diabético denominado diabetes metacorticoidea.
- **CONSTITUCIÓN TIPO CUSHING (Síndrome de Cushing):** redondeamiento de la cara (fascia de luna llena), acumulación de lípidos (espalda de búfalo y vientre en delantal), aumento del crecimiento del vello, adelgazamiento de la piel aparición de estrías y osteoporosis



PRINCIPIOS DE USO DE LOS CORTICOIDES: Indicar la menor dosis efectiva.

- ✓ Una sola dosis aún alta (oral o inyectable) como la que se puede usar en una emergencia para tratar fenómenos alérgicos o por tratamientos quirúrgicos, está libre de reacciones adversas.
- ✓ Los corticoides orales en pautas cortas son útiles sólo en procesos inflamatorios agudos o exacerbaciones agudas (reagudización).
- ✓ Cuando la administración se prolonga sólo por unos días (hasta 05 - 07 días como máximo), siempre que se respeten las contraindicaciones, es poco probable que se produzcan efectos adversos.
- ✓ Por más de 10 días puede provocar efectos adversos como Síndrome de Cushing.
- ✓ Cuando el tratamiento se prolonga semanas o meses se produce supresión suprarrenal y se debe retirar el fármaco reduciendo gradualmente la dosis.
- ✓ En odontología es recomendable utilizar preferentemente la vía tópica y no la oral, y los preparados de acción y potencia corta a los de acción prolongada.



Brunton, Goodman & Gilman (2012) indican que: “Una dosis única de glucocorticoides, incluso grande, carece virtualmente de efectos peligrosos, y un tratamiento breve (de hasta una semana), en ausencia de contraindicaciones específicas, tiene pocas probabilidades de resultar peligroso”.

CORTICOIDES EN EL CAMPO CLÍNICO ODONTOLÓGICO

Los principales usos farmacológicos son por su efecto antiinflamatorio y antialérgico. A dosis farmacológicas los corticoides son potentes inhibidores inespecíficos de la respuesta inflamatoria y la alergia, sin olvidar que su acción es paliativa, no curativa, es decir suprimen las manifestaciones inflamatorias, pero no hacen desaparecer la causa o el origen del proceso. La aplicación de estos fármacos en el campo odontológico es LIMITADA O MUY RESTRINGIDA. Algunas de las indicaciones odontológicas:

- ✓ Se UTILIZA LA VÍA TÓPICA para lesiones orales como úlceras, aftas, liquen plano oral, pénfigo oral, eritema multiforme, neuralgia post-herpética, queilitis angular o estomatitis aftosa recurrente de origen no infecciosas o reacciones alérgicas locales (edemas o estomatitis) por medicamentos o compuestos de uso odontológico.
- ✓ Por vía oral se debe administrar por no más de 03 días. Se puede utilizar corticoides de acción intermedia como prednisona o de acción prolongada como dexametasona.
- ✓ La VÍA PARENTERAL se reserva para prevenir o suprimir la inflamación en traumatismos severos, como medicación prequirúrgica antes de cirugías orales (cirugías de retenidos, cirugías periodontales o de implantes) o para cuadros alérgicos moderados a severos. Se puede utilizar corticoides de acción prolongada como betametasona o dexametasona. Triamcinolona se usa para infiltración de articulación temporomandibular en casos de artritis temporomandibular, dolor refractario o rigidez en pacientes adultos.
- ✓ La VÍA ORAL es para el tratamiento de enfermedades como lupus eritematoso, queilitis, pénfigo o liquen plano, pero requieren tratamiento oral sistémico controlado por un médico.



Casariego, Zulema J., and Claudia Jotko. *Farmacología razonada para odontólogos*. Librería Akadia, 2013.

CORTICOIDES TÓPICOS: LESIONES ORALES

PRESENTACIÓN COMERCIAL: la más indicada en odontología, con corticoides que se presentan en forma tópica o de aplicación local:

- Betametasona al 0,05%
- Hidrocortisona sódica 0.5%
- Triamcinolona 0.1 a 0.3%
- Fluocinolona 0.1%



Las dos primeras son las más comercializadas en nuestro país, combinadas con otros fármacos como antibióticos, antisépticos, antimicóticos o anestésicos en presentaciones en ungüentos, cremas, toques o pomadas.

