

¿Son los corticoides inhalados una posible causa de síndrome de Cushing?

Ana Prieto-Álvarez¹, José Manuel Machín-Lázaro^{2,5}, Raúl Piedra-Castro³, María Blanco-Crespo⁴

¹Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Cervantes, Guadalajara, España

²Servicio Medicina Interna (UCAPI), Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

³Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Azuqueca de Henares, Guadalajara, España

⁴Servicio Farmacia, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

⁵Profesor asociado en CC. de la Salud, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido: 01/07/2024

Aceptado: 26/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Prieto-Álvarez A, Machín-Lázaro JM, Piedra-Castro R, Blanco-Crespo M. ¿Son los corticoides inhalados una posible causa de síndrome de Cushing? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 123-126. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a6>.

Cite this as: Prieto-Álvarez A, Machín-Lázaro JM, Piedra-Castro R, Blanco-Crespo M. Are inhaled corticosteroids a possible cause of Cushing's syndrome? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 123-126. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a6>.

Autora para correspondencia: Ana Prieto-Álvarez. alvarez.prieto.a@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome de Cushing
- ▷ Glucocorticoides
- ▷ Fluticasona

Resumen

El síndrome de Cushing (SC) es una entidad cuya causa más frecuente es el consumo prolongado de glucocorticoides, ya sea por vía oral, tópica o inhalada. Los pacientes presentan síntomas muy característicos. Es esencial identificarlos precozmente para disminuir la morbimortalidad que causa esta enfermedad. Se presenta el caso de una paciente joven asmática que, tras 8 años utilizando propionato de fluticasona (PF) inhalado, debutó con un SC exógeno.

Keywords

- ▷ Cushing's syndrome
- ▷ Glucocorticoids
- ▷ Fluticasone

Abstract

Cushing's syndrome (CS) is an entity whose most frequent cause is the prolonged consumption of glucocorticoids, either orally, topically or inhaled. Patients present very characteristic symptoms. Early identification is essential to reduce the morbimortality caused by this disease. We present the case of a young asthmatic patient who, after 8 years using inhaled fluticasone propionate (FP), debuted with exogenous CS.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Cushing se relaciona con la administración prolongada de glucocorticoides orales, pero es importante sospecharlo en pacientes que emplean glucocorticoides inhalados (GCI).
- ▷ El propionato de fluticasona es un GCI que a altas dosis y por tiempo prolongado puede provocar mayor absorción sistémica.

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) es una enfermedad desencadenada por exposición prolongada a glucocorticoides exógenos o endógenos que se diagnostica entre los 20 y 50 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Afecta a la calidad de vida e implica un aumento en la morbimortalidad, especialmente cardiovascular. La incidencia del SC de causa exógena no es bien conocida porque no siempre es comunicada¹.

Los pacientes manifiestan un fenotipo clínico característico consistente en obesidad central, estrías rojo-vinosas, acné e hirsutismo, acompañado de elevación de glucemia plasmática, dislipemia e hipertensión arterial (HTA), así como amenorrea, infecciones, cataratas y osteoporosis, entre otras².

La etiología principal es el uso de esteroides exógenos. Los glucocorticoides son medicamentos empleados para diversas enfermedades y poseen diferentes vías de aplicación: sistémica (oral o parenteral), tópica o inhalada. Su utilización diaria puede provocar múltiples efectos secundarios³. Se presenta un caso de SC exógeno en una paciente joven por utilización prolongada de GCI por asma.

Caso clínico

Antecedentes

Mujer de 18 años. Fumadora de 15 cigarrillos al día desde los 11 años. Como antecedentes personales destacaba un asma extrínseca moderado que no había precisado esteroides sistémicos para su control.

