

Monografía

Duo-Decadron[®]

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato



Tecnoquímicas



Contenido

Pág.

INTRODUCCIÓN	5
FARMACOLOGÍA	8
Farmacocinética	9
Absorción y distribución.....	9
Metabolismo	10
Excreción	10
Farmacodinamia	10
Receptor glucocorticoide.....	10
Regulación de la expresión génica por mineralocorticoides	11
Efectos inductores	11
Efectos represores	12
Mecanismo de transactivación por glucocorticoides.....	13
Efectos no genómicos.....	13
DUO-DECADRON®	14
Presentación y modo de uso.....	14
Descripción.....	14
Presentación	17
Tamaño de las agujas.....	17
Forma de aplicación	18
Indicaciones	18
Afecciones osteoarticulares y de los tejidos blandos.....	18
Terapia corticosteroidea Intraarticular.....	18
Uso de corticosteroide en síndromes dolorosos	
Musculoesqueléticos localizados.....	21
Trastornos alérgicos	21
Rinitis alérgica.....	22
Dexametasona y FcεRI	22
Dexametasona y síntesis de la Histamina.....	23
Patologías dermatológicas.....	23
Afecciones del colágeno.....	23
Enfermedades neoplásicas	23
Otros	23

Duo-Decadron®

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato

Jeringa Prellenada

Contenido

Pág.

ESTUDIOS CLÍNICOS	24
Enfermedades osteoarticulares	24
Alergología	27
Otorrinolaringología	29
Dermatología	30
ASPECTOS DE SEGURIDAD	33
Interacciones farmacológicas	33
Eventos adversos	35
Supresión del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.....	35
Síndrome de Cushing	35
Inmunosupresión.....	36
Metabolismo de la glucosa	36
Tracto gastrointestinal.....	36
Sistema óseo	36
Enfermedad cardiovascular y alteraciones lipídicas	37
Piel y tejidos blandos	37
Trastornos psiquiátricos.....	37
Sistema Ocular.....	38
Sistema Genitourinario.....	38
Equilibrio hidroelectrolítico	38
Contraindicaciones.....	38
Precauciones.....	39
Poblaciones especiales	40
Embarazo y lactancia	40
Población pediátrica	40
Uso geriátrico	41
Insuficiencia hepática.....	41
Sobredosis	41
Almacenamiento.....	41
BIBLIOGRAFÍA	42

INTRODUCCIÓN

Los corticosteroides representan uno de los grandes aportes a la terapéutica médica; gracias a sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas, son esenciales en el manejo de múltiples patologías.

Su historia se remonta al año 1843, cuando el médico inglés Thomas Addison describió por primera vez algunos casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que presentaban "un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y un cambio peculiar en la piel" y que evolucionaban inevitablemente a la muerte.^{1,2} Las autopsias de dichos pacientes confirmaron alteraciones de las glándulas suprarrenales que sugerían la existencia de una sustancia secretada por estas glándulas que, al disminuir en cantidad, generaba la sintomatología descrita.

Por esta época, no se le prestó suficiente atención al hallazgo, a pesar del prestigio del doctor Addison.

A comienzos del siglo XX se iniciaron estudios en animales, que al removerles las glándulas suprarrenales desarrollaban una enfermedad parecida a la enfermedad de Addison y que al administrárseles extractos de corteza suprarrenal presentaban mejoría. Esto incentivó el uso de los solventes para intentar conseguir un extracto puro de las glándulas suprarrenales para tratar la enfermedad.²

Los intentos iniciales para obtener este extracto a partir del macerado de glándulas suprarrenales de ganado en el laboratorio era complicado, pues se requerían cerca de 1.000 kg de glándulas para obtener sólo 25 gramos de la preciada hormona, siendo el proceso ineficaz, costoso e insuficiente para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Addison y para realizar estudios clínicos que demostraran los efectos terapéuticos.

Alrededor de 1935, Edward Calvin Kendall y sus colaboradores aislaron, a partir de las glándulas suprarrenales del buey, seis sustancias

desconocidas, una de ellas denominada entonces como "compuesto E", de fórmula determinada. Para no confundirla con la vitamina E, decidieron denominarla como cortisona.³

En septiembre de 1948 se presenta la posibilidad de usar la cortisona en una paciente que sufría una artritis reumatoidea severa. Los efectos fueron sorprendentes y desde entonces la cortisona empieza a tener reconocimiento mundial.⁴

En los cinco años subsecuentes, se aisló el núcleo de la cortisona con sus dos radicales: cetona en la posición 11 e hidróxilo en la posición 17, y se encontró una fuente externa ("name" mexicano, Dioscorea) para la producción semisintética de una molécula más económica y efectiva (Figura 1).⁵

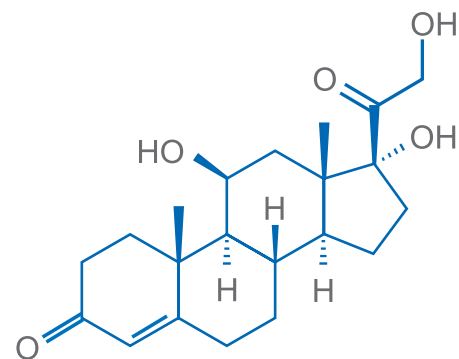


Figura 1. Estructura de la cortisona

Por sus estudios de las hormonas de la corteza suprarrenal, su estructura y efectos biológicos, les fue otorgado el Premio Nobel en Medicina a los doctores Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein y Philip Showalter Hench en el año 1950.

En las últimas décadas se han obtenido numerosos compuestos sintéticos, derivados de la cortisona (Figura 2), mediante la modificación de la estructura química y a través de la introducción de dobles enlaces que disminuyen la actividad mineralocorticoide. El número de derivados sintéticos es muy amplio, así como las vías de administración, generando nuevos compuestos con propiedades farmacológicas más específicas y potentes, con menos eventos adversos (Tabla 1).

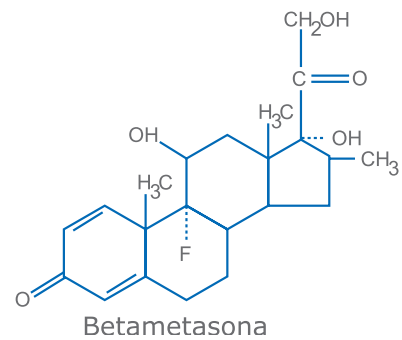
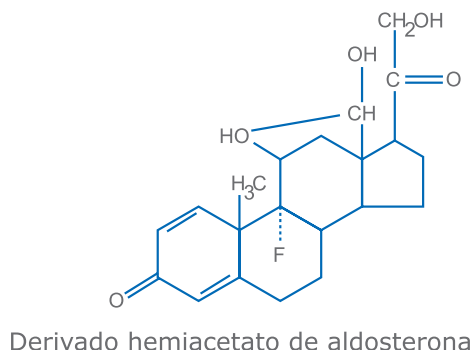
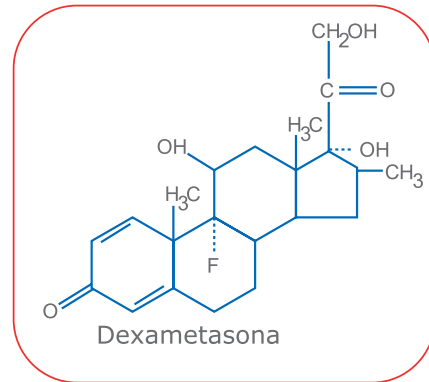
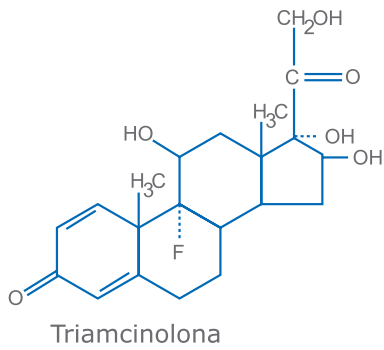
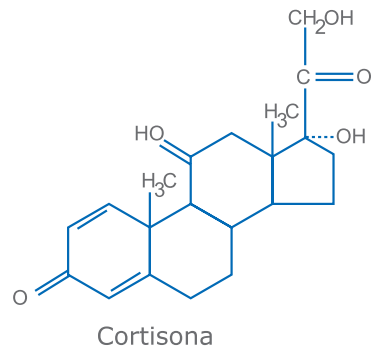
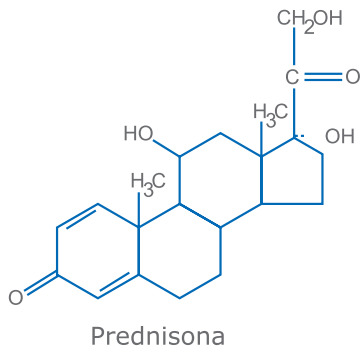
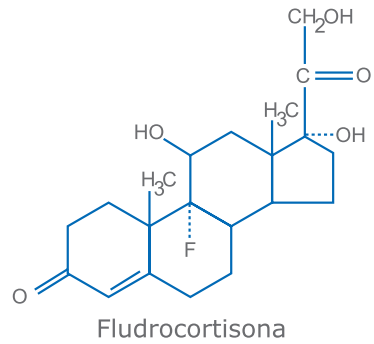
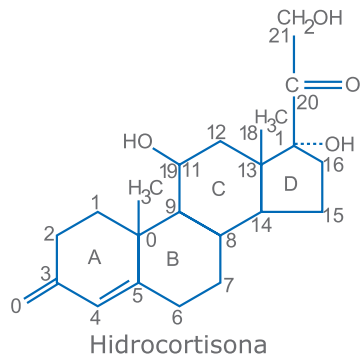


Figura 2. Estructura de los corticosteroides sintéticos derivados de la hidro cortisona.

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de los corticosteroides.

Esteroides	Potencia antiinflamatoria relativa	Retención de Na⁺	Vida media biológica	Dosis supresora de ACTH (md/d)
Cortisol	1	1	8 - 12	20 - 30
Cortisona	0,8	0,8	8 - 12	25 - 35
Prednisolona	4	0,8	12 - 36	7,5 - 10
Prednisona	4	0,8	12 - 36	7,5 - 10
Triamcinolona	5	0	18 - 36	7,5 - 10
Fludrocortisona	10	250	8 - 12	2,5 - 5
Betametasona	30	0	24 - 72	1,5
Dexametasona	30	0	24 - 72	1,5

Dentro de estos grupos se destaca la Dexametasona, un corticosteroide sintético fluorado de gran potencia con acciones y efectos de un glucocorticoide, una auténtica novedad en su momento, por la introducción de un halógeno en la estructura del anillo esteroideo, lo que le confiere propiedades fisicoquímicas; es más liposoluble, por lo tanto aumenta su absorción y su penetración en los tejidos, lo que invariablemente mejora su eficacia terapéutica.

La Dexametasona se ha convertido en el prototipo del glucocorticoide potente, de alta penetración tisular, y patrón de referencia en múltiples estudios a nivel molecular y clínico. Tiene una potencia relativa que es 30 veces la de la hidrocortisona y carece por completo de acciones mineralocorticoides, otro logro muy importante, ya que posibilita la terapia corticosteroide sin los efectos de retención de agua y sodio.

Todos estos avances científicos, dentro de una compañía con un destacado portafolio de medicamentos, implican una necesidad en la innovación con calidad.

Esperamos que estas le aporten elementos de confianza en su práctica, y haga de nuestro portafolio el preferido por usted.

Esta monografía describe las propiedades farmacológicas de Duo-Decadron® (Dexametasona), donde podrá encontrar no solo las características de la sustancia, sino el importante respaldo clínico que la rodea, y aprovechar rápidamente, para beneficio de sus pacientes, el avance que significa en el tratamiento farmacológico corticoide, la nueva presentación en jeringa prellenada.

FARMACOLOGÍA

A dosis farmacológicas, los corticosteroides naturales y análogos sintéticos, tales como la Dexametasona, son utilizados principalmente por sus efectos antiinflamatorios y/o inmunosupresores.

La Dexametasona no tiene actividad mineralocorticoide significativa; por tanto, es inadecuada como agente único en el tratamiento de patologías como la insuficiencia adrenal.⁷

La Dexametasona es ideal para el manejo de estados inflamatorios. Se considera el corticoide de elección para tratar el edema cerebral porque es el que mejor penetra en el sistema nervioso central.⁷

Como glucocorticoide, la Dexametasona es aproximadamente 30 veces más potente que la hidrocortisona y 5 a 7 veces más potente que la prednisona. Además, es uno de los corticoides

de acción más prolongada, con mínima actividad mineralocorticoide (Figura 3).

El Fosfato Sódico de Dexametasona es un corticosteroide sintético que se presenta en forma de polvo cristalino de color blanco o ligeramente amarillo. Es fácilmente soluble en agua y es extremadamente higroscópico. El peso molecular es de 516,41 Da. Se designa químicamente como 9-fluoro-11 β ,17-dihidroxi-16 α -metil-21-(fosfonooxi) pregna-1,4-dien-3,20-diona sal disódica. La fórmula empírica es C₂₂H₂₈FNa₂O₈P (Figura 4).

El Acetato de Dexametasona se presenta como un polvo inodoro de color blanco. Es un éster prácticamente insoluble de la Dexametasona. Tiene la fórmula empírica C₂₄H₃₁FO₆H₂O y un peso molecular de 452,52 Da. El nombre químico del Acetato de Dexametasona es 21-(acetiloxi)-9-fluoro-11 β -17-dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-diene-3,20-diona (Figura 4).

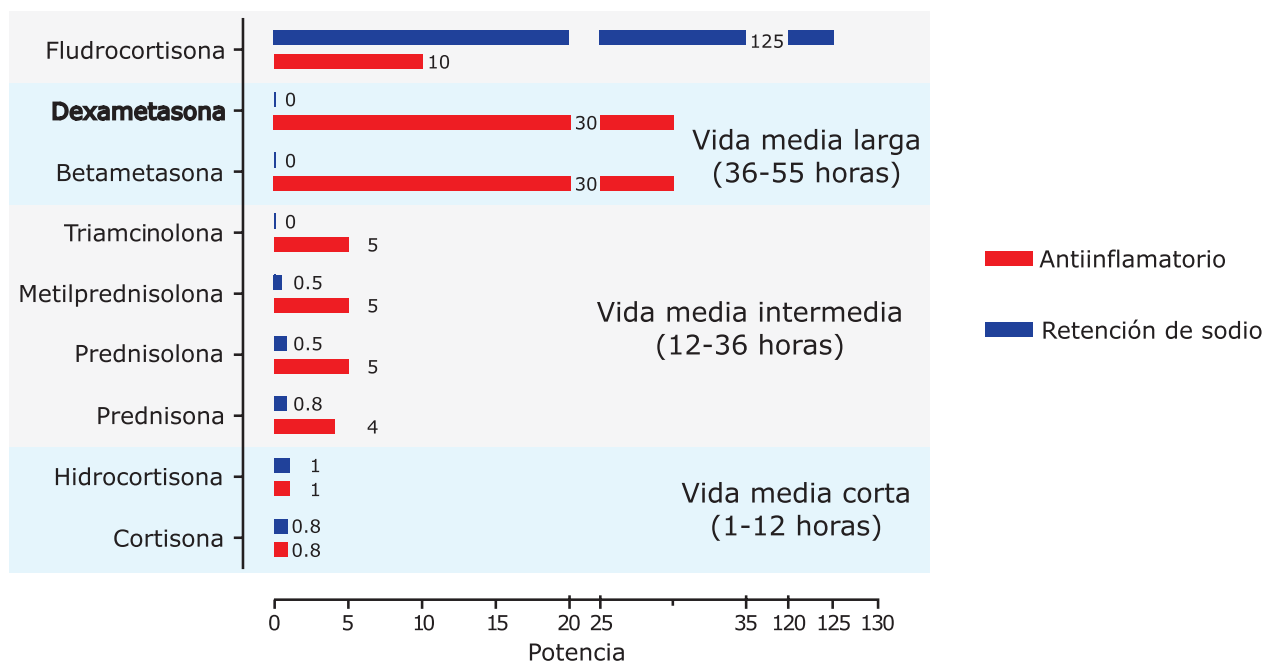
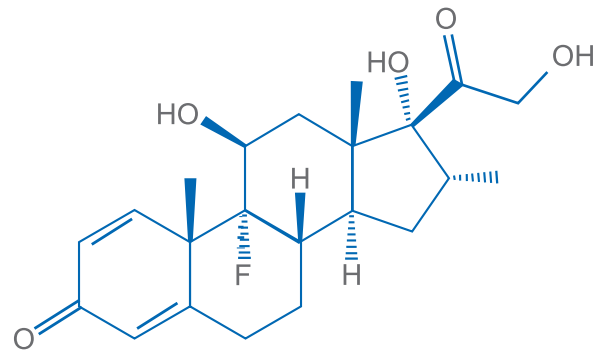
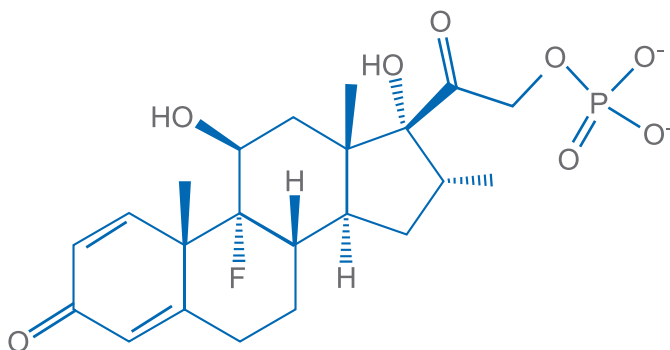


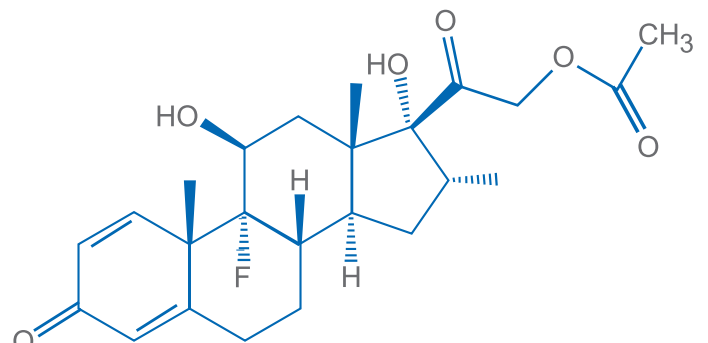
Figura 3. Potencia antiinflamatoria, poder de retención de sodio relativo y vida media de distintos corticoides.⁸



Dexametasona



Fosfato de Dexametasona



Acetato de Dexametasona

Figura 4. Estructura de la Dexametasona y sus sales de Fosfato y Acetato.

