

## ■ REPORTE DE CASO

### **Insuficiencia suprarrenal secundaria a uso crónico de corticoides tópicos por vía nasal**

### **Adrenal insufficiency secondary to chronic use of topical nasal corticosteroids**

**Nelson Rodrigo González González<sup>1</sup>, Ingrid Celeste Centurión Medina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Hospital Nacional. Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

#### **RESUMEN**

El síndrome de Cushing iatrogénico es común por el uso de corticoides por vía oral, tópica o inhalada, pero es extremadamente raro por la vía intranasal. El riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal secundaria al uso tópico de corticoides es raro, pero siempre está presente. Presentamos el caso de una paciente con síntomas de Cushing y laboratorio compatible con insuficiencia suprarrenal secundaria al uso de corticoides por vía intranasal.

**Palabras claves:** síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal, corticoesteroides

#### **ABSTRACT**

Iatrogenic Cushing syndrome is commonly caused by the use of corticosteroids orally, topically, or inhaled, but by intranasal use is extremely rare. The risk of developing adrenal insufficiency secondary to topical corticosteroid use is rare, but always present. We present the case of a patient with Cushing's symptoms and a laboratory compatible with adrenal insufficiency secondary to the intranasal use of corticosteroids.

**Keywords:** Cushing Syndrome, adrenal insufficiency, adrenal cortex hormones

## **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Cushing se clasifica en primario o secundario de acuerdo a la causa, siendo el secundario a causas iatrogénicas el más común <sup>(1)</sup>. Está asociado a un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares, metabólicas, respiratorias y psiquiátricas, así como a osteoporosis e infecciones que conllevan un alto grado de morbilidad y mortalidad.

---

#### **Autor correspondiente:**

*Dr. Nelson Rodrigo González González*

*Correo electrónico: primo07@gmail.com*

*ORCID 0000-0002-6590-9667*

**Artículo recibido:** 1 mayo 2020

**Artículo aceptado:** 21 mayo 2020

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

La incidencia del síndrome de Cushing secundario al uso de corticoides tópicos es desconocido y poco reportado <sup>(1)</sup>. La causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal secundaria es la debida al uso de corticoides <sup>(2)</sup>. Aunque los datos son contradictorios acerca de su mortalidad según las distintas series, las alteraciones en la calidad de vida, ya sea en los componentes físicos y/o mentales, han sido demostradas en varios estudios ya sea en insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria <sup>(2)</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 21 años, estudiante, consulta con cirujano vascular por várices en miembros inferiores, axilas y mamas de un año de evolución y aumento de peso de 16 k aproximadamente. Niega uso de corticoides de forma sistémica o tópica. Al examen físico tiene presión arterial 100/60 mm Hg, peso 86 k, talla 1,70 m e IMC 29 kg/m<sup>2</sup>. Presente cara de luna llena, giba dorsal, obesidad centrípeta y estrías violáceas en tronco, abdomen y miembros inferiores (gráficos 1 y 2).



Gráfico 1. Facies de luna llena



Gráfico 2. Estrías violáceas en piernas

Laboratorios: glicemia en ayunas 100 mg/dL, Na 141 mEq/L. La ecografía abdominal informa esteatosis hepática leve. Fue evaluada por Dermatología donde, ante la alta sospecha de un síndrome de Cushing, solicitan análisis: cortisol AM <0,054 ug/dL y ACTH <1pg/dL. Evaluada luego por Endocrinología, se solicita cortisol en orina 24 hs <0,054 ug/dL. Reinterrogando a la paciente, refiere uso de gotas nasales desde hace 2 años de manera regular (*DEXALERGIN*<sup>®</sup>) 2 a 3 gotas en cada fosa nasal cada 4-8 horas, que equivaldrían a 0,09 mg/día de cortisol. Se indica suspensión de esas gotas nasales e inicio de tratamiento sustitutivo con hidrocortisona 20 mg/día en 3 tomas, con descenso progresivo hasta suspenderla, observándose mejoría de los síntomas de Cushing (gráficos 3 y 4). Queda con peso final 70 k, IMC 24 k/m<sup>2</sup>, presión arterial 100/60 mm Hg, glicemia en ayunas 82 mg/dL y Na 142 mEq/L.