Algunas presentaciones comerciales son: Topicrem®, Quadriderm® o Multiderm® que contienen Betametasona al 0,05% asociada a un antimicótico (Clotrimazol) y un antimicrobiano (Gentamicina).

También se puede prescribir Gingisona® toques que contiene Hidrocortisona al 0,05% asociada a un antibiótico (Neomicina) y un anestésico (Lidocaína), en casos de que exista infección sobreagregada a la lesión.

Indicados en lesiones mucocutáneas orales (como aftas, úlceras o queilitis), reacciones alérgicas locales, etc...

- ✍ Aplicar con la yema del dedo ($\frac{1}{2}$ o $\frac{1}{3}$ UD) o con un hisopo en la zona de la lesión, 3 o 4 veces por día. Se puede prescribir por hasta dos semanas.
- ✍ UD = unidad yema de dedo (FTU = Finger tip unit) que abarca desde la punta del dedo adulto hasta el pliegue distal del dedo (equivale a 0,4 gr – 0.5 gr).



CORTICOIDES PARENTERALES: INFLAMACIONES AGUDAS O ALERGIAS SEVERAS

HIDROCORTISONA:

PRESENTACIÓN COMERCIAL: vial – ampollas de 100 mg. (polvo para diluir a solución inyectable)

- ✍ Vial ampolla de 100 mg. cada 06 a 08 horas, según necesidad.
- ✍ De respaldo o ayuda en tratamientos de emergencia ante reacciones alérgicas moderadas a severas. Ayuda a la adrenalina para que tenga un mejor efecto antialérgico.
- ✍ OJO: El fármaco de primera elección para las reacciones alérgicas severas (shock anafiláctico) es adrenalina (1:1000) por vía subcutánea o intramuscular por vía deltoidea inmediata al shock.
- ✍ Enfermedades alérgicas o inflamatorias severas que no responden a tratamientos convencionales.
- ✍ Luego de atender la emergencia se debe trasladar al paciente a un centro hospitalario inmediatamente.



DEXAMETASONA: Nombre comercial Dexacort®

PRESENTACIÓN COMERCIAL: Ampollas de 4 mg. – 8 mg.

- ✍ Dosis única preoperatoria: una ampolla de 8 mg. media hora antes de tratamientos quirúrgicos o inflamaciones agudas.
- ✍ Se puede administrar ante reacciones alérgicas leves o moderadas.
- ✍ Se puede dar asociado con AINE u opioides (sinergismo de potenciación).
- ✍ Se utiliza en el preoperatorio quirúrgico (medicación prequirúrgica) para prevenir la inflamación y el edema severo.
- ✍ En casos de inflamación severa se puede administrar por dos a tres días. Máximo por 03 días.



CORTICOIDES ORALES: INFLAMACIONES POSTOPERATORIAS O ALERGIAS LEVES

DEXAMETASONA: Nombre comercial Dexacort®

PRESENTACIÓN COMERCIAL Comprimidos o tabletas de 4 mg. – 8 mg.

- ✍ Dosis diaria: se recomienda la dosis diurna (mañana) de 4 mg cada 24 horas. Se puede dar dosis de ataque: 8 mg. el primer día.
- ✍ Administrar solo por 03 días. La administración por más de una semana puede producir efectos adversos severos como Síndrome de Cushing con responsabilidad del prescriptor, por tanto, se debe quitar el fármaco disminuyendo la dosis paulatinamente.
- ✍ En Odontología se prefiere la administración de antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- ✍ La administración conjunta de corticoides con alcohol o AINE aumenta el riesgo de gastritis o úlcera.



11

PREDNISONA: Nombre comercial Nisona®

PRESENTACIÓN COMERCIAL: comprimidos o tabletas de 20 mg.

- ✍ Dosis diaria: se recomienda una dosis diurna de 20 mg cada 12 horas. Dosis máxima: 60 mg.
- ✍ Administrar sólo por 03 días. La administración por más de una semana puede producir efectos adversos severos como Síndrome de Cushing de responsabilidad del prescriptor, por tanto, se debe quitar el fármaco disminuyendo la dosis paulatinamente.
- ✍ La administración en Odontología se realiza en terapias cortas de hasta 03 días, y tratamientos más largos quedan bajo responsabilidad del prescriptor.
- ✍ La administración conjunta de corticoides con alcohol o AINE aumenta el riesgo de gastritis o úlcera.