Farmacocinética

Absorción y distribución

El Fosfato Sódico de Dexametasona se absorbe rápida y completamente desde el sitio de aplicación, alcanzando una concentración importante en sangre a los 30 minutos, con un pico de concentración máxima a los 60 minutos. Tiene una vida media plasmática de 3 +/- 0,8 horas y vida media biológica de 36 a 54 horas.

El Acetato de Dexametasona es prácticamente insoluble en agua y se hidroliza lentamente en

el sitio de aplicación, liberando Dexametasona gradualmente por un espacio aproximado de 2 a 3 semanas, brindando cubrimiento farmacológico prolongado.

En la circulación sistémica, la Dexametasona presenta una unión a las proteínas plasmáticas del 90%, siendo activa la porción que no está unida a las proteínas. Presenta mayor afinidad por la alfa globulina (transcortina).

El fármaco se distribuye rápidamente en los riñones, los intestinos, el hígado, la piel y los músculos. Como los demás corticosteroides, cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Duo-Decadron®

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato

Jeringa Prellenada

Metabolismo

Como ocurre con todos los corticosteroides, la Dexametasona es metabolizada a nivel hepático, sufriendo diferentes procesos de conjugación con ácido glucurónico y sulfatos, los cuales dan lugar a 17-hidroxicorticoides (sin actividad biológica) y 17-cetoesteroides (con propiedades androgénicas) y otros derivados inactivos.

Excreción

La principal vía de excreción es renal. La eliminación de la Dexametasona proveniente del Fosfato (para lo cual se marca radioactivamente) se hace en más del 90% dentro de las primeras 24 horas después de su administración.

Los niveles sostenidos se deben a la Dexametasona proveniente de la sal de Acetato, la cual es hidrolizada lentamente en el sitio de su aplicación por un espacio aproximado de cuatro semanas.

Farmacodinamia

Los corticosteroides se unen a proteínas receptoras específicas en tejidos diana para regular la expresión de genes que responden a los corticosteroides, modificando la cantidad y la variedad de proteínas sintetizadas por los diferentes tejidos. Como resultado del tiempo requerido para modular la expresión génica y la síntesis de proteínas, la mayoría de los efectos de los corticosteroides sólo son visibles después de varias horas de ser administrados. Esto es clínicamente importante porque explica el retraso de los efectos benéficos de la terapia con corticosteroides.⁹

Receptor glucocorticoide

Los receptores de glucocorticoides son miembros de la familia de receptores nucleares que responden a una gran variedad de ligandos hidrofóbicos pequeños, incluyendo hormonas

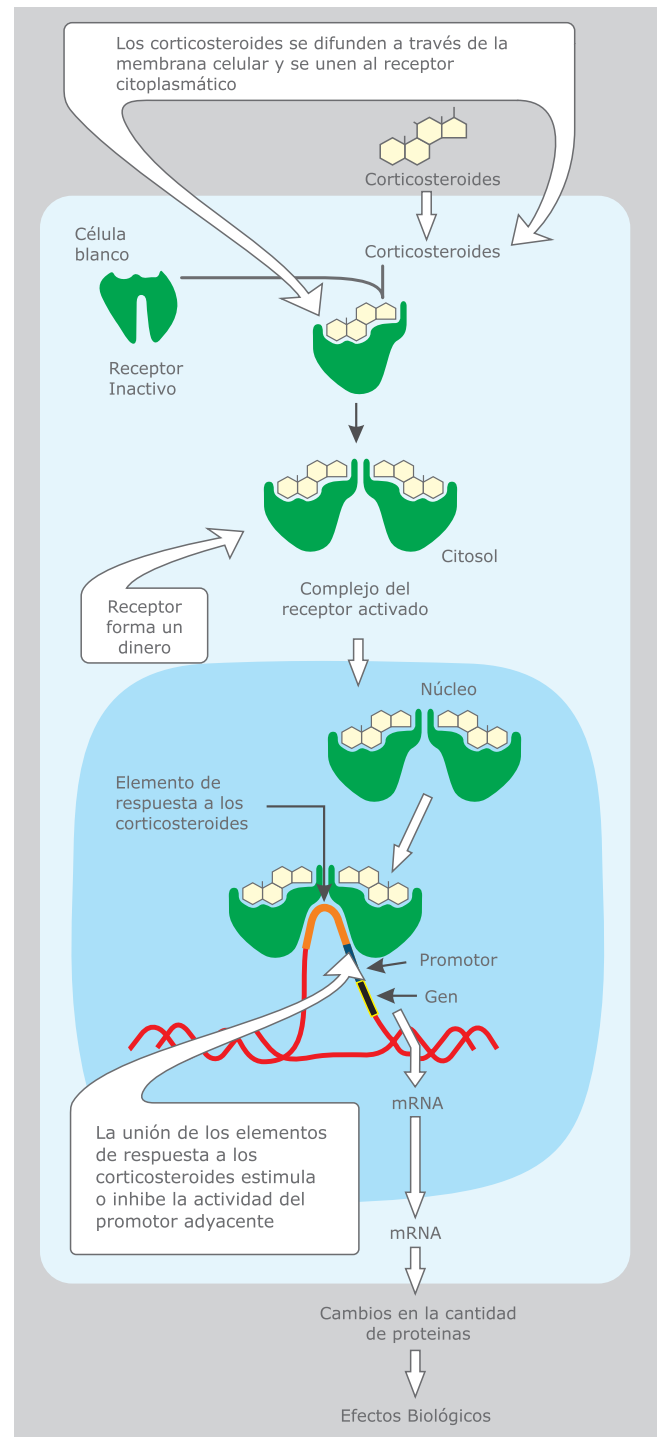


Figura 5. Receptor Glucocorticoide.
Modificado de Revisión
Farmacológicas Ilustradas de Lippincott, 4a Edición.

esteroideas, hormona tiroidea, vitamina D y retinoides. Estos receptores comparten dos dominios altamente conservados: una región de 70 aminoácidos que forman dos dominios de unión de zinc, llamados dedos de zinc, que son esenciales para la interacción del receptor con secuencias específicas de ADN, y una región en el carboxilo terminal que interactúa con el ligando (el dominio de unión al ligando). El receptor glucocorticoide reside predominantemente en el citoplasma en forma inactiva hasta que se une al ligando esteroide (Figura 5). Luego de esta unión, el receptor se activa y trasloca al núcleo (efectos genómicos).

Cuando se encuentra inactivo el receptor forma un complejo con otras proteínas, incluyendo las denominadas proteínas HSP 70 y 90 (Proteínas de choque térmico), que son inducidas por estrés y por la proteína inmunofilina, la cual se une a los medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus. La HSP90, a través de interacciones con el dominio de unión a esteroides, puede facilitar el plegado del receptor glucocorticoide en una conformación apropiada que permite la unión del ligando (Figura 6).⁹

Regulación de la expresión génica por mineralocorticoides

Igual que el receptor glucocorticoide, el receptor de mineralocorticoides también es un factor de transcripción activado por ligando y se une a un elemento que responde a hormonas muy similares, sino es que idéntico. Se piensa que las acciones selectivas de estos receptores resultan de interacciones con otros factores de transcripción que también son incorporados a las regiones promotoras de genes blanco, y asimismo de un patrón restringido de expresión del Receptor Específico (MR). A diferencia del receptor glucocorticoide, que tiene una distribución más ubicua, el receptor mineralocorticoide se expresa en el riñón (túbulos corticales distales, conductos colectores corticales), colon, glándulas salivales y sudoríparas e hipocampo.⁹

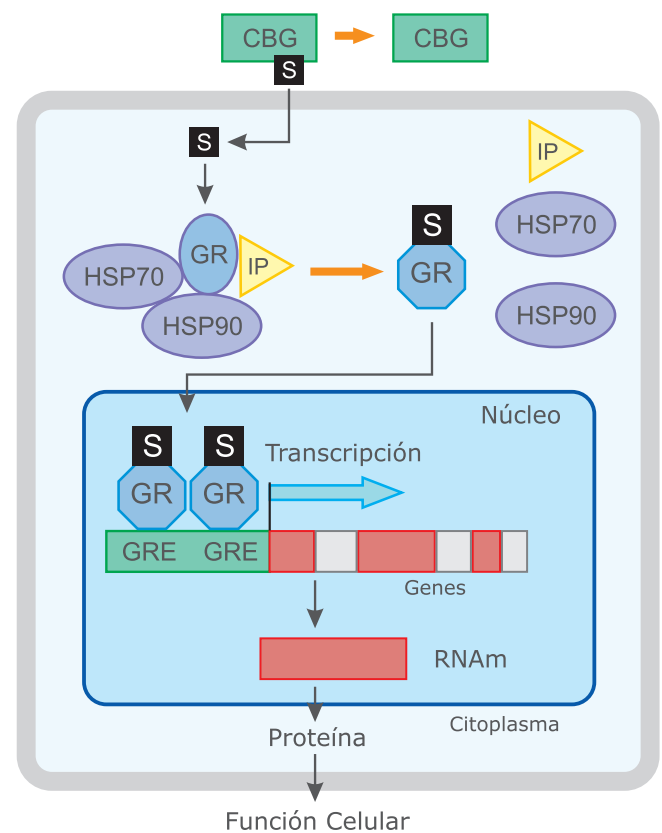


Figura 6. Mecanismo de acción intracelular de los glucocorticoides. CBG, Globulina transportadora de corticosteroide; GR, receptor de glucocorticoides; S, hormona esteroide (glucocorticoide); HSP90, proteínas de choque térmico de 90 kDa; HSP70, proteínas de choque térmico de 70 kDa; IP, inmunofilina de 56 kDa; GRE, elementos de respuesta al glucocorticoide del ADN. Modificado de Goodman y Gilman, 12^a. Edición.⁹

Efectos inductores

El receptor activado se trasloca al núcleo, donde interacciona con el ADN en sitios conocidos como elementos de respuesta a los corticosteroides, induciendo la transcripción del gen respectivo. El ARN mensajero formado da origen a proteínas como la lipocortina, adrenoreceptores β_2 y numerosas enzimas. Existen evidencias de que el procesamiento postranscripcional del ARN también se modifica durante la inducción: por

ejemplo, aumenta la poliadenilación del ARN mensajero (necesaria para su función) y la metilación del ARN ribosomal (que lo hace menos susceptible al ataque por las ribonucleasas) (Figura 7).¹⁰

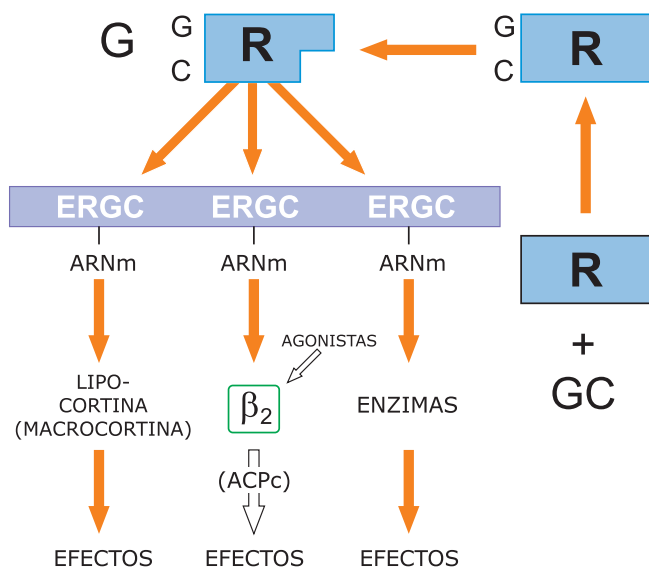


Figura 7. Efectos genómicos inductores de los glucocorticoides (GC). R: receptor; ERGC: elemento de respuesta a los GC.

Efectos represores

Los corticosteroides reprimen la expresión de diversas enzimas (por ejemplo, colagenasas, óxido nítrico sintetasa no calcio dependiente) y se han descrito dos mecanismos diferentes para el efecto represor. Uno de ellos es similar al inductor, pero la interacción del complejo Corticosteroide-Receptor con el ADN reprime, en lugar de inducir, la expresión de un gen y el sitio de interacción con el ADN se denominan elemento de respuesta negativa a los glucocorticoides (Figura 8).

Si se induce la síntesis de colagenasas mediante ésteres del forbol o mediadores de la inflamación (como algunas citocinas) o factores de

crecimiento, se forma un complejo de proteínas denominado AP-1, que interacciona con el ADN induciendo la síntesis de proteínas, entre ellas, enzimas del complejo de las colagenasas (Figura 9). Se han obtenido evidencias de que una de las proteínas del complejo AP-1, denominada c-Jun, puede unirse al receptor para corticosteroide activado (GCR) y formar un complejo inactivo. El AP-1 unido al GCR no puede unirse al sitio de reconocimiento en el ADN y no puede inducir la síntesis de colagenasas. De esta manera, los GCR pueden reprimir la expresión de los genes de las colagenasas sin interactuar directamente con ellos, sino secuestrando a su inductor: el AP-1.¹¹

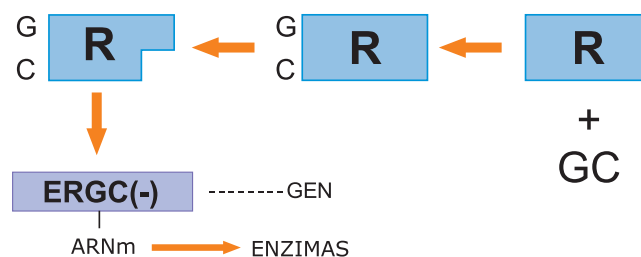


Figura 8. Efecto represor "directo" de los glucocorticoides (GC). R: receptor; ERGC (-): elemento de respuesta negativa a los GC.

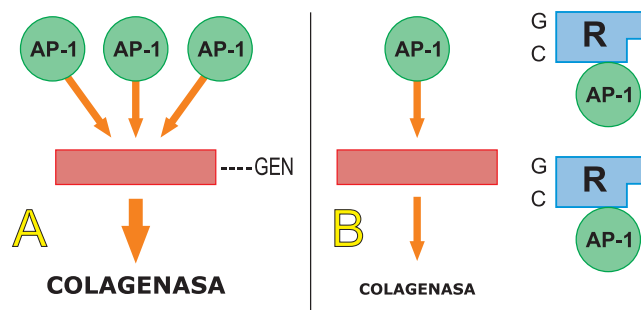


Figura 9. Interacción entre el receptor (R) para glucocorticoides (GC) y el complejo AP-1.

Mecanismo de transactivación por glucocorticoides

La transactivación por glucocorticoides se logra a través de la activación de proteínas que acetilan las histonas, permitiendo abrir la cromatina y exponer los elementos de respuesta a glucocorticoides, facilitando así la acción de las ARN polimerasas II con la consecuente transcripción de ARN mensajero de proteínas antiinflamatorias como la anexina (lipocortina-1), que es una proteína inhibidora de la lipooxigenasa, inhibidor de la leucoproteasa secretoria, e inhibidor del factor NF-KB, entre otros.¹⁰⁻¹²

El mecanismo de cisrepresión no se conoce en detalle, pero se sabe que los glucocorticoides determinan la disminución de la transcripción de ARN mensajero de moléculas como la propiomelanocortina (POMC), el factor de liberación de la corticotropina, la osteocalcina y la queratina; se explican así los efectos adversos endocrinológicos y cutáneos.

El mecanismo de transrepresión se lograría gracias a la inhibición de los efectos de agentes proinflamatorios como la AP-1 y la NF-KB, a través de la deacetilación de las histonas, con lo cual la cromatina se compacta e impide la síntesis de agentes transcripcionales proinflamatorios. Lo anterior se logra con dosis bajas de corticosteroides.¹¹

El glucocorticoide ideal para uso terapéutico debería tener efectos de transactivación y de transrepresión, pero con nulos o mínimos efectos de cisrepresión.

Efectos no genómicos

Se han evidenciado mecanismos de acción no genómicos que contribuyen a la actividad de los corticosteroides. En esta vía, el complejo Receptor/Glucocorticoide se une a proteínas que transcriben genes proinflamatorios.