Su medicación habitual era: salmeterol/propionato de fluticasona 25 mcg/125 mcg, 1 inhalación cada 12 horas desde los 10 años, con aumento de la dosis a 50 mcg/500 mcg, 1 inhalación cada 12 horas desde los últimos 4 años. Montelukast 10 mg, 1 comprimido cada 24 horas. Dienogest/etinilestradiol 2/0,03 mg, 1 comprimido cada 24 horas.

Enfermedad actual

Fue remitida a consulta de Medicina Interna porque su médico de Atención Primaria detectó HTA no conocida y fenotipo cushingoide con aparición de estrías e hirsutismo. Refería aumento de peso de 20 kg y astenia. Presentaba dificultad para caminar por mialgias, debilidad proximal de miembros inferiores y edemas.

Exploración física

La paciente presentaba buen estado general. TA: 145/85 mmHg. FC: 98 lpm. Sat O₂: 96%. Peso: 81,8 kg.

Llamaba la atención los estigmas de SC con obesidad abdominal, cara de luna llena, giba y estrías rojo-vinosas en abdomen y brazos. Edemas sin fóvea en miembros inferiores y vello de nueva aparición (figuras 1 y 2).

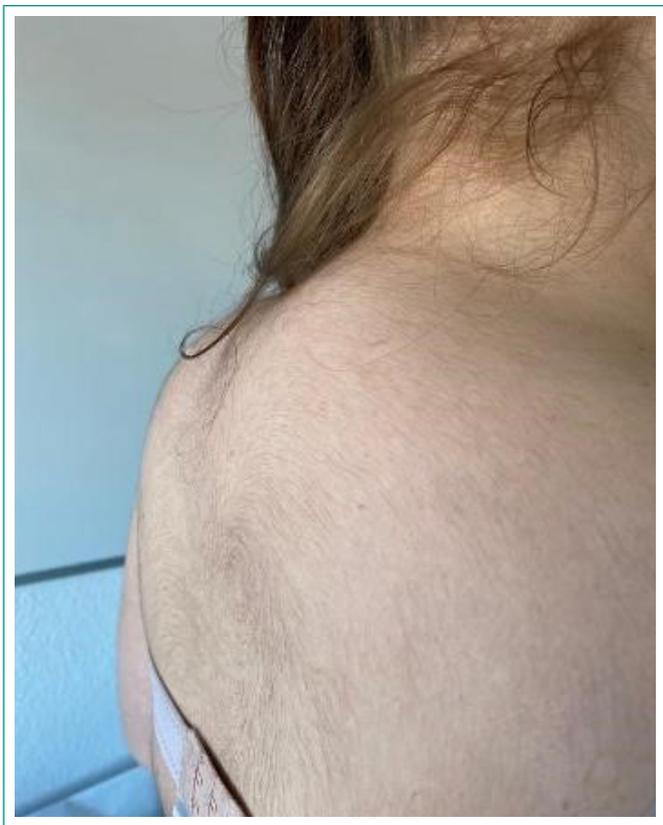


Figura 1. Hirsutismo y joroba de Búfalo.



Figura 2. Obesidad central y estrías rojo-vinosas en abdomen.

Pruebas complementarias

Las primeras analíticas demostraron unos valores disminuidos de cortisol en plasma y orina y de corticotropina (ACTH) plasmática. Los valores de HbA1c y colesterol estaban elevados. Las cifras de TSH, aldosterona y actividad de renina fueron normales. Las hormonas sexuales no fueron valorables por toma de anovulatorios. Los parámetros alterados se fueron normalizando al retirar el GCI (tabla 1).

Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) craneal y abdomino-pélvico, sin alteraciones visibles. Fue valorada por Ginecología, que descartaron síndrome de ovario poliquístico.

Con los hallazgos clínicos y analíticos y la ausencia de patología en los TACs, se orientó el caso a un SC exógeno.

Evolución

Los estigmas que presentaba la paciente son típicos de un SC. Se esperaba encontrar unos niveles de cortisol en orina elevados; el hecho de que en este caso la concentración de cortisol en plasma y en orina, así como la ACTH plasmática estuvieran reducidos, a pesar del aspecto de la paciente, obligaba a pensar en una fuente externa de glucocorticoides.