CORTICOIDES EN NIÑOS:

Se puede utilizar corticoides en pediatría en SITUACIONES EXCEPCIONALES cuando los niños presenten alergia a los AINE o en casos de inflamaciones moderadas a severas.

De elección son los corticoides de acción intermedia como Prednisona en terapias cortas.

PREDNISONA: Nombre comercial Nisona®

PRESENTACIÓN COMERCIAL: suspensión oral pediátrica de 5mg / 5 mL

- ✍ Dosis diaria: 0.25 mg – 1 mg / Kg de peso, cada 12 horas (mañana y noche).
- ✍ Iniciar con la dosis más baja.
- ✍ Administrar a partir de los 02 años, sólo por 03 días.
- ✍ Es una buena opción para alérgicos a los AINE por su muy buena actividad antiinflamatoria.
- ✍ Se recomienda administrar marcas conocidas como Nisona®.
- ✍ No dar más de 03 días porque producen detención del crecimiento o cataratas (niños son grupo de riesgo).



EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES:

- Elevación de la presión arterial, no administrar a pacientes hipertensos, cardíacos o con glaucoma.
- Elevación de la glicemia, no administrar a diabéticos por empeoramiento del control glucémico.
- No administrar en infecciones porque produce depresión del sistema inmunitario, provoca susceptibilidad a las infecciones (inmunodepresión) o reactivación de infecciones antiguas (como casos de TBC).
- Interfieren en el desarrollo y crecimiento fetal, no administrar a gestantes, lactantes o bebés.
- Puede provocar cuadros psico-neurológicos con euforia, inquietud, nerviosismo, depresión, insomnio, psicosis o reacción psicótica, no administrar a pacientes con trastornos psicóticos.
- Aumento del riesgo de fracturas, no administrar a pacientes con osteoporosis.
- No administrar a deportistas por el control antidoping, porque mejoran temporalmente el rendimiento.

FÁRMACOS ANTAGONISTAS H₁: ANTIHISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos H₁ llamados también anti-H₁ sirven para el tratamiento antialérgico sintomático, en cuanto a este tipo de tratamiento se produce por antagonismo farmacológico:



Los antihistamínicos se emplean, sobre todo, en el tratamiento sintomático de distintas enfermedades alérgicas, ya que muchos de sus síntomas (exantemas, prurito, urticaria, fiebre...) están causados por la acción de la histamina.

Además, se han venido usando desde mediados del siglo XX en numerosas enfermedades y procesos, como: rinitis y conjuntivitis alérgicas y no alérgicas; urticarias agudas y crónicas; control del picor y del rascado de diversas causas dermatológicas (p. ej., picaduras, dermatitis) y no dermatológicas (p. ej., prurito metabólico); tratamiento sintomático de infecciones respiratorias catarrales y de la tos inespecífica; mareo del movimiento (cinetosis), náuseas y vértigos, y para el tratamiento menor del insomnio y de la anorexia (falta de apetito). Además, los antihistamínicos disponibles por vía parenteral (intramuscular o intravenosa) se

usan como complemento de la adrenalina y los corticoides en el tratamiento urgente de la anafilaxia, o choque alérgico generalizado.

Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: BBVA, 2da. Edición. 2021.

FARMACOCINÉTICA:

Se absorben bien por la vía oral, se distribuyen en todo el organismo y los efectos de los antihistamínicos clásicos duran 4 a 6 horas, los de segunda y tercera generación presentan una vida media de 12 a 24 horas; se biotransforman en el hígado y se eliminan por vía renal.

Los antihistamínicos de primera generación o clásicos contienen anillos aromáticos que los hacen compuestos lipofílicos, por lo que pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica por su acción en el sistema nervioso central presentan un efecto sedante. Los de segunda generación, al ser menos lipofílicos, atraviesan en menor proporción la barrera hematoencefálica y son menos sedantes y menos anticolinérgicos, se ha reportado que la cetirizina presenta leve efecto sedante. Todos se metabolizan en hígado y se eliminan por orina.