Adicional a los efectos generados a nivel del genoma, la función crítica del receptor glucocorticoide involucra reacciones tipo proteína - proteína con otros factores de transcripción. Ciertamente, se han observado esas interacciones entre el receptor glucocorticoide y los factores de transcripción NF-kB y AP-1, los cuales regulan cierto número de componentes del sistema inmune. Tales interacciones reprimen la expresión de genes que codifican algunas citocinas - moléculas regulatorias que juegan papeles claves en las redes inmunes e inflamatorias (y enzimas tales como la colagenasa y estreptomelisinasa, que al parecer participan en la destrucción articular que se observa en la artritis). Así, estos efectos negativos sobre la expresión génica parecen contribuir significativamente a los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.¹³

Además, los corticosteroides a dosis altas tienen un efecto no genómico, determinando cambios fisicoquímicos de las membranas citoplasmáticas, modificando los flujos de calcio y sodio.¹¹

Duo-Decadron®

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato

Jeringa Prellenada

DUO-DECADRON®

Presentación y modo de uso

Descripción

Duo-Decadron® es un esteroide sistémico de doble acción inmediata y prolongada, compuesto por dos ésteres: el éster fosfórico (Fosfato Sódico de Dexametasona) que actúa rápidamente y el éster acético (Acetato de Dexametasona) que es una forma de depósito, que proporciona una actividad corticosteroide prolongada y sostenida.

Es una suspensión acuosa estéril, de color blanco, que se sedimenta en reposo, pero que se suspende nuevamente con facilidad al agitar suavemente. Las vías de administración indicadas son:

- Intramuscular
- Intraarticular
- Intralesional

Cada mililitro de Duo-Decadron® contiene Acetato de Dexametasona equivalente a 8 mg de Dexametasona (liberación lenta) y Fosfato Sódico de Dexametasona equivalente a 2 mg de Dexametasona (liberación inmediata), en un vehículo estéril, libre de tóxicos, pirógenos y látex.

La principal ventaja del medicamento está intrínsecamente ligada en las propiedades farmacológicas de la Dexametasona, la cual es aproximadamente 3.000 veces más soluble y 25 a 30 veces más potente que la hidrocortisona. A dosis equivalentes, con relación a la potencia antiinflamatoria, la

Dexametasona carece casi por completo de la propiedad de retener agua y sodio que poseen la hidrocortisona y sus derivados.

Duo-Decadron® posee un comportamiento farmacológico bifásico, en el cual la sal de absorción rápida (Fosfato) se absorbe rápidamente desde el sitio de la aplicación, alcanzando concentraciones sanguíneas importantes a los 30 minutos y un pico máximo de concentración a los 60 minutos, lo que ofrece alivio sintomático temprano del cuadro clínico. Por otro lado, la sal de absorción lenta (Acetato) se hidroliza lentamente desde el sitio de aplicación, liberando gradualmente Dexametasona por espacio aproximado de 10 a 15 días, lo que otorga un efecto terapéutico prolongado que se puede extender hasta por tres semanas.

Estudio de partículas

El estudio del tamaño y forma de las partículas es de gran importancia en corticoides de depósito. Las partículas de las preparaciones influyen sobre la penetración tisular y el dolor al momento de la aplicación. Entre menor sea el tamaño de las partículas, menores dificultades se presentan. La presencia de espículas y/o deformidades de las partículas pueden generar lesiones microscópicas a las membranas sinoviales cuando se administran por vía intraarticular.

Al respecto, en el año 2012 se realizó un estudioⁱ para determinar la distribución del tamaño de partícula de Duo-Decadron®. En este estudio se comprobó que aproximadamente el 75% del volumen de las partículas de Duo-Decadron® están por debajo de 2 micras frente a 20 micras y más de otros compuestos esteroides (Figura 10).

ⁱ Data On File.

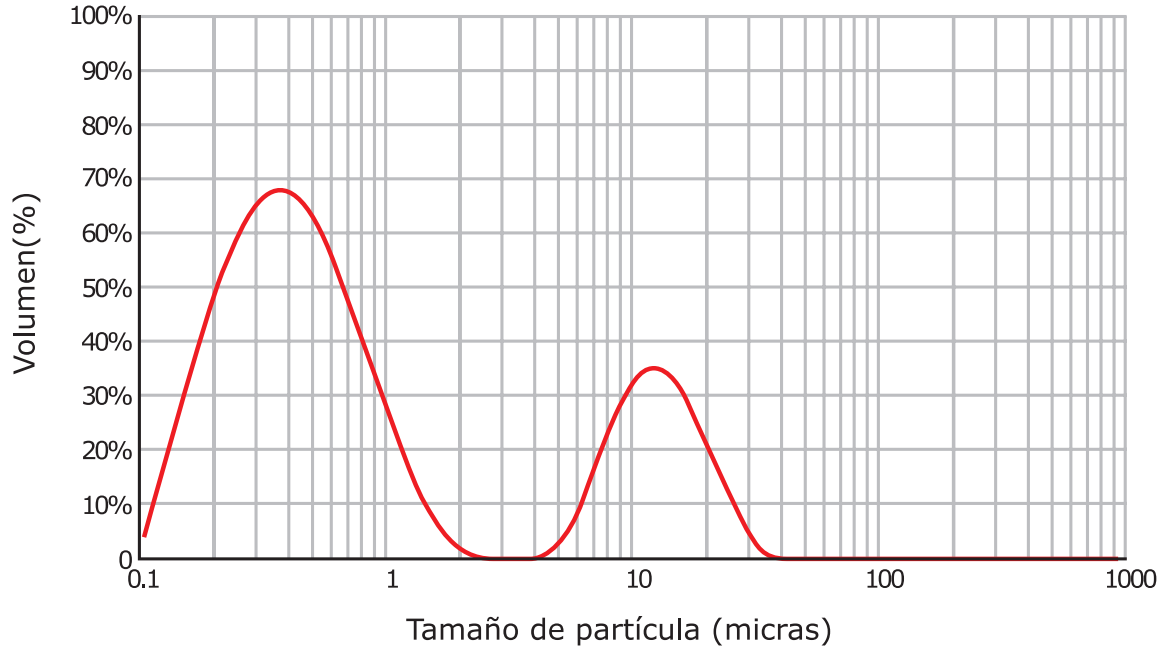


Figura 10: Distribución del tamaño de partícula.

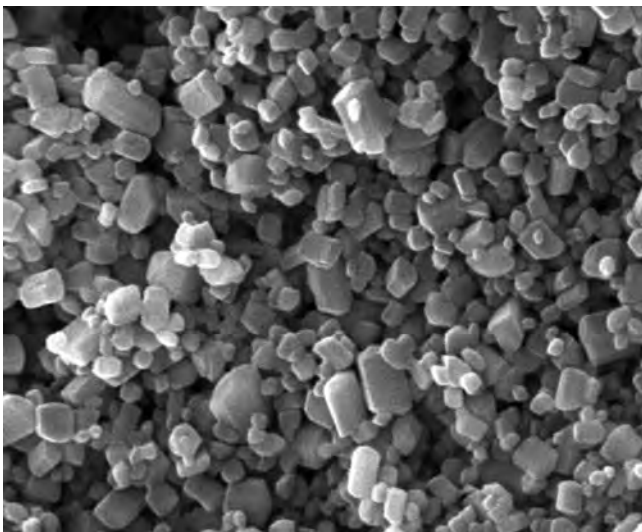
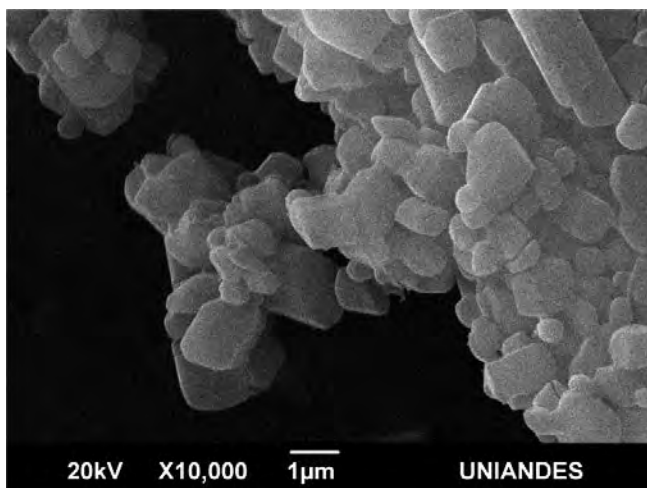


Figura 11. Duo-Decadron®, Vista al microscopio electrónico de barrido. Laboratorio de Caracterización de Microscopía Electrónica de Barrido. Universidad de Los Andes. Bogotá, Colombia 2012.

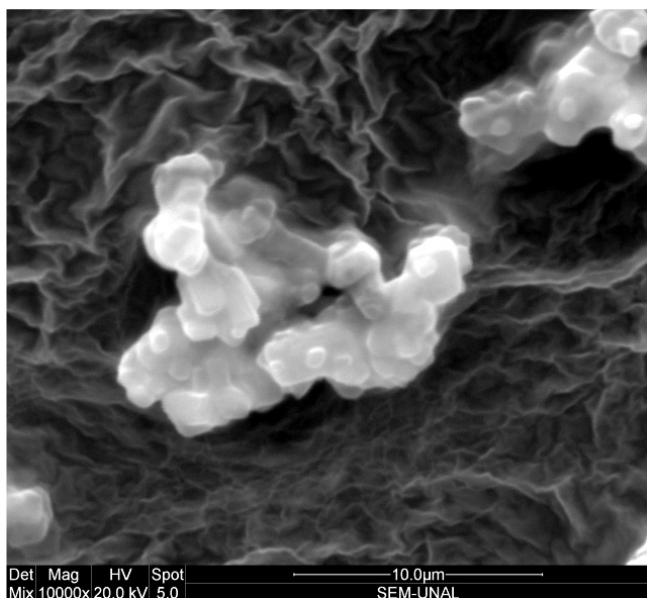
Duo-Decadron® es uno de los únicos agentes corticoides de depósito que cuenta con un estudio de microscopía electrónica que permite identificar claramente el tamaño y la forma de las partículas. Este estudio ratifica los resultados del estudio anterior:

Utilizando dos unidades diferentes de microscopía electrónica en Colombia y fijando las muestras con metal, se determinó que Duo-Decadron® cuenta con dos partículas básicas: una de aproximadamente $0,5 \mu\text{m}$ y otra un poco más grande de hasta $2,5 \mu\text{m}$ (Figura 11).

El detalle de las partículas visto con gran aumento en dos laboratorios diferentes identifica una partícula lisa sin espículas o bordes irregulares (Figura 12).



A



B

Figura 12. Vista de las partículas de Duo-Decadron® con microscopio electrónico de barrido, gran aumento. A. Universidad de Los Andes. B. Universidad Nacional de Colombia 2012.

Por lo tanto, Duo-Decadron® presenta una ventaja importantísima, con un tamaño de partícula menor, y una configuración regular. Esto se refleja en términos de biodisponibilidad

y en términos de manejo ya que proporciona menor dolor al paciente, menor obstrucción de la aguja, y menor daño o lesión de la membrana sinovial o tejidos.



Figura 13. El tamaño y la forma de las partículas de Duo-Decadron® permiten una aplicación con menor dolor y con menor lesión de los tejidos.

Duo-Decadron®
Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato
Jeringa Prellenada

Determinación de la composición elemental atómica.

El análisis atómico por el microscopio electrónico de barrido permitió identificar los elementos fundamentales de la suspensión de Duo-Decadron®.

Tabla 2. Composición atómica determinada por Microscopio Electrónico de Barrido

Elemento	Análisis por peso%	Análisis atómico %
Carbono	95.24	96.40
Oxígeno	4.59	3.49
Flúor	0.17	0.11
Sodio	0.00	0.00
Níquel	0.00	0.00
Cobre	0.00	0.00
Total	100.00	100.00

Fuente: Estudio de Microscopia electrónica de barrido, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia 2012.

La composición de la suspensión no muestra trazas de Níquel, Cobre o Sodio, como si lo presentan otros compuestos para administración intramuscular, intralesional o intraarticular. Con este estudio se demuestra aún más la calidad y seguridad del producto.

Presentación

Duo-Decadron® está indicado para uso inyectable y se encuentra disponible en forma de jeringa prellenada de 1 mL y 2 mL.



La Jeringa Prellenada de Duo-Decadron® viene lista para usarse; solamente requiere que se le ajuste la aguja que se vaya a utilizar para cada caso particular.

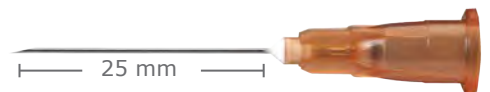
Tamaño de las agujas

Las agujas de Duo-Decadron® cumplen las normas exigidas de calidad, su empaque garantiza la esterilidad del producto, se encuentra libre de tóxicos, pirógenos y de látex, y sus conos son de colores, de acuerdo con el tipo de aguja y a la norma ISO 6009.

Duo-Decadron® inyectable Jeringa Prellenada contiene dos agujas que pueden ser utilizadas de acuerdo con la indicación:

Una aguja de 21G x 1 ½" (0,8 x 40 mm) (color verde) indicada para uso intramuscular e intraarticular (articulaciones grandes). Ésta permite la aplicación por vía intramuscular en la región glútea en adultos y aplicación intraarticular (articulaciones grandes como rodilla, cadera y hombro).

25G x 1"



21G x 1 ½"



Una aguja de 25G x 1" (0,5 x 25 mm) (color naranja) indicada para uso intraarticular (pequeñas y medianas articulaciones como las del codo, muñeca, tobillo, pie, mano y tórax). Permite la aplicación intramuscular en la región glútea en niños. Adicionalmente, permite la administración a nivel intralesional.

Forma de aplicación

Aplicación intramuscular (uso sistémico):

La aguja de color verde se recomienda para este uso por medio de inyección intramuscular glútea profunda. La dosis y frecuencia de la misma dependerán de la indicación, severidad y respuesta al tratamiento de acuerdo con el criterio médico.

Aplicación local intraarticular: Duo-Decadron® inyectable Jeringa Prellenada puede ser usado para infiltraciones de tipo intraarticular de la siguiente forma:

Tabla 3. Dosis recomendada para aplicación intraarticular de Duo-Decadron® Inyectable Jeringa Prellenada

Tamaño de la articulación	Dosis en mL a aplicar	Tamaño de la aguja a utilizar
Grande		
Rodilla Cadera Hombro	1,0 - 2,0	21G x 1½" color verde
Mediana		
Codo Muñeca Tobillo	0,5 - 1,0	25G x 1" color naranja
Pequeña		
Pie Mano Tórax	0,25 - 0,5	25G x 1" color naranja

Aplicación Local - Trastornos Dermatológicos: En el tratamiento intralesional se recomienda la aplicación intradérmica de la suspensión de Duo-Decadron® Jeringa Prellenada uniformemente con la aguja 25G x 1" (color naranja).

Indicaciones

Duo-Decadron® Suspensión está indicado para el tratamiento de trastornos agudos y crónicos que responden a corticosteroides, siempre y cuando se emplee por las vías de administración recomendadas.

Afecciones osteoarticulares y de los tejidos blandos

Duo-Decadron® está indicado en el tratamiento de los episodios agudos, exacerbaciones y complicaciones sistémicas de las enfermedades reumáticas tales como: artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis secundaria a osteoartritis, quiste ganglionar, fascitis, tortícolis, bursitis aguda o subaguda, epicondilitis, tenosinovitis no específica aguda y espondilitis anquilosante.

Terapia corticosteroidea intraarticular

Los años 1948 y 1949 marcaron un hito en la historia del tratamiento de las enfermedades reumáticas cuando se administran los primeros tratamientos sistémicos con glucocorticoides a pacientes con enfermedades reumáticas. Poco después, en 1951, Hollander realizó las primeras inyecciones intraarticulares de glucocorticoides, logrando aliviar síntomas durante algunas semanas o meses. Sin embargo, no se realizaron más estudios con corticosteroide intraarticulares hasta principios de los años sesenta, cuando un grupo de médicos reportó una serie de más de 100.000 inyecciones intraarticulares, intrabursales y de vainas tendinosas en 4.000 pacientes. El trabajo afianzó la información sobre la utilidad de la administración local de corticosteroide como terapia adyuvante en una variedad de enfermedades, y desde entonces las inyecciones locales, intraarticulares o en tejidos blandos de glucocorticoides es uno de los procedimientos terapéuticos más frecuentemente utilizados gracias a su rápida eficacia, facilidad técnica y seguridad.

Sin lugar a dudas, la posibilidad de obtener los efectos benéficos de los glucocorticoides y poder evitar los desagradables efectos sistemáticos es muy importante.

Duo-Decadron®
Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato
Jeringa Prellenada

Se han sugerido varios mecanismos de acción de los glucocorticoides intraarticulares: alteración de la quimiotaxis, y la función de los neutrófilos, efectos sobre los macrófagos, inhibición de metaloproteasas y disminución del complemento en el líquido intraarticular, entre otros.

Tabla 4. Efectos de los corticosteroides administrados por vía intraarticular

Estabilización de la membrana lisosomal y reducción de la fosfatasa ácida.	Goetzl y cols. ¹⁵ Eymontt y cols. ¹⁶
Disminución de la permeabilidad de la membrana sinovial. Reducción del conteo de leucocitos en el líquido sinovial, atribuible a procesos inflamatorios.	
Reducción de los niveles de complemento.	
Supresión de las respuestas de hipersensibilidad.	Butler and Rossen ¹⁸ , Fauci y cols. ¹⁹ Y Saxon y cols. ²⁰
Disminución de las citocinas liberadas.	
Disminución de la producción de anticuerpos.	
Reducción de la producción de interleucina 1 α e interleucina 1 β .	

Las inyecciones de glucocorticoides se realizan en enfermedades articulares inflamatorias, artritis por microcristales y osteoartritis, sobre todo en aquellos casos con compromiso inflamatorio. Las indicaciones de un tratamiento intraarticular son diversas (Tabla 5).

Respecto a las enfermedades inflamatorias osteoarticulares, existen diferentes estudios que muestran los beneficios antiinflamatorios de los corticosteroides administrados por vía intraarticular, especialmente los de doble acción como el Duo-Decadron®.