Se interrogó específicamente por la toma o aplicación de productos que pudiesen contener esteroides, sin encontrar otra fuente que no fueran los GCI.

| | HbA1c % | Colesterol total LDL HDL (mg/dL) | Cortisol plasma (µg/dL) | Cortisol orina (mcg/24 h) | ACTH (pg/mL) | Dosis hidrocortisona (mg) |
|--------------|---------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------|---|
| Valor normal | 4-6 | <200 50-100 45-65 | 4,8 – 19,5 | 11,5 - 102 | 7,2 – 63,3 | |
| 12/04/2023 | 6,5 | 258 146 82 | | 3,8 | | |
| 02/06/2023 | 6,3 | 261 147 82 | 0,2 | 2,7 | 1,5 | Inicia 20 -0- 10 |
| 20/02/2024 | 5,1 | 138 81 46 | 11,9 | 11,9 | 23,2 | Sin hidrocortisona últimas 2 semanas |

Tabla 1. Resumen evolutivo de los principales valores analíticos.

Dado que la paciente llevaba 8 años tomando broncodilatadores con propionato de fluticasona (PF), se decidió en la primera visita sustituir el PF por formoterol/beclometasona 6 mcg/100 mcg inhalado.

A las 3 semanas, tras el cambio de medicación, la paciente presentó astenia, ortostatismo, cifras de TA sistólica bajas e hipoxemia, por lo que, ante la sospecha de un cuadro de insuficiencia suprarrenal (IS) por la retirada de PF, se inició hidrocortisona oral con pauta descendente, logrando mejoría clínica evidente.

En la última revisión en consulta, tras 2 semanas sin hidrocortisona, la paciente se encontraba asintomática, con evidente mejoría de los signos de SC (figuras 3 y 4) y con valores analíticos normales (tabla 1).



Figura 3. Última visita a consulta.

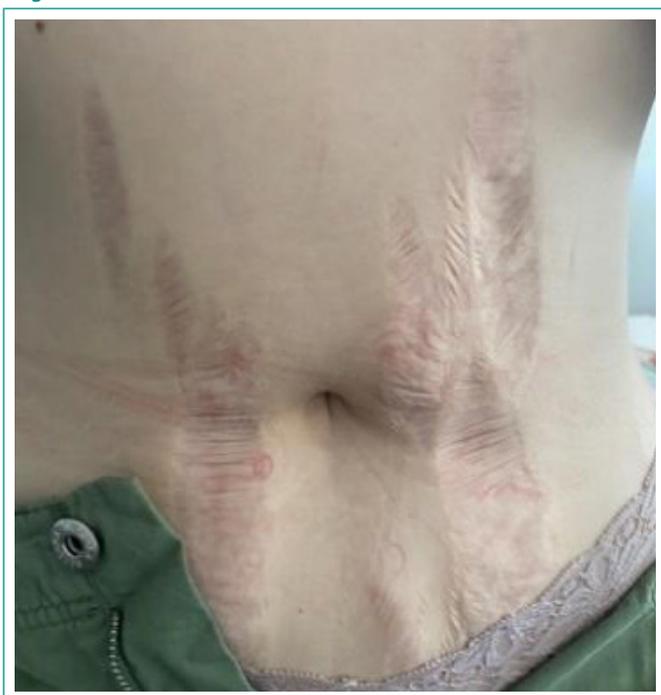


Figura 4. Última visita a consulta.

Diagnóstico

Síndrome de Cushing exógeno relacionado con la toma prolongada de propionato de fluticasona.

Discusión

El SC es una enfermedad cuya incidencia anual mundial es de 0,2 a 5 millones de personas. La principal causa del SC es la iatrogenia, debido a la administración de dosis de corticoides ya sean orales, tópicos o inhalados¹.