FARMACODINAMIA Y EFECTOS:

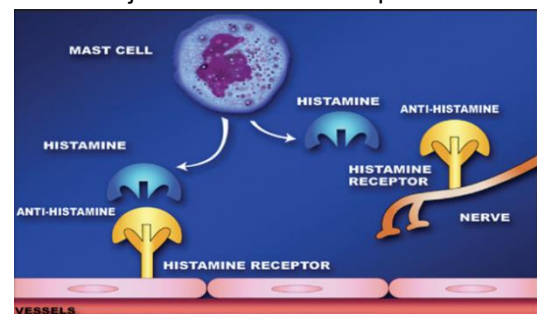
Los antihistamínicos son agonistas inversos con estructura química semejante a la histamina que se unen a sus receptores H₁, pero sin activarlos, solo manteniéndolos en su forma inactiva durante horas.

De este modo son capaces de bloquear sus efectos por antagonismo competitivo con la histamina, siendo los de segunda y tercera generación los que tienen mayor selectividad y afinidad por los receptores.

Reducen rápidamente la intensidad de las reacciones alérgicas, alivian el exantema y el prurito por uso de fármacos como penicilinas.

En el sistema nervioso central los de primera generación provocan depresión: dificultad en la concentración, somnolencia, incoordinación motora y sueño; se potencia con el alcohol, sedantes o hipnóticos.

En el sistema nervioso autónomo producen leve acción anticolinérgica: provocando sequedad bucal o saliva espesa, impotencia y dificultad para la micción.



INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- De elección para el tratamiento de estomatitis alérgicas, rinitis o conjuntivitis. También en las estomatitis de contacto y eritema solar. En picadura de insectos o plantas venenosas.
- Tratamiento de urticaria, prurito y angioedema por uso de fármacos (alergia medicamentosa). En casos más agudos o graves es aconsejado el uso de corticoides acompañados o no de antihistamínicos.
- También pueden ser utilizados como sedantes, inductores de sueño o como antigripales o antitusígenos en preparados que tienen otros compuestos farmacológicos adicionales para el alivio sintomático.

PRIMERA GENERACIÓN (ANTIHISTAMÍNICOS CLÁSICOS):

Fueron los primeros antihistamínicos utilizados para tratar las rinoconjuntivitis alérgicas, las urticarias, el control del picor, la tos catarral, las náuseas, el tratamiento y prevención del mareo del movimiento, el insomnio y otras indicaciones. Dentro de este grupo tenemos la clorfenamina (etanolaminas) o la difenhidramina (alquilaminas).

Son fármacos que penetran bien en el SNC y presentan escasa selectividad por los receptores H_1 atravesando la barrera hematoencefálica, razón por la cual producen efectos sobre el sistema nervioso central causando sedación, somnolencia, aumento del apetito y efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, menor mucosidad, etc.) por lo que también forman parte de formulas antigripales.

Primera generación / antihistamínicos y sedantes:

- ✍ Clorfenamina presentación en tabletas 4 mg.
- ✍ Difenhidramina presentación en capsulas 50 mg.
Dosificación: administrar una tableta/cápsula cada 06 horas.

También existen presentaciones de Clorfenamina en ampollas de 10 mg. para aplicar por vía intramuscular.

Los antihistamínicos de esta generación poseen una vida media corta, por lo cual se deben administrar tres o cuatro veces por día. Estos antihistamínicos de primera generación por sus acciones sedativas e hipnóticas se utilizan también para tratar el insomnio en el campo de la medicina.

Un grupo de antihistamínicos de primera generación como dimenhidrinato o prometazina han resultado eficaces en el tratamiento y prevención del mareo del movimiento, náuseas y vértigos, por su efecto antihistamínico sobre el SNC y por su efecto anticolinérgico:

Primera generación / antivertiginosos y antieméticos:

- ✍ Dimenhidrinato presentación en tabletas o capsulas 50 mg.
Dosificación: administrar una tableta cada 08 horas.
- ✍ Prometazina presentación en tabletas de 25 mg.
Dosificación: administrar una tableta cada 12 horas.