Además, existen estudios donde se evalúa la Dexametasona Fosfato en el tratamiento de la artritis séptica por *Haemophilus influenzae b* y *Staphylococcus aureus*, con excelentes resultados, disminuyendo la degradación del cartílago articular, luego de 6 y 12 meses de seguimiento (ver sección de estudios clínicos).

Para la terapia intraarticular es necesario el seguimiento estricto de los protocolos de asepsia y antisepsia para impedir la ocurrencia de infecciones iatrogénicas, así como evitar la inserción de la aguja en áreas de celulitis.

La presencia de bacteremia (diseminación de bacterias en la sangre), que con frecuencia se asocia a entidades como neumonía, endocarditis y pielonefritis, es considerada por algunas autoridades en la materia como una contraindicación para el empleo intraarticular de corticosteroides. De igual forma, la terapia no debe ser empleada en casos de fracturas intraarticulares, debido a que se asocia con retardo en la recuperación, osteoporosis yuxtaarticular, que puede ocurrir en pacientes con artritis reumatoide, y alteraciones de la coagulación, como deficiencia de factor VIII, relacionada con artritis destructiva (Tabla 6).

No existe un consenso sobre la periodicidad y el número de inyecciones de corticoides intraarticulares. Sin embargo, varios autores parecen coincidir en que no se deben realizar más de tres o cuatro aplicaciones en un año, con intervalos de tres a cuatro meses. El efecto de estas inyecciones dentro de las articulaciones se observa, en general, rápidamente, incluso dentro de las 24 horas luego de la aplicación.

Tabla 5. Indicaciones del empleo de corticosteroides intraarticulares

Tratamiento de monoartritis u oligoartritis de origen no infeccioso.
Artritis reumatoide.
Artritis aguda traumática.
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Osteoartritis.
Lupus Eritematoso Sistémico, incluso poliartritis y poliartralgias.
Artritis por microcristales.
Gota.
Sinovitis tras artroplastia de rodilla.
Obtención de una rápida mejoría de los síntomas (dolor) y signos de inflamación para lograr una recuperación mas rápida de la función articular.
Complemento de la terapia sistemática en una enfermedad inflamatoria poliarticular, cuando persiste la actividad inflamatoria en una o mas articulaciones.
Síndromes dolorosos no articulares localizados.
Retardo del deterioro articular. Existe controversia con respecto al papel que pueden tener los corticoides locales sobre el retardo del deterioro articular.
Otras condiciones con manifestaciones articulares: enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica.
En estos casos es posible administrar en la misma jeringa Duo-Decadron® y un anestésico tipo lidocaína al 2 %, 1 dosis cada 3 semanas. Con o sin el anestésico, Dexametasona intraarticular produce analgesia de magnitud similar a la morfina, con el beneficio antiinflamatorio ya conocido.

Tabla 6. Contraindicaciones del empleo de corticosteroides intraarticulares

Absolutas	Relativas
Hipersensibilidad a la sustancia.	Artroplastia.
Falta de técnica.	Alteraciones de la coagulación.
Artritis infecciosa.	Falta de respuesta a inyecciones intraarticulares previas.
Bacteremia o sepsis.	Coagulopatías.
Infección periarticular.	Articulaciones inestables.
Necrosis avascular.	Osteoporosis yuxtaarticular marcada.
	Fractura intraarticular.
	Atrofia local de tejidos blandos secundaria a inyecciones previas.

Uso de corticosteroide en síndromes dolorosos musculoesqueléticos localizados

El dolor musculoesquelético localizado es un problema común y puede interferir con las actividades diarias en el trabajo y en el hogar. No obstante, en la mayor parte de casos puede presentarse de manera aislada y ser diagnosticado y tratado adecuadamente (Tabla 7). La clave para su manejo reside en la historia clínica del paciente y en un cuidadoso examen físico, herramientas que le permiten al médico descartar enfermedad sistémica de base.

Con estos procedimientos, en la mayor parte de los casos no es necesaria la realización de ayudas diagnósticas sofisticadas, y la inyección local de corticosteroide, junto con medidas físicas apropiadas, como aplicación de hielo o fisioterapia, constituye el tratamiento de elección. En condiciones como bursitis, tenosinovitis y peritendinitis agudas, el efecto local de los corticoides lleva a alivio del dolor y recuperación del movimiento a las pocas horas.

Tabla 7. Indicaciones del empleo de corticosteroides en síndromes dolorosos musculoesqueléticos localizados

Hombro	Bursitis subacromial – subdeltoidea
	Tendinitis de la cabeza mayor del bíceps
	Tendinitis del manguito rotador
Codo	Epicondilitis
	Bursitis olecraneana
Muñeca y mano	Tenosinovitis de Quervain
Cadera	Bursitis trocantérica y Tendinitis glútea
Rodilla	Bursitis prepatelar Bursitis de la pata de ganso
Pie	Fascitis plantar

Trastornos alérgicos

Duo-Decadron® está indicado para el control de condiciones alérgicas severas o incapacitantes, resistentes al tratamiento convencional. Ofrece mejoría clínica de las manifestaciones alérgicas en caso de asma bronquial crónica (incluso en caso de estado asmático agudo), enfermedad del suero, síntomas alérgicos de la triquinosis, reacciones urticariales, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, picaduras por insectos y rinitis intermitente o persistente severa. No se recomienda para el manejo de urgencias tipo shock anafiláctico, debido a que el Acetato de Dexametasona no se puede administrar por vía endovenosa.

Los corticosteroides poseen importantes acciones sobre la respuesta inflamatoria alérgica y constituyen la estrategia terapéutica más eficaz para el tratamiento de los desórdenes atópicos. A nivel celular inhiben la síntesis y liberación de citocinas inflamatorias y metabolitos del ácido araquidónico, suprimiendo la activación de los eosinófilos. De igual forma, impiden la secreción de intererleucinas (IL-3, 4, 5 y 13) y factores estimulantes de granulocitos y eosinófilos (GM-CSF; *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) y alteran la proliferación de los linfocitos T.

Los corticosteroides también poseen un efecto inhibitorio directo sobre las moléculas de adhesión, tales como I-CAM 1, E-selectina y RANTESⁱⁱ a nivel de transcripción génica. Esto, debido a que estos medicamentos interfieren con la activación de NFκB, factor nuclear fundamental para la expresión de dichas moléculas.

ⁱⁱ También se conoce como Chemokine (C-C motif) ligand 5 o CCL5. RANTES por sus siglas en inglés: *Regulated Upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted*.

Rinitis alérgica

Es clásico reconocer que la histamina juega un papel trascendental en la fisiopatología de esta enfermedad y se han podido identificar dos etapas bien diferenciadas, relacionadas con su liberación y los mecanismos fisiopatológicos en los que participa.

Por otra parte, es de gran importancia el receptor de alta afinidad para la Ig E, conocido como FcεRI (Fcⁱⁱⁱ epsilon RI), que se expresa en la membrana del mastocito ya que es uno de los responsables de la unión a la Ig E sobreexpresada en el paciente alérgico, que a su vez desencadena una intensa degranulación del mastocito, con liberación masiva de histamina y otros tipos de mediadores de la respuesta inflamatoria.

Tabla 8. Acciones de la Dexametasona sobre los Mastocitos.

1. La adición de Dexametasona disminuye la expresión del FcεRI sobre la superficie de los mastocitos. La disminución es mayor cuando la expresión del FcεRI, ha sido estimulada por la presencia de IgE.
2. El efecto de la Dexametasona es dependiente del tiempo. La inhibición de la expresión del receptor FcεRI, se observa solamente durante las 6 horas posteriores a la exposición de mastocitos a la Dexametasona.
3. La Dexametasona es capaz de revertir parcialmente la unión de la IgE al receptor FcεRI en la superficie celular.
4. La supresión de la Dexametasona sobre diversos receptores tipo Fc del mastocito, es específica para el FcεRI, no parece afectar otros tipos de receptores, por ejemplo los alfa, beta o gamma.
5. A concentraciones similares, la Dexametasona fue significativamente más efectiva que la metilprednisolona y que la hidrocortisona, en la inhibición de la expresión del receptor FcεRI.

ⁱⁱⁱ Su nombre se deriva de su especificidad por una porción de las inmunoglobulinas (anticuerpos), conocida como región Fc (fragmento cristalizante).

La expresión de dicho receptor sobre la membrana celular del mastocito regula los mecanismos histaminérgicos de la respuesta inmune.

En condiciones normales la expresión de dicho receptor sobre la superficie celular es mínima. Diferentes líneas de investigación han mostrado que los niveles de FcεRI sobre la superficie de mastocitos y basófilos puede ser regulada por diversos factores extracelulares, de los cuales el de mayor importancia es la presencia de IgE, altos niveles de Ig E determinan una regulación al alta "up-regulation" de la producción del receptor.

Cualquier factor que limite la expresión de este importante receptor ejercerá una marcada acción terapéutica sobre la rinitis alérgica. Estudios recientes han demostrado que la Dexametasona no solo inhibe la expresión del receptor FcεRI, sino que a través de mecanismos genómicos inhibe la síntesis de L- histamina-decarboxilasa (HDC), una enzima clave para la generación de histamina a partir de la L-histidina.

Dexametasona y FcεRI

Los primeros indicios de la regulación del FcεRI por los glucocorticoides se observaron en los años ochenta. Benhamou y col. y Robin y col. reportaron, separadamente, que la Dexametasona podía suprimir la expresión *in vitro* del FcεRI en mastocitos de ratones. En aquel entonces se desconocía la capacidad de la Ig E de producir una regulación "al alta" (*up-Regulation*) de este tipo de receptores, y la investigación acerca de la acción de los glucocorticoides sobre su expresión fue desestimada.

Más recientemente (2001) M. Yamaguchi y col.^{iv} publican en la revista *International Immunology* un artículo en el que demuestran la potente

^{iv} Yamaguchi M, Hirai K, Komiya A, Miyamasu M, Furumoto Y, Teshima R, Ohta K, Morita Y, Galli S J, Ra Chisei, Yamamoto K. Regulation of mouse mast cell surface FcεRI expression by dexamethasone. *International Immunology* 2001; 13(7): 843851.



acción bloqueadora de la Dexametasona en la expresión del receptor FcεRI, en la superficie de los mastocitos.

En este artículo se midió la expresión de receptores FCεRI en dos poblaciones diferentes de mastocitos. Los resultados muestran que la expresión del FCεRI en la superficie de los mastocitos es suprimida por la Dexametasona, tanto en presencia como en ausencia de IgE.

Por último, y probablemente lo más importante, es que los mastocitos tratados con Dexametasona mostraron una disminución de la degranulación en respuesta al estímulo antigénico, debido a la regulación de la expresión del FCεRI. Esta es sin duda la conclusión más importante, puesto que al lograr disminuir la degranulación del mastocito, la cascada alérgica se disminuye ostensiblemente (Tabla 8).

Dexametasona y síntesis de la Histamina

La Histamina se sintetiza mediante un mecanismo que incluye la conversión de la L-Histidina a Histamina. Este paso clave es regulado por una enzima, denominada histidina descarboxilasa (HDC).

Hasta hace muy poco, solo se creía que la acción de la Dexametasona sobre las alergias se centraba en el papel regulador del receptor FcεRI. Sin embargo, en el 2006 un grupo de investigadores^v se propuso evaluar los cambios en las concentraciones de Histamina, la actividad de la HDC y su expresión génica, en un modelo animal, al administrárseles Dexametasona. El tratamiento con Dexametasona suprimió de forma significativa los comportamientos alérgicos nasales, la sobre regulación del contenido de Histamina, la actividad y la expresión de la enzima HDC, en los animales sensibilizados.

^v Kitamura Y, Das AK, Murata Y, Maeyama K, Dev S, Wakayama Y, Kalubi B, Takeda N, Fukui H. Dexamethasone suppresses histamine synthesis by repressing both transcription and activity of HDC in allergic rats. *Allergol Int.* 2006 Sep;55(3):279-86.

Estos resultados indican que el aumento de la síntesis de histamina a través de la regulación de la expresión génica y actividad de la HDC en la mucosa nasal juega un papel importante en el desarrollo de la hipersensibilidad nasal. La represión de la expresión génica y actividad de esta enzima clave por la Dexametasona puede ser la base de su efecto terapéutico en el tratamiento de la alergia.

Patologías dermatológicas

Dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis solar severa, liquen simple circunscrito, liquen plano hipertrófico, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, necrobiosis lipoidea diabética, alopecia areata, lupus eritematoso discoide, psoriasis, pénfigo, dermatitis hipertróficas, queloides, acné quístico, granuloma anular.

Afecciones del colágeno

Lupus eritematoso sistémico, carditis reumática, dermatopolimiositis, panarteritis nodosa, escleroderma.

Enfermedades neoplásicas

Duo-Decadron[®] se puede emplear como parte de varios regímenes de quimioterapia en enfermedades neoplásicas del sistema linfático (leucemias y linfomas en adultos y leucemias agudas en niños).

También puede emplearse en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos asociados con quimioterapia. La combinación de Dexametasona con un fármaco antagonista selectivo 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón) o con una benzamida (por ejemplo, metoclopramida) aumenta la eficacia antiemética.³⁴

Otros

Tratamiento de la tiroiditis granulomatosa subaguda no supurativa, edema orbitario en

Duo-Decadron[®]

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato

Jeringa Prellenada

exoftalmos endocrino (oftalmopatía tiroidea), discrasias sanguíneas que responden a corticosteroide, afecciones podales, ileitis regionales, nefritis, síndrome nefrótico, insuficiencia corticosuprarrenal (siempre que se suplemente con mineralocorticoides), edema cerebral asociado con tumores cerebrales y neurocirugía.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Enfermedades osteoarticulares

Respecto a las enfermedades osteoarticulares, existen diferentes estudios que muestran los beneficios antiinflamatorios de los corticosteroides administrados por vía intraarticular (Tabla 4), especialmente los de doble acción temporal como el Duo-Decadron®.¹⁴

Artropatía crónica hemofílica: Se realizó un estudio retrospectivo que evaluó la eficacia de los componentes del Duo-Decadron® administrado por vía intraarticular en el tratamiento de la artropatía crónica hemofílica.²¹ Se evaluaron las historias clínicas de 34 pacientes (35 articulaciones) que padecían artropatía crónica hemofílica (31 con hemofilia A y 3 con hemofilia B) con diversos grados de compromiso. Todos ellos presentaban deformidades axiales, atrofia muscular y limitación en los rangos articulares.

Los pacientes fueron tratados con una infiltración intraarticular de Duo-Decadron® y lidocaína al 2% mezclados en la misma jeringa, a través de abordajes articulares habituales, una vez por semana, con un intervalo de 3 semanas por cada ciclo de tratamiento. Según los resultados obtenidos, se concluyó que Duo-Decadron® es un excelente tratamiento paliativo en la artropatía crónica hemofílica.

Artralgias: Un estudio aleatorizado doble ciego comparó la eficacia de diferentes fármacos en el manejo del dolor, administrados por vía intraarticular: Dexametasona Fosfato (4 mg), morfina (3 mg) y solución salina (3 mL); en 44 pacientes con osteoartritis de rodilla²². El dolor se evaluó en reposo y durante la actividad física durante 6 días, utilizando una escala visual

análoga (EVA) y el cuestionario de dolor de McGill. Durante las primeras 6 horas tras la administración de Dexametasona y morfina, hubo reducción significativa del dolor, evidenciado tanto en la EVA como en los índices de puntuación de dolor (PRI), en comparación con solución salina (Figura 14). Se concluyó que la Dexametasona administrada por vía intraarticular produce analgesia de magnitud similar a la morfina, con el beneficio antiinflamatorio ya conocido que poseen los glucocorticoides.

Artritis séptica: En un estudio de ortopedia infantil, la Dexametasona Fosfato mostró beneficios sustanciales en el tratamiento de la artritis séptica por *Haemophilus influenzae b* y *Staphylococcus aureus*, disminuyendo la degradación del cartílago articular.²³ El objetivo principal de este estudio fue evaluar la disfunción residual de la articulación afectada al final de la terapia con Dexametasona a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Se seleccionaron 123 niños al azar con sospecha de artritis bacteriana hematógena para recibir Dexametasona o solución salina durante 4 días en forma doble ciego. Se asignaron 61 al grupo tratado con Dexametasona y 62 al grupo placebo.

Los resultados del estudio mostraron que la terapia temprana con Dexametasona acelera el tiempo de recuperación y reduce la disfunción residual en pacientes con artritis bacteriana al final del tratamiento, a los 6 meses y a los 12 meses.

La incidencia de disfunción residual en los pacientes del grupo control fue del 26% luego de 12 meses de seguimiento; este resultado es similar al encontrado por otros autores (23%) (Tabla 9).