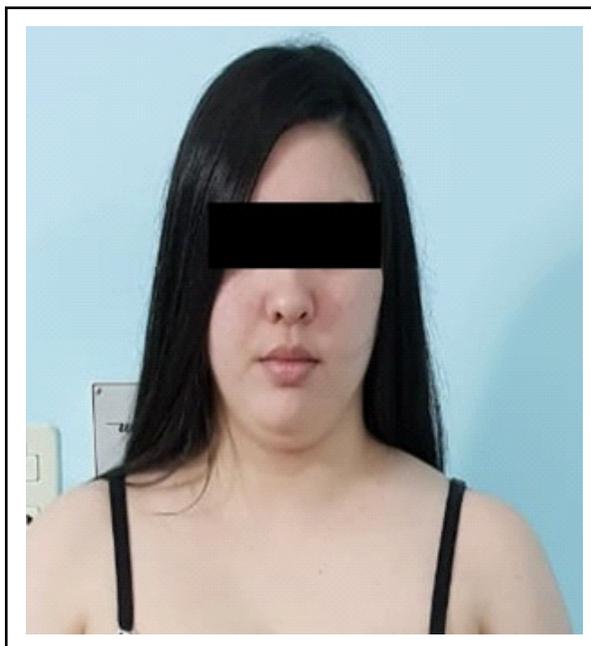


Gráfico 3. Mejoría de la facies en luna llena



Gráfico 4. Mejoría de estrías violáceas

## DISCUSIÓN

La prevalencia del síndrome de Cushing varía según las series de 40:1.000.000<sup>(1)</sup> según trabajos americanos a 150-280:1.000.000 según series europeas<sup>(3)</sup>. Más de 10 millones de estadounidenses reciben dosis farmacológicas de corticoides cada año, lo que hace del Cushing iatrogénico la causa más común del síndrome<sup>(1)</sup>.

Los corticoides tópicos se clasifican en baja, media, alta o muy alta según su potencia. Aunque los de baja potencia son comúnmente bien tolerados, los de alta potencia son absorbidos por la piel y mucosas causando el síndrome de Cushing iatrogénico debido a la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, en especial si son usados en áreas extensas o por períodos prolongados<sup>(1)</sup>.

El uso de gotas intranasales trae riesgos poco conocidos como inmunosupresión, cambios metabólicos, síndrome de Cushing iatrogénico e insuficiencia suprarrenal<sup>(3)</sup>. Aunque estos efectos adversos son raros y fueron pocos descritos en la literatura, pueden traer serias consecuencias.

El exceso de corticoides exógenos produce una constelación de síntomas conocidos como síndrome de Cushing que incluye, pero no se limita, a la hipertensión arterial, hirsutismo, cara de luna llena, obesidad centrípeta, estrías violáceas, fragilidad capilar, hiperglicemia, osteoporosis, debilidad muscular e infecciones oportunistas por la inmunosupresión. La presentación del síndrome depende de la dosis de corticoides administrada y la duración del tratamiento<sup>(3)</sup>. En el caso de las gotas nasales es importante la cantidad de gotas administradas cada día y la cantidad total absorbida por la mucosa nasal bastante irrigada por vasos sanguíneos<sup>(4)</sup>. Cualquier exposición a corticoides superior a 4 semanas acarrea el riesgo de atrofia de la corteza adrenal, con la consiguiente supresión de la secreción de la ACTH y la retroalimentación negativa del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Algunos estudios reportan que la beclometasona y la flunisolida, en contraste con la dexametasona, no producirían síndrome de Cushing por su inactivación hepática tras su absorción gástrica. Sin embargo, esto ha sido desacreditado por estudios que demuestran que el síndrome de Cushing y la insuficiencia suprarrenal pueden desarrollarse tanto en niños como en adultos con el uso de gotas de beclometasona. Nuevos compuestos esteroideos, como el propinato y el fluorato de fluticasona y el fluorato de mometasona tienen una tasa de absorción sistémica <0,1% cuando son administrados intranasalmente. Además, tienen un rápido y extenso metabolismo de primer paso de la porción que es ingerida, por lo que no causarían alteraciones en el eje hipofisario-adrenal<sup>(4)</sup>.