Administrar por 3 a 4 días. Producen sedación, sequedad bucal, malestar gastrointestinal, disminución del estado de alerta, mareos, somnolencia, incoordinación motora que afecta su concentración por lo que el paciente no debe manejar vehículos o maquinaria que requiera atención.

SEGUNDA GENERACIÓN:

Los antihistamínicos H_1 de segunda generación son más selectivos por los receptores H_1 periféricos y no atraviesan la barrera hematoencefálica, debido a que se han modificado radicales en su estructura molecular, por tanto, son menos lipofílicos y producen menor sedación y efectos anticolinérgicos. Dentro de los antihistamínicos de segunda generación se encuentra cetirizina o loratadina (piperazinas) que poseen un efecto más rápido y más prolongado.

Al no penetrar el sistema nervioso, presentan efectos sedantes mínimos, aunque la cetirizina puede provocar una sedación sustancial. La presentación comercial generalmente es en tabletas de 10 mg y poseen una vida media más larga por lo cual se pueden administrar por día.

Segunda generación / antihistamínicos:

- ✍ Cetirizina presentación en tabletas 10 mg.
- ✍ Loratadina presentación en tabletas 10 mg.
Dosificación: una tableta cada 24 horas.



Administrar por 3 a 4 días. Están indicados en casos de alergias respiratorias, dermatitis de contacto y asma estacional. Los de segunda generación no producen efectos visibles en el sistema nervioso central y presentan mayor potencia antihistamínica.

TERCERA GENERACIÓN:

Son metabolitos activos o enantiómeros de los antihistamínicos de segunda generación, entre ellos tenemos levocetirizina, fexofenadina o desloratadina. Son antihistamínicos constituidos por metabolito activo de los antihistamínicos de segunda generación y presenta un comienzo de acción rápido (aproximadamente una hora).

La fexofenadina es el metabolito de la terfenadina y como no atraviesa la barrera hematoencefálica, por tanto, su efecto sedante es casi nulo y no provoca alteraciones de la conducción cardíaca como su predecesor (retirado del mercado).



Tercera generación / antihistamínicos:

- ✍ Fexofenadina presentación en tabletas de 120 mg.
- ✍ Levocetirizina o desloratidina presentación en tabletas de 5 mg.

Dosificación: una tableta cada 24 horas.

Son de elección para pacientes adultos mayores en los que no se recomienda la administración de antihistamínicos de primera generación por sus efectos sobre el SNC, incluyendo somnolencia diurna que puede provocar accidentes domésticos y de tráfico, y por sus efectos anticolinérgicos.

Debido a que presentan una formulación basada en los de segunda generación, en muchas publicaciones no son considerados una nueva generación de antihistamínicos.

EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES:

Los primeros antihistamínicos, surgidos en 1940, supusieron un gran avance, pero pronto se detectaron importantes efectos secundarios, entre los que se cuentan las alteraciones a nivel del sistema nervioso central (somnolencia, reducción de capacidad de aprendizaje y alerta, alteraciones de la arquitectura del sueño...), de receptores muscarínicos parasimpáticos (sequedad bucal, retenciones urinarias), receptores serotoninérgicos (aumento de apetito y peso), alfa-adrenérgicos y cardíacos del simpático (mareos, incremento del intervalo QT y arritmias). Los de segunda generación presentan mejor perfil de seguridad.

- Es recomendable no administrar antihistamínicos durante el embarazo (especialmente durante el primer trimestre de gestación). Los de 2.ª generación son de riesgo en estas etapas porque interfieren en el desarrollo y crecimiento fetal.
- Evitar la administración de antihistamínicos de 1.ª generación en la madre lactante, los lactantes cuyas madres han sido tratadas con antihistamínicos clásicos pueden llegar a presentar irritabilidad o somnolencia.
- En pacientes con ocupaciones de riesgo (conductores, pilotos, uso de maquinaria, etc.) no administrar antihistamínicos de 1.ª generación.
- En pacientes adultos mayores evitar antihistamínicos de 1.ª generación (riesgo de accidentes), en estos casos evaluar enfermedades asociadas y ajustar la dosis de acuerdo a la función renal y hepática. Indicar dosis única diaria (mejora cumplimiento).

Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: BBVA, 2da. Edición. 2021.