También se reportó reducción de los mediadores inflamatorios en el líquido sinovial y disminución de la severidad de la artritis experimental por *Haemophilus influenzae b* y *Staphylococcus aureus*.²⁴

Artritis reumatoide: En un estudio que involucró a 14 pacientes con artritis reumatoide, se aislaron células mononucleares de sangre periférica,²⁵ con el objetivo de medir la producción *ex vivo* e *in vitro* de interleucina 10 (IL-10), interferón gamma (IFN gamma) (células T1) e interleucina-4 (IL-4) (células T2); antes, 7 y 42 días después de la administración

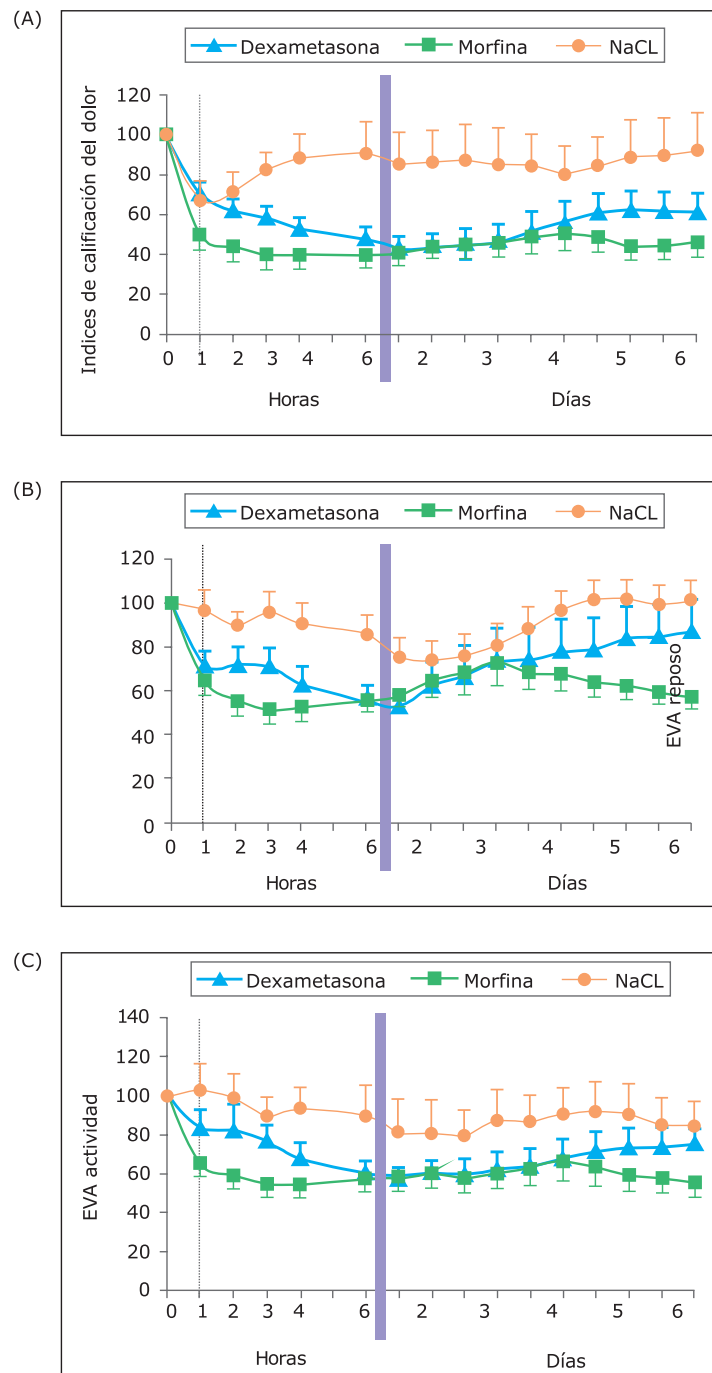


Figura 14. Puntuaciones de dolor de los pacientes que reciben morfina intraarticular (■), Dexametasona (▲) o solución salina (●). (A) Los valores son los índices de calificación sensorial del dolor (Melzack, 1975), (B) dolor valorado mediante Escala Visual Análoga (EVA) en reposo, y (C) dolor valorado por EVA durante la actividad física, expresados como porcentajes de los resultados previos a la inyección.²²

de Dexametasona Fosfato parenteral. También se evaluaron los parámetros de actividad de la enfermedad (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, Escala Visual Análoga del dolor y Puntuación Conjunta de Thompson).

El tratamiento con Dexametasona mostró una disminución rápida y sostenida de la actividad de la artritis reumatoide. El aumento de la producción de IL-10 después del tratamiento con Dexametasona se mantuvo durante al menos seis semanas. Una disminución transitoria fuerte en IFN gamma se evidenció posterior al tratamiento con corticosteroide, mientras que IL-4 sólo se redujo ligeramente. Esto condujo a una relación de IL-4/IFN gamma aumentada. *In vitro*, la producción de IL-10 no fue detectable, IFN gamma e IL-4 disminuyeron, pero el efecto fue más pronunciado para IFN gamma que para IL-4, que a su vez dio lugar a una relación aumentada IL-4/IFN gamma (Figura 15).

Se concluyó que el tratamiento con Dexametasona en pacientes con artritis reumatoide ofrece un beneficio clínico contundente y rápido. El efecto clínico prolongado puede estar asociado a la regulación

de la producción de IL-10. El fuerte efecto inmunosupresor se hace evidente con la disminución de IFN gamma, y por lo tanto, se acompaña de un desplazamiento relativo hacia la actividad de células T2. La evaluación *in vitro* demostró que este cambio en el equilibrio de las células T era un efecto directo de la Dexametasona e independiente del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.

Osteoartritis idiopática primaria: En un reporte de caso, un paciente con osteoartritis idiopática primaria de la mano se manejó con inyecciones intraarticulares de Dexametasona Acetato y con diclofenaco sódico oral 75 mg día por 2 semanas.²⁶ Se valoró el efecto analgésico; y el efecto antiinflamatorio de cada uno de los fármacos se cuantificó a través de imágenes de resonancia magnética.

Se concluyó que el diclofenaco fue insuficiente en el alivio del dolor y la inflamación. En cambio, la administración de Dexametasona mejoró sustancialmente el dolor, dentro de las primeras 24 horas de administración, y generó reducción significativa de la inflamación dentro de los 2

Tabla 9. Resultados clínicos de los pacientes evaluados: comparación del tratamiento.²³

Resultado	Dexametasona (N=50)	Placebo (N=50)	Valor de P	Intervalo de confianza del 95%
Final del tratamiento				
Normal	48 (96%)	34 (68%)	0,000068	5,64 – 16,62
Disfunción	2 (4%)	16 (32%)		
Seis meses de seguimiento				
Normal	49 (98%)	31 (62%)	0,00007	1,41 – 4,22
Disfunción	1(2%)	19 (37%)		
Doce meses de seguimiento				
Normal	49 (98%)	37 (74%)	0,000053	1,31 – 4,1
Disfunción	1(2%)	13 (26%)		

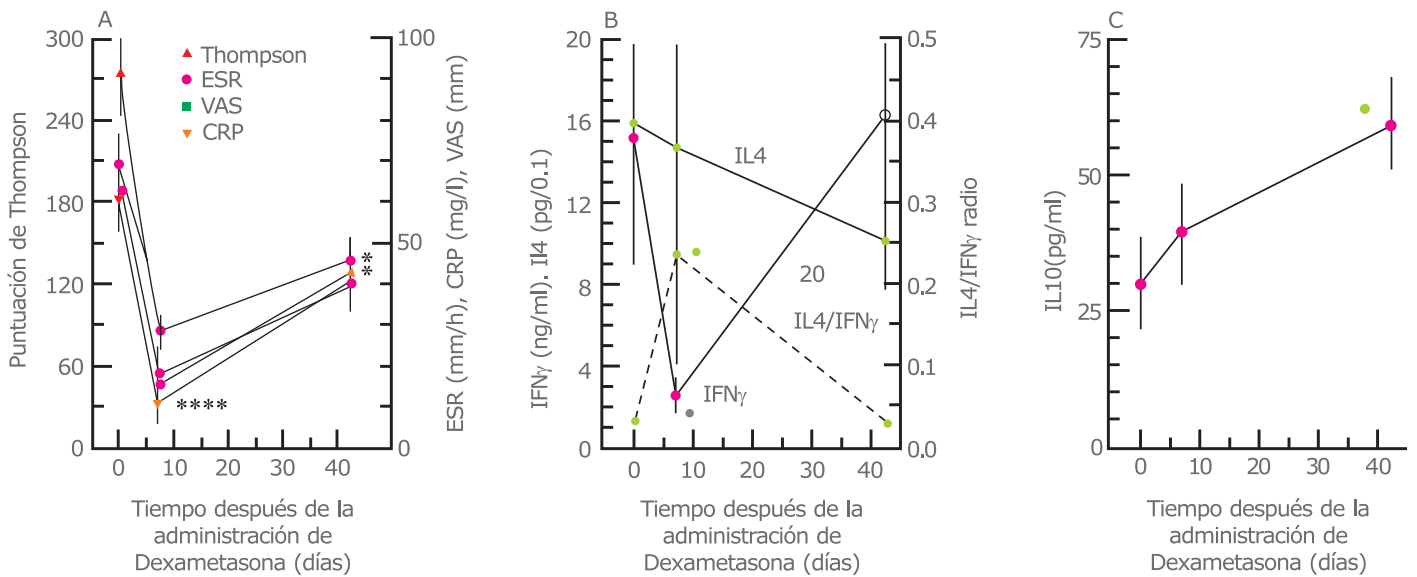


Figura 15. (A) Actividad de la artritis reumatoide, medida a través de los valores de la Puntuación Conjunta de Thompson (Thompson), velocidad de sedimentación globular (ESR), proteína C reactiva (CRP), y la Escala Visual Análoga (VAS).²⁵ Los pacientes recibieron 200 mg de Dexametasona los días 1, 3 y 5. Los asteriscos indican una diferencia estadísticamente significativa en el día 7 y el día 42. (B) Producción ex vivo de IFN gamma e IL-4, como medidas de la actividad de las células T1 y T2, respectivamente. IFN gamma e IL4 se muestran en el eje de la izquierda y la media de los coeficientes IL4/IFN gamma individual en el eje de la derecha. Los asteriscos indican una diferencia estadísticamente significativa en el día 7. (C) Producción ex vivo de IL-10 de 10 pacientes con AR que recibieron 200 mg de Dexametasona los días 1, 3 y 5. Media (SEM). El asterisco indica una diferencia estadísticamente significativa en el día 42.

días de uso, lo que la convierte en una medida razonable en el manejo de osteoartropatías resistentes al manejo con AINEs.

Síndrome de hombro doloroso:

Se recomienda la administración de la Dexametasona tanto en su forma Acetato como Fosfato cuando otras intervenciones terapéuticas (AINEs, terapia física y las modificaciones de la actividad física) han sido inefectivas en el manejo del dolor.²⁷ Se indica vía intraarticular en osteoartritis, capsulitis adhesiva y artritis reumatoide. Las inyecciones subacromiales son útiles en la capsulitis adhesiva, la bursitis subdeltoidea, el síndrome de compresión y la tendinitis del manguito rotador.

Las inyecciones escapulotorácicas se reservan para la inflamación de la bursa. Las inyecciones regionales se indican en el manejo del dolor persistente relacionado con la inflamación de la cabeza larga del bíceps.

Alergología

Rinitis alérgica: En los consensos internacionales sobre la rinitis alérgica rara vez se recomienda el uso de corticosteroides IM, debido a los posibles efectos secundarios. Sin embargo, la única revisión hecha antes del 2004 sobre este tema estableció que "los datos revisados no soportan realmente el

temor de una supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con una única inyección IM de corticosteroide". Para resolver esta duda se han realizado diferentes esfuerzos.

Por ejemplo, el sistema Danés de eventos adversos reportó, dentro de un período de 10 años, solo un reducido número de eventos adversos asociados a la aplicación IM de corticosteroide. Con un estimado total de 330.000 aplicaciones para la rinitis alérgica estacionaria, solo se registraron 26 efectos secundarios, los cuales se componían de dos casos de atrofia subcutánea, cinco reacciones locales y un cambio en la pigmentación de la piel, mientras que los 18 casos restantes fueron problemas menores reversibles.

Adicionalmente, un grupo dirigido por Marianne Østergaard realizó un metaanálisis^{vi} sobre el uso IM de corticosteroide en la rinitis. Sus conclusiones demuestran que los corticosteroides IM son eficaces y seguros en esta patología y dejan sin piso cualquier duda respecto a los eventos secundarios graves luego de una inyección intramuscular de corticosteroide.

Por otra parte, una revisión sistemática evaluó la eficacia y los efectos secundarios de una sola inyección intramuscular de corticosteroide sistémico, entre los que se incluyó Dexametasona Acetato/Fosfato, para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional.²⁹ Se evaluaron 18 estudios en total (n = 1.362): 9 estudios clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego (n = 640), 2 estudios clínicos aleatorizados, controlados, simple ciego (n = 101) y 7 estudios abiertos (n = 621).

Cinco estudios doble ciego mostraron un beneficio clínico estadísticamente significativo

^{vi} Østergaard MS, Østrem A, Söderström M. Hay fever and a single intramuscular injection of corticosteroid: a systematic review. *Prim Care Respir J.* 2005 Jun;14(3):124-30.

con una sola inyección de corticosteroide intramuscular, con una duración desde el primer día hasta aproximadamente cuatro semanas. Un efecto clínico superior se encontró con corticosteroide intramuscular, en comparación con los esteroides nasales, en uno de los dos estudios en los que se compararon estos tratamientos. Seis de los siete estudios abiertos mostraron beneficios de la corticoterapia intramuscular. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los efectos secundarios informados en los estudios, los cuales fueron mínimos.

Se concluyó que Dexametasona Acetato/Fosfato en dosis intramuscular única es eficiente en el alivio de la sintomatología de la rinitis alérgica estacional en adultos, de manera prolongada, con escasos eventos adversos.

Asma: (en casos de pobre adherencia terapéutica o intolerancia a la medicación oral): Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, realizado en un tercer nivel de atención médica pediátrica, evaluó la eficacia de la Dexametasona en el tratamiento ambulatorio de las exacerbaciones del asma bronquial, de intensidad leve a moderada.²⁸ Se seleccionaron 32 niños con edades comprendidas entre 6 meses y 7 años de edad, aleatorizados en 2 grupos: 15 niños recibieron 1 dosis de Dexametasona intramuscular y 17 niños recibieron prednisolona oral por 5 días. Se cuantificó la mejoría del cuadro clínico por medio de la Escala de Puntuación Clínica del Asma.

Se concluyó que una dosis de Dexametasona Acetato intramuscular es tan efectiva como un ciclo de cinco días de prednisolona oral, para el tratamiento de las exacerbaciones de asma bronquial, de intensidad leve a moderada (Figura 16). Adicionalmente, se evidenció mejor tolerabilidad y adherencia a la Dexametasona comparado con prednisolona, lo que se convierte en una alternativa elegible en casos de pobre adherencia terapéutica o intolerancia a la medicación oral.

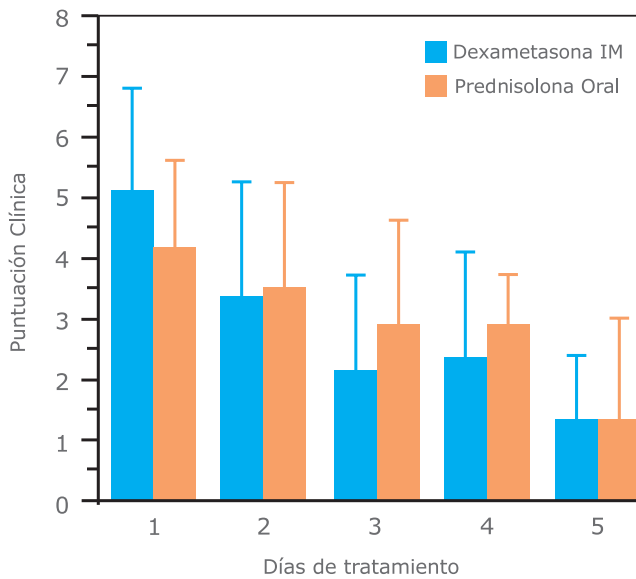


Figura 16. Puntaje clínico del asma (0 = no hay problema, 8 = más grave). Ambos grupos demostraron mejoría clínica durante los primeros 5 días de tratamiento ($P < .0001$), sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,98$).

Otorrinolaringología

Los usos en el ámbito de esta especialidad son diversos, existe mucha experiencia del uso de corticoides de depósito como coadyuvante de la Otitis Externa Aguda y la Otitis Media Aguda. En estas patologías la acción antiinflamatoria contribuye a la resolución del proceso, además de ofrecer una rápida acción analgésica secundaria. También se utiliza con los mismos propósitos en la faringoamigdalitis, la rinosinusitis aguda, la sinusitis, la rinitis alérgica no controlada con esteroides nasales o en crisis, la Faringitis/Laringitis aguda, para controlar la inflamación de pólipos y cuando se presentan cefaleas asociadas a inflamación temporomandibular por bruxismo.

En ciertos pacientes con parálisis facial, donde se requiere una acción antiinflamatoria sostenida, también se indican los esteroides de depósito.

Desde los trabajos Kargi y Cols en el 2003 (Ann Plast Surg), utilizando Dexametasona en

Rinoplastia, también creció la corriente de uso de esta sustancia para disminuir el edema, el sangrado intraoperatorio, la equimosis y otros síntomas, mejorando el aspecto estético a corto plazo y los resultados finales. Se utilizan las formas de depósito preoperatorias e intralesional postoperatorias y las formas intravenosas intraoperatorias. De la misma forma, para otros procedimientos quirúrgicos también se indican con muy buenos resultados.

Una revisión sistemática del 2006 concluyó que la Dexametasona también es efectivo como profiláctico de los vómitos luego de una tonsilectomía.

Sordera neurosensorial: En un estudio se evaluó el efecto de la Dexametasona Fosfato y del ketorolaco en la sordera neurosensorial secundaria a meningitis neumocócica.³⁰ Se empleó un modelo de meningitis en conejos neozelandeses, en los cuales se inoculan 500.000 UFC de *Streptococcus pneumoniae* en la cisterna magna, con una aguja calibre 25, con anestesia previa.

Se incluyó un total de 18 especímenes asignados aleatoriamente en 3 grupos de tratamiento, cada grupo de 6 animales: el grupo I recibió tratamiento con ampicilina (75 mg / kg / dosis IM) más Dexametasona Fosfato (0,5 mg / kg / dosis intramuscular); grupo II, ampicilina (75 mg / kg / dosis intramuscular) más ketorolaco (0,5 mg / kg / dosis intramuscular); grupo III, ampicilina (75 mg / kg / dosis IM) más placebo (solución salina estéril).