La toma de glucocorticoides provoca un efecto de retroalimentación negativa sobre los receptores en la hipófisis y el hipotálamo, inhibiendo la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de la ACTH, reduciendo así la secreción de cortisol por parte de la corteza suprarrenal². De esta manera, las concentraciones plasmáticas de ACTH, cortisol sérico y cortisol urinario pueden estar bajas, como es el caso de nuestra paciente^{3,4}.

Habitualmente, la función del eje se recupera tras la retirada de corticoides exógenos, pero hasta en un 15% de los casos puede haber una IS secundaria como secuela^{5,6}.

La supresión prolongada de ACTH provoca una atrofia de la corteza suprarrenal, manifestándose clínicamente si se suspende repentinamente la terapia corticoidea exógena, o si existe un factor estresante como una infección, cirugía o traumatismo⁷.

Los GCI pueden provocar efectos adversos sistémicos a altas y a bajas dosis, aunque estos son menores que los producidos por los glucocorticoides orales. Existen estudios que demuestran que el PF a dosis mayores de 0,8 mg/día provoca mayor bioactividad sistémica en comparación con otros GCI; esto es debido a presentar una mayor lipofilia, lo que favorece una retención tisular sistémica más prolongada en el tiempo, tener una vida media de 14,4 horas y una unión a los receptores más duradera.

En cambio, la beclometasona tiene una afinidad menor por los receptores y una semivida de 0,5 a 2,7 horas, lo que reduce la posibilidad de efectos sistémicos⁷.

En nuestra paciente sorprende la agresividad del SC debido a la elevada dosis recibida desde temprana edad. La sustitución de PF por beclometasona condujo a una situación clínica compatible con una insuficiencia suprarrenal que precisó de hidrocortisona para su manejo, pudiendo así regular el descenso de esteroides basados únicamente en la clínica, pues en el caso del SC exógeno el seguimiento bioquímico carece de utilidad⁸.

Conclusiones

Dentro de nuestra práctica clínica es importante destacar que los GCI administrados por tiempo prolongado y a elevada dosis puede dar lugar a enfermedades como el SC.

Emplear la dosis adecuada de GCI es fundamental para evitar una absorción sistémica mayor de la requerida. Por ello, es imprescindible reevaluar a los pacientes que usan de manera habitual este tipo de medicamentos y así detectar precozmente la sintomatología característica del SC.

En caso de que el paciente necesite GCI y se haya detectado SC, habría que evaluar la indicación, la idoneidad de la dosis y emplear los GCI con menos absorción sistémica, además de estar alerta ante una posible insuficiencia suprarrenal en caso de suspensión del corticoide o de un evento médico o quirúrgico sobrevenido.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Cai Y, Ren L, Tan S, Liu X, Li C, Gang X, *et al.* Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: A review. *Biomed Pharmacother* 2022; 153: 113301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113301> (último acceso oct. 2024).
2. Quddusi S, Browne P, Toivola B, Hirsch IB. Cushing syndrome due to surreptitious glucocorticoid administration. *Arch Intern Med* 1998; 158(3): 294-296. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.158.3.294> (último acceso oct. 2024).
3. Lethielleux G, Bertherat J. Síndrome de Cushing. *EMC - Tratado Med* 2020; 24(4): 1-9. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44310-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44310-7) (último acceso oct. 2024).
4. Matos AC, Srirangalingam U, Barry T, Grossman AB. Cushing's syndrome with low levels of serum cortisol: the role of inhaled steroids. *Clin Med (Lond)*. 2011; 11(4): 404-405. doi: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.11-4-404> (último acceso oct. 2024).
5. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10): 2201-2218. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18102201> (último acceso oct. 2024).
6. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46(1): 133-41. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001> (último acceso oct. 2024).
7. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. 1999. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews*. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67970/> (último acceso oct. 2024).
8. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/> (último acceso oct. 2024).