La prevalencia de la insuficiencia suprarrenal secundaria está estimada entre 150-280/millones. La causa más común es la secundaria al uso de corticoides. Los datos sobre la mortalidad relacionada a la insuficiencia suprarrenal son contradictorios: algunos estudios de Suecia sugieren un aumento de dos veces más en relación a la población general, pero esto no está reportado en todos los estudios<sup>(2)</sup>. Sin embargo, la mortalidad elevada ha sido reportada constantemente en pacientes jóvenes, asociada a infección y/o insuficiencia suprarrenal aguda. La crisis adrenal ocurre en insuficiencia suprarrenal tanto primaria como secundaria. Su incidencia está estimada en Europa entre 6-8/100 pacientes al año. La morbilidad a largo plazo no está bien establecida, el elevado riesgo cardiovascular o la desmineralización ósea, que no son consistentemente reportados, pueden también ser causados por una terapia de reemplazo suprafisiológica<sup>(5)</sup>. Sin embargo, las alteraciones en la calidad de vida, tanto en la salud mental como física, se han demostrado en varios estudios tanto en insuficiencia suprarrenal primaria como secundaria<sup>(2)</sup>.

La insuficiencia suprarrenal tiene una elevada tasa de mortalidad que no está bien establecida, pero se debería a la exposición excesiva a los corticoides o a regímenes de reemplazo desacoplados al perfil fisiológico normal. La secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano imposible de reproducir

usando reemplazo oral <sup>(5)</sup>. Los glucocorticoides son secretados en un ritmo circadiano pulsátil, con el pico más alto en la mañana, con niveles más bajos por la tarde, llegando a una meseta alrededor de la medianoche. Por su vida media corta, la hidrocortisona es recomendada utilizar en múltiples dosis para reproducir las condiciones fisiológicas: la primera y mayor dosis se debe administrar al despertarse, la segunda dosis después del almuerzo y en caso de utilizar un régimen de tres dosis, la última y menor dosis debe administrarse 4 a 6 horas antes de dormir <sup>(6)</sup>.

El propósito de este reporte es alertar a la comunidad médica sobre el uso indiscriminado o inapropiado de gotas nasales conteniendo fármacos con efectos sistémicos, sobre todo en nuestro medio donde la automedicación es un fenómeno común <sup>(7,8)</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

El Cushing iatrogénico es la principal causa del síndrome del mismo nombre y debe considerarse siempre en pacientes que presentan los signos y síntomas de la enfermedad. Una detallada historia clínica que incluya todos los medicamentos que consume el paciente más un examen físico detallado con un alto índice de sospecha son necesarios para el diagnóstico de la entidad.

Los dosajes de ACTH y cortisol AM son usados para identificar de entrada la excesiva secreción de cortisol, pero el dosaje de cortisol en orina de 24 horas o el cortisol salival son las pruebas con mayor sensibilidad para este diagnóstico. Para certificar la insuficiencia suprarrenal es necesario una alta sospecha clínica y dosajes de cortisol bajos, que se complementan con el dosaje de ACTH para determinar la causa, aunque en los casos de Cushing iatrogénico no es necesario.

### **Conflictos de interés**

Los autores no declaran conflictos de interés comercial

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Estrada-Chávez G, Estrada R, Engelman D, Molina J, Chávez-López G. Cushing syndrome due to inappropriate corticosteroid topical treatment of undiagnosed scabies. *Trop Med Infect Dis.* 2018; 3(3): 82.
2. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol (Paris).* 2017 Dec; 78(6):490-4.
3. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: A multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life.* 2016;9(1):12-8.
4. Joshi RR, Maresh A. Iatrogenic Cushing's syndrome and adrenal insufficiency in infants on intranasal dexamethasone drops for nasal obstruction - Case series and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Feb; 105:123-6.
5. Choudhury S, Lightman S, Meeran K. Improving glucocorticoid replacement profiles in adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(3):367-71.
6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb; 101(2):364-89.
7. Benítez Arce SC, Aveiro A. Complicaciones del uso prolongado de corticoides: Cushing iatrogénico. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2018; 5 (2):30-37.
8. Real Aparicio NE, Stilver Barrios D, Carvallo F, Silva E, Acosta L. Características clínicas de la automedicación en adultos de tres Unidades de Salud Familiar de Paraguay en 2019. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2020; 7 (1):77-85.