Cada grupo recibió el tratamiento asignado a intervalos de 12 horas, 3 dosis en total, a partir de las 18 horas posteriores a la inoculación del agente infeccioso. La Dexametasona Fosfato (4 mg / mL), el ketorolaco (15 mg / mL) y el placebo se administraron 10 minutos antes de la administración del antibiótico.

Los potenciales auditivos evocados se midieron a intervalos de 12 horas postinoculación y esto continuó hasta las 24 horas posteriores a la finalización del tratamiento de los animales (es decir, hasta las 66 horas postinoculación).

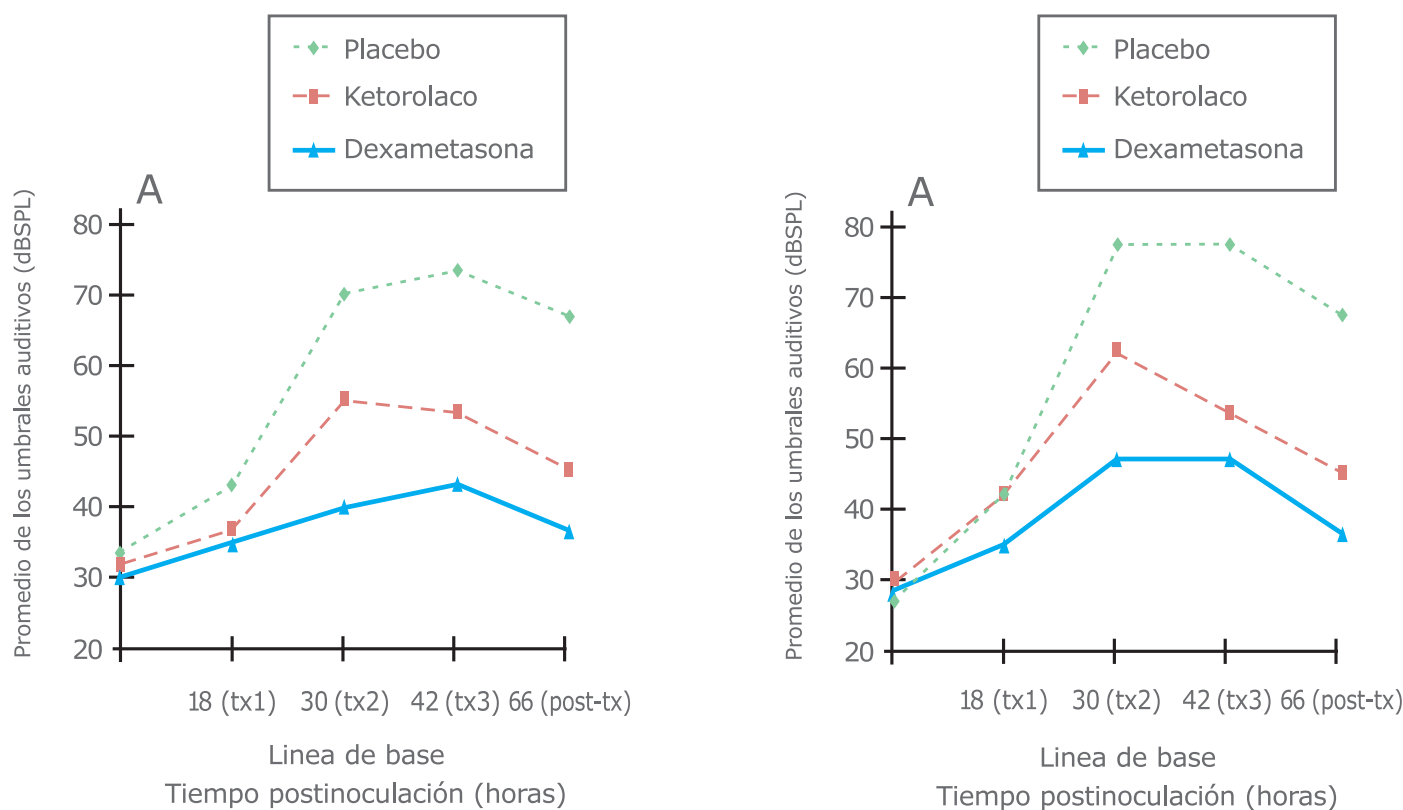


Figura 17. Media de los umbrales auditivos con diferentes estímulos, el sonido de un clic (A) y un tono de ráfaga a 10-kHz (B) en 3 grupos de tratamiento. Nótese los mínimos cambios de los umbrales auditivos en los sujetos tratados con Dexametasona, comparado con los sujetos tratados con placebo. B. Nótese que los sujetos tratados con Dexametasona y ketorolaco desarrollan menor sordera que los sujetos tratados con placebo. SPL: nivel de presión sonora. Tx: terapia (dosis).

Se evidenció que los agentes antiinflamatorios tienen un impacto estadísticamente significativo en la prevención de la sordera neurosensorial secundaria a la meningitis neumocócica experimental.

Sin embargo, se concluyó que el efecto de la Dexametasona es significativamente más beneficioso que el del ketorolaco y que el del placebo (Figura 17). Por tanto, se recomienda el uso de la Dexametasona como terapia complementaria a los antibióticos en el tratamiento de la meningitis neumocócica, según lo sugerido por los estudios efectuados en modelos animales y estudios clínicos anteriores.^{31,32}

Dermatología

Queloides: En un estudio se investigó el efecto de la Dexametasona en los tejidos queloides.³³ Se midió la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y su efecto en los fibroblastos queloides (KF). Se realizaron cultivos primarios de KF y se incubaron con diferentes concentraciones de Dexametasona, antagonistas del receptor de glucocorticoides (GR) (mifepristona, RU-486), anticuerpos contra VEGF (VEGF-A), antagonistas del receptor de VEGF-2 (VEGF-R2) (SU-5416) y la proteína VEGF.

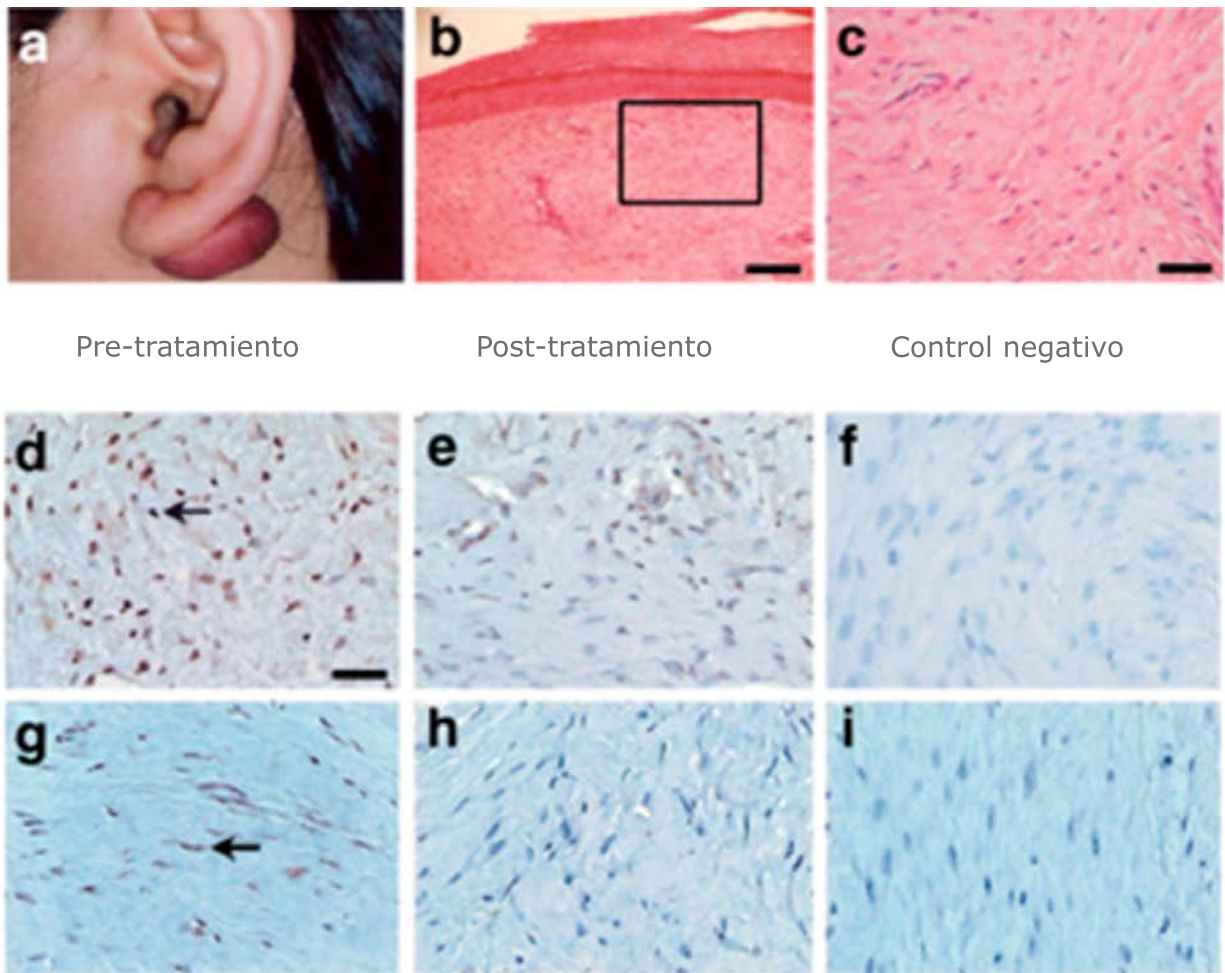


Figura 18. Los cambios histológicos en los tejidos queloides antes y después del tratamiento con esteroides³³. (a - c) Paciente con formación de queloides secundaria a la perforación de la oreja. En la tinción histológica hematoxilina y eosina, los tejidos queloides no tratados mostraron hiperqueratosis, aumento del espesor de la epidermis y de las capas de la dermis y la sobreproducción de fibras de colágeno densas en la matriz extracelular. Escala (b) 10 μ m, y (c) 50 μ m. (d - f) La tinción inmunohistoquímica con un kit de tinción HRP-diaminobencidina indica importante expresión de PCNA (color marrón en el núcleo celular, flecha) en queloides antes (d) de la corticoterapia intralesional. La expresión de PCNA en la biopsia de tejido queloide se retrasó después de múltiples inyecciones de esteroides en intervalos de 4 semanas (g - h). Los resultados de la tinción inmunohistoquímica indican la expresión del VEGF (color marrón, flecha) en el tejido queloide antes (g) del tratamiento intralesional con esteroides. La expresión de VEGF en el tejido queloide fue suprimida después de las inyecciones de esteroides. Barra de escala = 50 μ m. Modificado de: Wu WS y cols. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation. *J Invest Dermatol.* Jun 2006;126(6):1264-1271.

Los resultados de la tinción inmunohistoquímica indicaron una reducción significativa de la proliferación de KF a los 7 días después de la inyección intralesional de Dexametasona, con disminución de la expresión del antígeno de proliferación nuclear celular (PCNA) en los tejidos queloides.

Se concluyó que la Dexametasona genera inhibición de la expresión del VEGF endógeno mediante la supresión de la transcripción e induce la regresión de queloides. También tiene un efecto positivo sobre la supresión de la transcripción (ARNm) de IGF-1 (Figura 19).

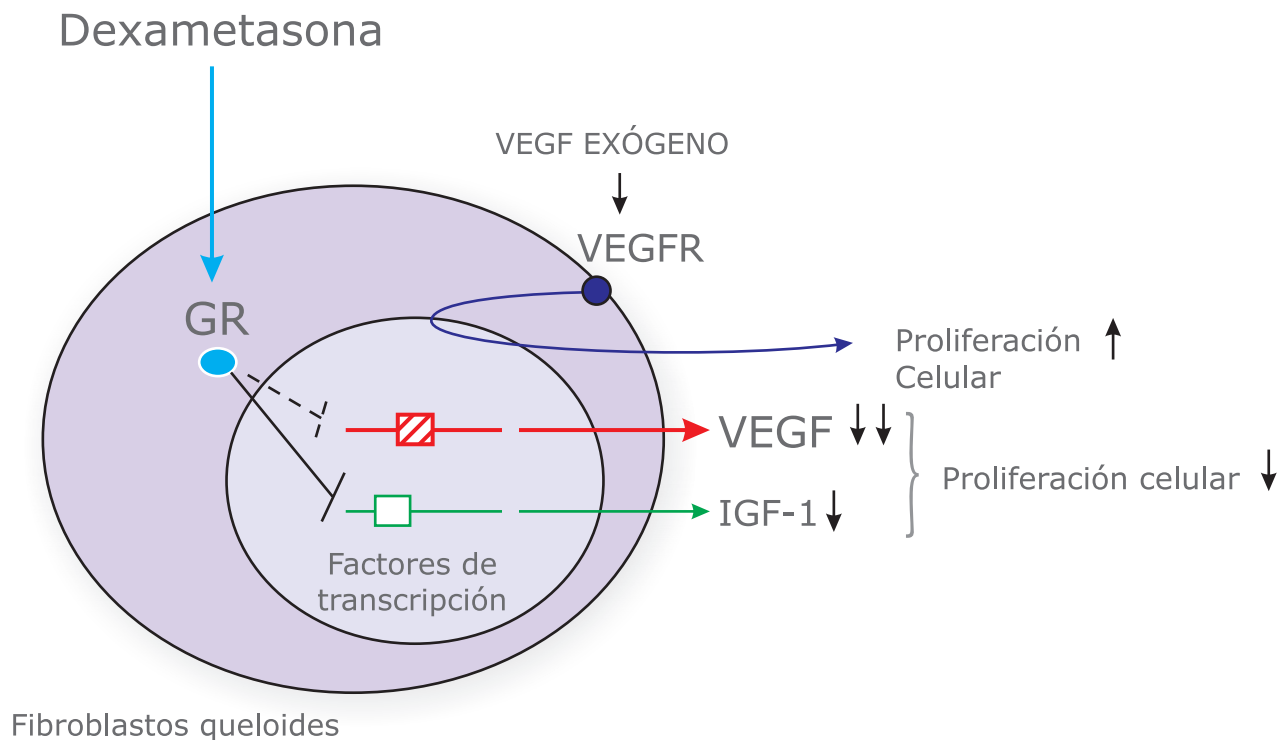


Figura 19. Esquema de los mecanismos propuestos en la regresión de los queloides con el tratamiento con Dexametasona. La Dexametasona suprime la proliferación de fibroblastos queloides y reduce la expresión de VEGF endógeno en estas células. La adición de VEGF exógeno estimula la proliferación celular a través de VEGF-R. La inhibición de la proliferación de KF con la corticoterapia se debe a una interacción con la transcripción del VEGF y el IGF-1 y expresión, sobre todo VEGF.

GR: Receptor de glucocorticoides.

Simultáneamente, la expresión del VEGF fue suprimida significativamente tras la corticoterapia (Figura 18). La hibridación *in situ* mostró que la expresión del ARNm de VEGF-A en el tejido que loide estaba marcadamente suprimida después de las inyecciones intralesionales. La expresión del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), en el tejido que loide, fue suprimida ligeramente en comparación con la siguiente inyección intralesional de esteroides.

En conjunto, estos resultados experimentales indican que la Dexametasona suprime la proliferación de los fibroblastos queloides y reduce la expresión de VEGF endógeno en estas células, con beneficios claros en el tratamiento de las cicatrices queloides.

Aspectos de seguridad

Interacciones farmacológicas

La Dexametasona induce la actividad enzimática del sistema CYP3A4 por lo que aumenta el metabolismo de los fármacos que son degradados por este sistema.

El uso de Dexametasona con fármacos inhibidores del CYP3A4 puede generar aumento de las concentraciones plasmáticas de Dexametasona.

Por el contrario, su uso con fármacos inductores de CYP3A4 puede disminuir sus concentraciones plasmáticas. Con los sustratos de la CYP3A4 puede haber disminución de las concentraciones plasmáticas del sustrato.

Las principales interacciones que se presentan con el uso de Dexametasona se registran en la siguiente Tabla:³⁵

Los corticosteroides pueden afectar la prueba de tetrazolio nitroazul para infección bacteriana y dar resultados falsamente negativos.³⁶

Tabla 10. Interacciones farmacológicas de la Dexametasona.

Fármaco	Interacción	Comentarios
Anticoagulantes orales.	Los informes son contradictorios en cuanto a las alteraciones en la respuesta anticoagulante.	Monitorizar tiempos de coagulación.
Terapia antidiabética.	El aumento de la glicemia en diabetes mellitus.	Puede requerir ajustes de la dosis de la insulina concurrente y/o agentes hipoglucemiantes orales.
Barbitúricos.	Disminución de las concentraciones sanguíneas de Dexametasona.	Aumentar la dosis de Dexametasona.
Carbamazepina.	Disminución de las concentraciones sanguíneas de Dexametasona.	Aumentar la dosis de Dexametasona.
Diuréticos eliminadores de potasio (tiazidas, diuréticos de asa).	Puede generarse hipopotasemia.	Supervisar el desarrollo de la hipopotasemia.
Efedrina.	La disminución de las concentraciones sanguíneas de Dexametasona. Puede interferir con las pruebas de inhibición con Dexametasona.	Aumentar la dosis de Dexametasona. Interpretar los resultados de la prueba con cautela.
Indinavir.	La disminución de las concentraciones plasmáticas de indinavir.	
Indometacina.	Falsos negativos en la prueba de supresión con Dexametasona.	Interpretar los resultados de la prueba con cautela.
Ketoconazol.	El aumento de las concentraciones plasmáticas de Dexametasona. Inhibe la síntesis de esteroides suprarrenales, provocando una insuficiencia adrenal durante la retirada de corticosteroide.	Puede ser necesario reducir la dosis de Dexametasona, para evitar posibles efectos adversos.

Macrólidos.	Aumento de las concentraciones plasmáticas de Dexametasona.	Puede ser necesario reducir la dosis de Dexametasona, para evitar posibles efectos adversos.
AINES.	Aumenta el riesgo de ulceración gastrointestinal. Disminución de las concentraciones séricas de salicilato. Cuando los corticosteroides se interrumpen, la concentración de salicilato sérico puede aumentar, posiblemente resultando en intoxicación por salicilatos.	El uso concurrente con precaución. Observar a los pacientes que recibieron ambos fármacos por los efectos adversos de los medicamentos. Puede ser necesario incrementar la dosis de salicilato cuando los corticosteroides se administran al mismo tiempo o disminuir la dosis de salicilato cuando los corticosteroides se suspenden. El uso del ácido acetil salicílico y corticosteroide con precaución en hipoprotrombinemia.
Fenitoína.	Disminución de las concentraciones sanguíneas de Dexametasona. Informes contradictorios de aumento y disminución de las concentraciones sanguíneas de fenitoína que conduce a alteraciones en el control de convulsiones.	Aumentar la dosis de Dexametasona.
Rifampicina.	Disminución de las concentraciones sanguíneas de Dexametasona. Puede interferir con las pruebas de inhibición con Dexametasona.	Aumentar la dosis de Dexametasona Interpretar los resultados de la prueba con cautela.
Las vacunas y toxoides.	Puede provocar una respuesta disminuida a toxoides y vacunas vivas o inactivadas. Puede potenciar la replicación de algunos organismos que Figuran en vivo, las vacunas atenuadas. Puede agravar las reacciones neurológicas a algunas vacunas (dosis suprafisiológicas).	Aplazar la administración de las vacunas o toxoides hasta que la terapia con corticosteroide se interrumpa. Es posible que necesite pruebas serológicas para garantizar una respuesta adecuada de anticuerpos para la inmunización. Puede ser necesario dosis adicionales de la vacuna o toxoide. Se puede llevar a cabo procedimientos de inmunización en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de glucocorticoides o en pacientes que reciben glucocorticoides como la terapia de reemplazo (por ejemplo, enfermedad de Addison).

Eventos adversos

Los eventos secundarios pueden dividirse en tres grandes grupos:

1. El efecto directo derivado del tratamiento con corticoides, en el que siempre hay que pensar en la posible supresión del funcionamiento fisiológico del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.
2. Los corticoides administrados en dosis suprafisiológicas, independientemente de la vía, pueden inducir un síndrome de Cushing.
3. Se debe evaluar si el paciente padece alguna condición que podría contraindicar la administración del fármaco, como las derivadas de la inmunosupresión, tales como infecciones.

También pueden existir comorbilidades que pueden potenciar la severidad de las reacciones adversas por corticosteroide, como osteoporosis, diabetes mellitus, úlcera gástrica, entre otras. La gravedad de las reacciones adversas asociadas al tratamiento crónico con corticoides aumenta con la duración del mismo.

Supresión del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal

Existe amplia variabilidad individual entre las dosis necesarias para suprimir el eje. No obstante, se sabe que una dosis de más de 30 mg de hidrocortisona al día (o sus equivalentes: 0,75 mg de Dexametasona ó 7,5 mg de prednisona) administrada durante más de dos-tres semanas puede suprimir el eje Hipotálamo-Hipófisis- Suprarrenal. Este efecto también se ha visto con cualquier tipo de corticoide artificial, incluidos la medroxiprogesterona y el Acetato de megestrol.³⁷ Este efecto es más frecuente si el fármaco se administra por la noche.

En muchos casos, representa un cuadro clínico desagradable más que peligroso. Puede presentarse en estos casos: dolor de cabeza,

náuseas, mareos, anorexia, debilidad, cambios emocionales, letargo, fiebre y quizás, en algunos casos graves, se producen trastornos mentales y existen reportes de hipertensión intracraneal benigna.³⁸

Los síntomas de abstinencia desaparecen si los glucocorticoides se reanudan, pero como regla general, desaparecen espontáneamente dentro de unos pocos días. Pueden existir casos más graves si la atrofia suprarrenal cortical es grave.

Síndrome de Cushing

Por lo general, el aumento de las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides da como resultado los primeros signos del síndrome de Cushing iatrogénico, después de 2 semanas de terapia. Los síntomas característicos pueden variar en su forma de presentación, dependiendo del paciente.

El síndrome de Cushing endógeno se caracteriza por síntomas como hipertensión arterial, acné, alteraciones visuales, trastornos de la función sexual, hirsutismo o virilización, estrías cutáneas y plétora, con predominio claro del componente androgénico.

El síndrome de Cushing inducido por terapia con glucocorticoides puede presentarse con hipertensión endocraneana benigna, glaucoma, catarata subcapsular, pancreatitis, necrosis aséptica ósea y paniculitis. La obesidad, la cara de luna, los síntomas psiquiátricos, el edema y el retraso de cicatrización de las heridas son comunes a ambas formas de la enfermedad.³⁹

Se ha dicho que los efectos cushingnoides son de esperar si la función de la corteza suprarrenal es suprimida con dosis de 50 mg de hidrocortisona diarios o su equivalente. Sin embargo, la supresión pituitaria-adrenal se ha descrito con dosificaciones más bajas, por ejemplo, durante un tratamiento prolongado con Dexametasona en terapia intermitente.⁴⁰

Duo-Decadron®

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato

Jeringa Prellenada

Immunosupresión

El tratamiento con 10 mg de prednisona al día (o una dosis equivalente) aumenta el riesgo de padecer infecciones graves. Además, las manifestaciones propias de la infección pueden enmascarse por el efecto antiinflamatorio del corticoide.⁴¹

La leucocitosis secundaria al manejo con corticoides también puede contribuir a confusiones al momento de interpretar el cuadro hemático.

La corticoterapia implica el riesgo de adquirir nuevas infecciones (ya sean de naturaleza bacteriana, viral o micótica) o reactivar infecciones en estado de latencia, como la tuberculosis. Si existe sospecha de infección tuberculosa, se recomienda hacer quimioprofilaxis antes de iniciar la corticoterapia.⁴²

Metabolismo de la glucosa

Todos los glucocorticoides aumentan la gluconeogénesis hepática e incrementan la concentración de glucosa en sangre en un 10 - 20%. La tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina se reducen llevando a un estado de insulinoresistencia, pero la función del islote pancreático es normal. Por todo ello, es habitual que se produzcan importantes hiperglicemias tanto en pacientes con diabetes como en sujetos sin alteraciones previas en el metabolismo de los hidratos de carbono. En muchas ocasiones la gravedad de esta complicación obliga a iniciar tratamiento concomitante con insulina.⁴³

Tracto gastrointestinal

Los corticoides aumentan la frecuencia de gastritis, úlcera y sangrado gastrointestinal, con enmascaramiento de los síntomas. Los corticoides tienen pocas repercusiones sobre las úlceras gastrointestinales ya instauradas, pero presentan un efecto sinérgico con el uso concomitante con AINEs. Otras posibles

complicaciones a nivel gastrointestinal son: ruptura de víscera hueca, pancreatitis y esteatosis hepática.⁴⁴

Sistema óseo

El uso de glucocorticoides se asocia con reducción de la densidad mineral ósea, pérdida de masa ósea, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas. Estos efectos se han descrito durante el uso prolongado de glucocorticoides por cualquier vía de administración.⁴⁵

La osteoporosis es el efecto adverso musculoesquelético más importante durante el tratamiento con corticosteroide. La pérdida de hueso ocurre en la mitad de los pacientes que reciben corticoides de modo crónico. Durante el primer año se puede perder, incluso bajo tratamiento con mínimas dosis, hasta el 12% de hueso, seguido del 3% durante cada año posterior. El 30-50% de los adultos que reciben más de 5 mg de prednisona al día tienen una disminución de hueso que se hace evidente a los 6 meses de tratamiento. Inicialmente, los corticoides dañan el hueso trabecular pero el cortical también acaba afectándose. La incidencia de fracturas se multiplica por 5 en la columna y por 2 en otros huesos. Así, el 30% de los pacientes tratados con corticoides de modo crónico tienen fracturas a los 5 años.⁴⁶ Se puede manifestar con fracturas por compresión vertebral, escoliosis (y sus dificultades respiratorias asociadas), y las fracturas de los huesos largos.

También pueden presentarse fracturas patológicas del anillo pélvico posterior que simulan la forma de presentación de las enfermedades metastásicas.⁴⁷

Debe tenerse en cuenta que las dosis altas y prolongadas de corticoides se consideran el principal factor predisponente para desarrollar osteonecrosis.

Se recomienda que los pacientes bajo corticoterapia prolongada reciban suplementos

de calcio y vitamina D. Adicionalmente, se sugiere tomar una densitometría ósea y calciuria 24 horas antes de iniciar el tratamiento, con controles anuales. Dependiendo de la severidad del efecto adverso, puede agregarse hidroclorotiazida para disminuir la excreción urinaria de calcio o suministrar medicamentos antirresortivos.⁴⁸

Enfermedad cardiovascular y alteraciones lipídicas

Los glucocorticoides pueden ocasionar aumento de las tasas de mortalidad por causa cardiovascular y sus mecanismos subyacentes (hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipercoagulabilidad y producción de fibrinógeno).⁴⁹ Teniendo en cuenta este riesgo, las opciones terapéuticas deben considerarse cuidadosamente antes de instaurar corticoterapia a largo plazo. Adicionalmente, se debe realizar seguimiento periódico, en vista de disminuir las posibles complicaciones.

El aumento de la presión arterial por corticoterapia se debe al efecto de retención de sodio, aumento en el volumen sanguíneo y de las resistencias periféricas, y a la potenciación de la respuesta vasopresora a la angiotensina II y las catecolaminas.

Las dosis altas de glucocorticoides pueden generar hipertrigliceridemia⁴⁴ a causa de la acumulación anormal de grasa de la dieta, la reducción de la actividad lipolítica e intolerancia a la glucosa.⁵⁰ Varios estudios muestran asociación entre la exposición a los glucocorticoides y la hipercolesterolemia,⁵¹ que puede contribuir a un mayor riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica. Se piensa que este efecto secundario puede estar relacionado en parte a la elevación de las lipoproteínas, pero no está plenamente demostrado.

También se ha documentado toxicidad cardiovascular, incluyendo muerte súbita, tras la administración de megadosis de metilprednisolona (1 g/día, durante varios días). Por ello, la monitorización cardiovascular es

necesaria en los pacientes que reciben esta forma de terapia, especialmente en los que tienen insuficiencia cardíaca o están en tratamiento con diuréticos.⁵²

Los corticoides inducen degradación de las proteínas en aminoácidos libres en los músculos, generando atrofia y debilidad muscular, de predominio proximal. El inicio de la miopatía suele ser insidioso. La electromiografía no suele detectar alteraciones y la biopsia muscular muestra atrofia de fibras no específica tipo II.⁵³

Piel y tejidos blandos

El efecto secundario más frecuente con la corticoterapia es la atrofia dérmica y la aparición de púrpura. También pueden verse efectos como acné, leucoderma, hipertrichosis, alopecia, estrías, aumento del cáncer de piel no melanoma y retraso en la cicatrización de las heridas.⁵⁴

Trastornos psiquiátricos

El uso de glucocorticoides se asocia con diversos efectos adversos psiquiátricos, como euforia, labilidad emocional, ataques de pánico, psicosis y delirios. Los efectos psiquiátricos son dosis dependientes, pero también pueden ocurrir con dosis bajas de corticoides y con diferentes vías de administración.

En un estudio de 92 pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con glucocorticoides (78 mujeres, edad media 34 años), seguidos entre los años 1999 y 2000, se evidenció una incidencia de trastornos psiquiátricos del 4,8%.⁵⁵ Entre ellos se encontraban: manía (delirios de grandeza) (n = 3) y psicosis (alucinaciones auditivas, delirios paranoides, y las ideas persecutorias) (n = 3). Tres de las pacientes acababan de iniciar corticoterapia (dosis diaria de prednisona 30-45 mg / día) y a las otras se les realizaron incrementos de la dosis de prednisona diaria (rango 15-33 mg). Ninguna presentaba antecedentes psiquiátricos.

Se atribuye a los corticoides la capacidad para disminuir la memoria. También se asocian a otros síntomas como acatisia, insomnio y depresión.⁵⁶ Raramente se ha asociado a pseudotumor cerebral.

Sistema Ocular

Cataratas: Tras el empleo prolongado de corticoides suelen desarrollarse cataratas que, en general, son subcapsulares posteriores (lo que las distingue de las seniles) y generalmente bilaterales. Los niños son más susceptibles que los adultos a tener esta alteración.

Una revisión de nueve estudios que incluían a 343 pacientes con asma tratados con glucocorticoides vía oral mostró una prevalencia de cataratas subcapsulares posteriores del 0-54% con un valor promedio de 9%.⁵⁷ En un estudio realizado en 1993 en niños que toman dosis bajas de prednisona se observaron cataratas en 7 de los 23 casos.⁵⁸ Algunos estudios han demostrado una clara correlación con la duración del tratamiento y la dosis total recibida. Raramente ocurren con dosis inferiores a 10 mg/día de prednisona (o equivalente), o con tratamientos durante menos de 1 año.

Glaucoma: La hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto son efectos adversos conocidos de la administración de glucocorticoides (especialmente en forma de gotas oftálmicas), con riesgo aumentado con los incrementos de la dosis.⁵⁹ Se recomienda monitoreo de la presión intraocular en los pacientes que reciben corticoterapia tanto local como sistémica.

Corioretinopatía serosa central: Es una complicación conocida de la corticoterapia. También puede ocurrir en el Cushing endógeno (más raro). Para su resolución se requiere suspender el fármaco.⁶⁰

Exoftalmos: Ha sido descrito como una rara complicación de la corticoterapia a largo plazo.⁶¹

Sistema Genitourinario

Los cálculos urinarios son más probables durante el tratamiento con glucocorticoides, a causa de aumento de la excreción de calcio y fosfato.⁶²

El tratamiento con glucocorticoides puede resultar en incrementos menores en el contenido urinario de leucocitos y eritrocitos sin lesión renal clara.⁶³

También puede producir alteraciones del ciclo menstrual y disminuir la fertilidad por inhibición de las hormonas sexuales.⁶⁴

Equilibrio hidroelectrolítico

La pérdida de potasio secundaria al uso de glucocorticoides depende en parte de la cantidad de sodio en la dieta. Los glucocorticoides sintéticos suelen causar menor excreción de potasio que la hidrocortisona natural.

La prednisona y la prednisolona tienen una actividad glucocorticoide 4-5 veces mayor que la de la hidrocortisona, pero su actividad mineralocorticoide es menor (ver Figura 3); incluso a altas dosis, no causan retención hidrosalina notable.

De los glucocorticoides sintéticos importantes, la Dexametasona tiene la mayor potencia antiinflamatoria sin retención hidrosalina. El grado de alcalosis metabólica inducida por glucocorticoides puede ser menor con Dexametasona que con hidrocortisona o metilprednisolona.

Contraindicaciones

Duo-Decadron® se contraindica en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la Dexametasona, a algún ingrediente de la composición de Duo-Decadron® o a cualquier otro corticosteroide.

Duo-Decadron®
Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato
Jeringa Prellenada

- Las infecciones micóticas sistémicas, a menos que sea necesario para controlar las reacciones de hipersensibilidad debido a la anfotericina B.
- La administración concomitante de vacunas con virus vivos en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroide.
- La administración intramuscular en condiciones propensas al sangrado (por ejemplo, la púrpura trombocitopénica idiopática).
- Osteoporosis grave.
- Antecedentes psicóticos.

Precauciones

Duo-Decadron® Suspensión no está indicado para uso intravenoso o subcutáneo. Es obligatorio usar técnica estrictamente aséptica durante la administración de Duo-Decadron®.

Debido a que han ocurrido casos aislados de reacciones anafilácticas en pacientes que reciben tratamiento con corticosteroide parenterales, deben tomarse medidas de precaución adecuadas antes de la administración del medicamento, especialmente cuando el paciente tiene historia de alergia a varios fármacos.

Las inyecciones intramusculares de corticosteroide deben administrarse profundamente, en masas musculares grandes, para evitar la atrofia tisular local. Antes de realizar una aplicación intraarticular, deben descartarse procesos sépticos en curso. Si hay artritis séptica, debe instaurarse manejo antimicrobiano adecuado. Se debe tener cuidado de no movilizar excesivamente las articulaciones tratadas con corticosteroide intraarticular.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables, áreas afectadas o espacios intervertebrales. Las inyecciones repetidas en articulaciones con osteoartritis contribuyen a la destrucción articular. Se debe evitar la administración directa en la sustancia del tendón, ya que se han reportado casos de ruptura retardada. Se debe considerar el paso de corticosteroide parenterales a corticosteroide orales, en corticoterapia prolongada, sopesando el riesgo-beneficio.

La administración de corticosteroide por períodos prolongados, incluyendo Duo-Decadron®, puede causar disminución de la secreción de corticoides endógenos por la liberación de la supresión hipofisaria de corticotropina (insuficiencia suprarrenal secundaria). El grado y la duración de la insuficiencia adrenocortical es altamente variable entre los pacientes y depende de la dosis, frecuencia y duración de la terapia. El corticosteroide se debe retirar lentamente para evitar desencadenar una insuficiencia suprarrenal aguda. La supresión adrenal puede persistir hasta por 12 meses en pacientes que reciben dosis altas de corticosteroide por períodos prolongados. Si durante la retirada se exacerba la enfermedad tratada con el corticosteroide, puede ser necesario aumentar la dosis del medicamento y realizar una retirada más lenta. Como puede estar afectada la secreción de mineralocorticoides, debe administrarse sal y/o un mineralocorticoide concomitantemente.

La corticoterapia genera inmunosupresión, aumentando la susceptibilidad a adquirir infecciones secundarias. También puede reactivar infecciones latentes o exacerbar infecciones intercurrentes (por ejemplo, las causadas por Candida, Mycobacterium, Toxoplasma, Strongyloides, Cryptococcus, Nocardia, Ameba). También puede enmascarar los síntomas de una infección en curso. Los corticosteroides no se deben utilizar en pacientes con infecciones virales o bacterianas que no se pueden controlar con antibióticos, salvo en situaciones potencialmente mortales.

Algunas infecciones (por ejemplo, varicela, sarampión) pueden tener un pronóstico más grave o incluso mortal, especialmente en niños. Los pacientes sometidos a corticoterapia deben evitar la exposición a estas infecciones mientras reciben glucocorticoides. Si se produce exposición a varicela o sarampión, se debe instaurar el tratamiento adecuado para el caso (por ejemplo, inmunoglobulina para varicela, aciclovir).

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con infección o sospecha de

Duo-Decadron®

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato

Jeringa Prellenada

Strongyloides. La inmunosupresión puede llevar a una hiperinfección y migración larvaria, que a menudo se acompaña de enterocolitis grave y septicemia mortal por gramnegativos.

Las infecciones micóticas pueden exacerbarse con la corticoterapia; por tanto, debe evitarse su uso, a menos que sea necesario para controlar las reacciones de hipersensibilidad a la anfotericina B.

La administración de vacunas con virus vivos está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de glucocorticoides. Si las vacunas inactivadas virales o bacterianas se administran a estos pacientes, la respuesta esperada de anticuerpos séricos no podrá equipararse a la de otras poblaciones. Es posible realizar inmunizaciones en pacientes que reciben glucocorticoides como terapia de sustitución (por ejemplo, enfermedad de Addison).

Los corticosteroides no son eficaces en el tratamiento de la malaria cerebral, e incluso pueden tener efectos perjudiciales en estos pacientes (prolongación del estado de coma, mayor incidencia de neumonía y hemorragia gastrointestinal).

El tratamiento corticosteroide en pacientes con tuberculosis activa debe restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada. En estos casos, el corticosteroide debe usarse conjuntamente con un régimen antituberculoso apropiado.

La corticoterapia puede reactivar la tuberculosis. Si se requiere tratamiento corticosteroide prolongado, se sugiere instaurar quimioprofilaxis en este grupo poblacional y vigilar estrechamente signos de reactivación.

Los corticosteroides también pueden reactivar la amebiasis latente. Antes de iniciar corticoterapia, debe descartarse la posibilidad de infección amebiana.

Se aconseja usar cautelosamente en casos de herpes ocular simple, por el riesgo de perforación corneal. También se debe tener cuidado en casos de colitis ulcerativa con riesgo de perforación inminente, absceso o infección piógena; anastomosis intestinales recientes; úlcera péptica activa o latente; osteoporosis o miastenia gravis.

Se han reportado alteraciones en el espermograma de algunos pacientes sometidos a corticoterapia.

Poblaciones especiales

Embarazo y lactancia

Duo-Decadron® está catalogado en categoría de riesgo C, puesto que no se han realizado estudios adecuados en este grupo poblacional.⁶⁵

El uso de corticosteroide en mujeres embarazadas o en etapa de lactancia requiere que se realice un balance de los posibles beneficios contra los riesgos para la madre, el embrión o el feto.

Los niños nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroide durante el embarazo deben estar bajo observación cuidadosa para detectar signos de hipoadrenalismo.

Los corticosteroides se excretan en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroide o causar otros efectos no deseados. Debe recomendarse a aquellas madres que estén tomando dosis farmacológicas de corticosteroide que no amamenten.

Población pediátrica

El uso prolongado de corticosteroide en niños y adolescentes puede retrasar el crecimiento y la maduración ósea. Se debe monitorear cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de esta población.⁶⁶



Se debe intentar instaurar la dosis mínima efectiva y valorar la posibilidad de tratamiento en días alternos, con corticoides que supriman mínimamente el eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.

Se han reportado osteoporosis inducida por glucocorticoides y fracturas secundarias con corticoterapia prolongada sistémica. Además, pueden frenar el pico de masa ósea durante la adolescencia por la inhibición de la formación de hueso.

Se debe asegurar que los niños y adolescentes sometidos a estas terapias ingieran cantidades adecuadas de calcio y vitamina D, ya sea a través de la dieta o los suplementos nutricionales.

Uso geriátrico

La corticoterapia prolongada puede generar pérdida de masa muscular, dolor muscular o debilidad, retraso en la cicatrización, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis aséptica de la cabeza femoral o humeral, o fracturas patológicas de huesos largos. Pueden ser especialmente graves en los pacientes geriátricos más debilitados.⁶⁶

Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides en mujeres posmenopáusicas, se debe recordar que son especialmente propensas a la osteoporosis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con cirrosis hepática pueden mostrar una respuesta exagerada a los glucocorticoides.

Sobredosis

Son raros los reportes de toxicidad aguda y/o muerte después de una sobredosis de glucocorticoides.

No existe un antídoto específico en caso de una sobredosis. El tratamiento es sintomático y de apoyo e incluye administrar líquidos de manera apropiada, vigilar los electrolitos en suero y orina, con especial atención al equilibrio de

sodio y potasio. Se debe tratar los desequilibrios hidroelectrolíticos, en caso de que se presenten. Las sobredosis de glucocorticoides en los pacientes con cáncer pueden aumentar el riesgo de metástasis, debido a la inmunosupresión.⁶⁷ Por lo tanto, los corticosteroides deben utilizarse solamente en pacientes con ciertos tipos de tumores que se benefician de la corticoterapia, bajo la estricta vigilancia médica.

Se ha reportado, en múltiples ocasiones, una curiosa reacción consistente en sensación de comezón, ardor y dolor perineal, con la administración intravenosa de altas dosis de Dexametasona.⁶⁸

Almacenamiento

Almacenar en un lugar seco a temperatura menor a 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Medicamento de venta con fórmula médica. No usar este producto una vez pasada la fecha de vencimiento o caducidad.

Duo-Decadron®

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato

Jeringa Prellenada

BIBLIOGRAFÍA

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. May 2003;361(9372):1881-1893.
2. Lain Entralgo P. *Historia de la medicina moderna y contemporánea*. Barcelona: Salvat; 1978.
3. Gomez Ordonez S, Gutierrez Alvarez AM, Valenzuela Plata E. Corticoides: 60 anos depues, una asignatura pendiente. *Revista Ciencias de la Salud*. 2007;5(3):58-69.
4. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med (Chic)*. Apr 1950;85(4):545-666.
5. Ravina Rubira E. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*. Vol 1. Santiago de Compostela: Servicio de Publicaciones e Intercambio científico Universidad Santiago de Compostela; 2008.
6. Prieto I, Prieto-Fechech A, Bascones Martinez A. Corticosteroide y cirugía del tercer molar inferior: Revision de la literatura. *Avances en Odontoestomatología*. 2005;21(5):251-258.
7. Dexamethasonetablet [Par Pharmaceutical Inc.]. Accessed March 2012, 2012.
8. Barnes PJ. New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov*. Oct 2004;3(10):831-844.
9. Schimmer B, Parker K. ACTH, Adrenal Steroids, and Pharmacology of the Adrenal Cortex. In: Brunton xxxL, Blumenthal D, Murri N, Hilal-Dandan R, Knollman B, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition*. 12 ed. New York, USA: The McGraw-Hill Companies; 2010.
10. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol*. Jun 2006;148(3):245-254.
11. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J*. Feb 2006;27(2):413-426.
12. Man SF, Sin DD. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):78-82.
13. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 1998;157(3 Pt 2):S1-53.
14. Stitik TP, Kumar A, Foye PM. Corticosteroid injections for osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. Nov 2006;85(11 Suppl):S51-65; quiz S66-58.
15. Goetzl EJ, Bianco NE, Alpert JS, Sledge CB, Schur PH. Effects of intra-articular corticosteroids in vivo on synovial fluid variables in rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis*. Jan 1974;33(1):62-66.



16. Eymontt MJ, Gordon GV, Schumacher HR, Hansell JR. The effects on synovial permeability and synovial fluid leukocyte counts in symptomatic osteoarthritis after intraarticular corticosteroid administration. *J Rheumatol*. 1982 Mar-Apr 1982;9(2):198-203.
17. Hunder GG, McDuffie FC. Effect of intra-articular hydrocortisone on complement in synovial fluid. *J Lab Clin Med*. Jan 1972;79(1):62-74.
18. Butler WT, Rossen RD. Effects of corticosteroids on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J Clin Invest*. Oct 1973;52(10):2629-2640.
19. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med*. Mar 1976;84(3):304-315.
20. Saxon A, Stevens RH, Ramer SJ, Clements PJ, Yu DT. Glucocorticoids administered in vivo inhibit human suppressor T lymphocyte function and diminish B lymphocyte responsiveness in in vitro immunoglobulin synthesis. *J Clin Invest*. Apr 1978;61(4):922-930.
21. Fernandez Palazzi F, Dib O, Del Vecchio R. Tratamiento de la artropatía crónica hemofílica mediante inyecciones. *Rev Esp Cir Osteoart*. 1996;32(187):10-13.
22. Stein A, Yassouridis A, Szopko C, Helmke K, Stein C. Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. *Pain*. Dec 1999;83(3):525-532.
23. Odio CM, Ramirez T, Arias G, et al. Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J*. ct 2003;22(10):883-888.
24. 2003;22(10):883-888.
25. Jafari HS, Saez-Llorens X, Paris M, et al. Dexamethasone attenuation of cytokine-mediated articular cartilage degradation in experimental lapine Haemophilus arthritis. *J Infect Dis*. Nov 1993;168(5):1186-1193.
26. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Lafeber FP, Bijlsma JW. The immune suppressive effect of dexamethasone in rheumatoid arthritis is accompanied by upregulation of interleukin 10 and by differential changes in interferon gamma and interleukin 4 production. *Ann Rheum Dis*. Jan 1999;58(1):49-54.
27. Tankhiwale A, Vullo T, Markisz JA, Cahill PT. MRI evaluation of dexamethasone acetate therapy for osteoarthritis in the hand. *Magn Reson Imaging*. 1995;13(6):911-914.
28. Tallia AF, Cardone DA. Diagnostic and therapeutic injection of the shoulder region. *Am Fam Physician*. Mar 2003;67(6):1271-1278.
29. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in
30. Young children. *J Pediatr*. Mar 2000;136(3):298-303.

Duo-Decadron®

Dexametasona Acetato / Dexametasona Fosfato

Jeringa Prellenada

31. Ostergaard MS, Ostrem A, Soderstrom M. Hay fever and a single intramuscular injection of corticosteroid: a systematic review. *Prim Care Respir J*. Jun 2005;14(3):124-130.
32. Rappaport JM, Bhatt SM, Burkard RF, Merchant SN, Nadol JB. Prevention of hearing loss in experimental pneumococcal meningitis by administration of dexamethasone and ketorolac. *J Infect Dis*. Jan 1999;179(1):264-268.
33. Bhatt SM, Cabellos C, Nadol JB, et al. The impact of dexamethasone on hearing loss in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. Feb 1995;14(2):93-96.
34. Havens PL, Wendelberger KJ, Hoffman GM, Lee MB, Chusid MJ. Corticosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of clinical trials. *Am J Dis Child*. Sep 1989;143(9):1051-1055.
35. Wu WS, Wang FS, Yang KD, Huang CC, Kuo YR. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation. *J Invest Dermatol*. Jun 2006;126(6):1264-1271.
36. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med*. Dec 1993;329(24):1790-1796.
37. GK M. Corticosteroids general statement. In: Bethesda M, ed. *AHFS Drug Information 2002*: American Society of Health-System Pharmacists; 2002:2908-2920.
38. R R. *Clinical Laboratory Medicine: Clinical Applications of Laboratory Data*. 6 ed. St Louis: Mosby; 1995. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2008;93(5):1526-1540.
39. Moser M. Diuretics and cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. Dec 1992;13 Suppl G:72-80.
40. Iglesias P, Gonzalez J, Diez JJ. Acute and persistent iatrogenic Cushing's syndrome after a single dose of triamcinolone acetonide. *J Endocrinol Invest*. Dec 2005;28(11):1019-1023.
41. Rabhan NB. Pituitary-adrenal suppression and Cushing's syndrome after intermittent dexamethasone therapy. *Ann Intern Med*. Dec 1968;69(6):1141-1148.
42. JC G. Manejo de los corticoides en la práctica medica. *Rev Med Univ Navarra*. 2009;53(1):9- 18.
43. Dutau G, Rochiccioli P. [Corticotropic testing during long-term beclomethasone dipropionate treatment in asthmatic children]. *PoumonCoeur*. 1978;34(4):247-253.
44. Richards D, Reynolds J, Aronson J, Cole J. *Oxford Handbook of Practical Drug Therapy*. 2 ed: Oxford University Press; 2011.
45. Oshitani N, Kamata N, Ooiso R, et al. Outpatient treatment of moderately



- severe active ulcerative colitis with pulsed steroid therapy and conventional steroid therapy. *Dig Dis Sci.* May 2003;48(5):1002-1005.
46. Schmitz T, Goffinet F, Barrande G, Cabrol D. Maternal hypercorticism from serial courses of betamethasone. *Obstet Gynecol.* Nov 1999;94(5 Pt 2):849.
47. Goldstein MF, Fallon JJ, Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest.* Dec 1999;116(6):1733-1749.
48. Heiner JP, Joyce MJ, Carter JR, Makley JT. Atraumatic posterior pelvic ring fractures simulating metastatic disease in patients with metabolic bone disease. *Orthopedics.* Mar 1994;17(3):285- 289.
49. Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepenas MP, et al. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner.* Jul 1994;26(1):9-17.
50. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J.* Dec 1994;70(830):863-870.
51. Bagdade JD, Porte D, Bierman EL. Steroid-induced lipemia. A complication of high-dosage corticosteroid therapy. *Arch Intern Med.* Jan 1970;125(1):129-134.
52. Ettinger WH, Hazzard WR. Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 1988;67(3):425- 428.
53. Baty V, Blain H, Saadi L, Jeandel C, Canton P. Fatal myocardial infarction in an elderly woman with severe ulcerative colitis: what is the role of steroids? *Am J Gastroenterol.* Oct 1998;93(10):2000-2001.
54. Short KR, Nygren J, Bigelow ML, Nair KS. Effect of short-term prednisone use on blood flow, muscle protein metabolism, and function. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 2004;89(12):6198-6207.
55. Wendt H. [Clinico-pharmacological studies on the acne-inducing action of fluocortin butylester (author's transl)]. *Arzneimittelforschung.* 1977;27(11a):2245-2246.
56. Chau SY, Mok CC. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology.* Jul 2003;61(1):104-107.
57. Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol.* May 2004;92(5):500-505.
58. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1986 Sep-Oct 1986;31(2):102-110.
59. Kaye LD, Kalenak JW, Price RL, Cunningham R. Ocular implications of

- long-term prednisone therapy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1993 May-Jun 1993;30(3):142- 144.
60. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet*. Oct 1997;350(9083):979-982.
61. Van Dalen JT, Sherman MD. Corticosteroid-induced exophthalmos. *Doc Ophthalmol*. Aug 1989;72(3-4):273-277.
62. Balli F, Benatti C. [Prolonged corticosteroid therapy and phosphocalcic metabolism. II. Changes of phosphocalcic metabolism in nephritic subjects subjected to prolonged corticoid therapy]. *Minerva Pediatr*. Nov 1968;20(45):2315-2325.
63. Charpin J, Arnaud A, Boutin C, Aubert J, Muriasco A, Gotte G. Long-term corticosteroid therapy and its effect on the kidney. *Acta Allergol*. Mar 1969;24(1):49-56.
64. Nocturia during steroid therapy. *Br Med J*. Oct 1970;4(5729):193-194.
65. Bello CE, Garrett SD. Therapeutic issues in oral glucocorticoid use. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1999 May-Jun 1999;3(3):333-341; quiz 342-334.
66. Bethesda M. *Corticosteroids general statement*. American Society of Health-System Pharmacists; 2004.
67. Nixon DW, Shlaer SM. Fulminant lung metastases from cancer of the breast. *Med Pediatr Oncol*. 1981;9(4):381-385.
68. Klygis LM. Dexamethasone-induced perineal irritation in head injury. *Am J Emerg Med*. May 1992;10(3):268.

Duo-Decadron® Reg. San. N° INVIMA 2006 M-0006134
Caja por 1 Jeringa Prellenada de 1 mL.
Caja por 1 ampolla de 1 mL.

Duo-Decadron® Reg. San. N° INVIMA 2009 M-010674
Caja por 1 Jeringa Prellenada de 2 mL.
Caja por 1 ampolla de 2 mL.

TECNOQUÍMICAS S.A.

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico:

Teléfono: 01 8000523339

eMail: divisionmedica@tecnoquimicas.com

Calle 23 No. 7 - 39

Cali, Colombia

www.tecnoquimicas.com

Tecnoquímicas, Totalmente Confiable



Tecnoquímicas

Para mayor información visite nuestro portal www.tecnoquimicasfarma.com