

## ARTÍCULO ORIGINAL / ARTICLE ORIGINAL

### Frecuencia y caracterización del Síndrome de Cushing medicamentoso en pacientes internados en un centro de referencia nacional desde 2015 hasta 2023

Frequency and characterization of medicinal Cushing's Syndrome in patients admitted to a national reference center from 2015 to 2023

Héctor David Paiva M<sup>c</sup>Green<sup>1</sup>, Américo Ayala Saucedo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Encarnación, Paraguay.

<sup>2</sup> Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Nacional de Itauguá, Departamento de Medicina Interna, Itauguá, Paraguay.

Autor correspondiente: Héctor David Paiva M<sup>c</sup>Green, davidpaiva2009@hotmail.com, 098317820.

**Cómo citar este artículo:** Paiva M<sup>c</sup>Green HD, Ayala Saucedo A. Frecuencia y caracterización del Síndrome de Cushing medicamentoso en pacientes internados en un centro de referencia nacional desde 2015 hasta 2023. Rev. salud pública Parag. 2024; 14 (3): 17-20.

**Editor responsable:** José Miguel Palacios González, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay.

**Recibido:** 05/06/2024. **Aceptado:** 17/07/2024.

#### RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Cushing medicamentoso representa la causa más frecuente de hipercortisolismo, constituyendo un problema de salud pública por sus múltiples complicaciones sistémicas y su impacto en la calidad de vida de los pacientes. El objetivo del estudio fue determinar las características clínico-epidemiológicas y complicaciones del Síndrome de Cushing medicamentoso en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional durante el período 2015-2023. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. Se analizaron expedientes clínicos de pacientes adultos con diagnóstico de Síndrome de Cushing medicamentoso. Se evaluaron variables demográficas, clínicas, terapéuticas y complicaciones mediante estadística descriptiva. **Resultados:** Se incluyeron 101 pacientes (66,3% mujeres), edad media 58,55±12,5 años. El 95,1% recibió corticoides por prescripción médica, principalmente para manejo de enfermedades reumatológicas autoinmunes (52,4% LES, 32,8% AR). La prednisona fue el corticoide más utilizado (83,9%). El 94,06% mantuvo tratamiento por más de 3 meses. Las complicaciones más frecuentes fueron metabólicas (84,2%), dermatológicas (76,2%) y osteomusculares (51,5%). **Conclusión:** El Síndrome de Cushing medicamentoso o exógeno es temporal y llega a ceder con la suspensión de la terapia. El sexo femenino fue el predominante, la edad media fue superior a 50 años. La mayoría de los pacientes tenía indicación médica de corticoterapia y lo ha utilizado por más de tres meses. El corticoide más utilizado fue la prednisona. Las complicaciones más frecuentes fueron las metabólicas.

**Palabras clave:** síndrome de Cushing, corticoesteroides, automedicación.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Drug-induced Cushing's Syndrome represents the most frequent cause of hypercortisolism, constituting a public health problem due to its multiple systemic complications and its impact on patients' quality of life. The aim of the study was to determine the clinical-epidemiological characteristics and complications of drug-induced Cushing's syndrome in patients hospitalized at the National Hospital during the period 2015-2023. **Materials and methods:** An Observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study. Clinical records of adult patients with a diagnosis of drug-induced Cushing's syndrome were analyzed. Demographic, clinical, therapeutic and complications variables were evaluated by descriptive statistics. **Results:** 101 patients were included (66.3% women), mean age 58.55±12.5 years. 95.1% received corticosteroids by medical prescription, mainly for management of autoimmune rheumatologic diseases (52.4% SLE, 32.8% RA). Prednisone was the most used corticosteroid (83.9%). Treatment was maintained for more than 3 months in 94.06% of patients. The most frequent complications were metabolic (84.2%), dermatologic (76.2%) and osteomuscular (51.5%). **Conclusion:** Medicated or exogenous Cushing's syndrome is temporary and eventually subsides with the suspension of therapy. Female sex was predominant, mean age was over 50 years. Most of the patients had medical indication for corticotherapy and had used it for more than three months. The most frequently used corticosteroid was prednisone. The most frequent complications were metabolic.

**Keywords:** Cushing's syndrome, corticosteroids, self-medication.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cushing representa una endocrinopatía caracterizada por hipercortisolismo, siendo su etiología más frecuente el uso terapéutico de glucocorticoides, condición conocida como Síndrome de Cushing iatrogénico o medicamentoso (1,2). Esta entidad constituye un problema de salud pública significativo debido a su elevada morbimortalidad y afectación multisistémica (3,4).

La prevalencia e incidencia exactas permanecen indeterminadas, principalmente debido al subdiagnóstico y la variabilidad en su presentación clínica (5,6). Las manifestaciones incluyen redistribución característica de la grasa corporal, alteraciones cutáneas, metabólicas, cardiovasculares, musculoesqueléticas y neuropsiquiátricas, que impactan significativamente en la calidad de vida de los pacientes, especialmente cuando el diagnóstico y manejo son tardíos (7,8,9).

El uso inadecuado de glucocorticoides ya sea por automedicación o prescripción inapropiada, constituye el principal factor de riesgo modificable (10,11). La identificación temprana de complicaciones y el manejo adecuado de la corticoterapia resultan fundamentales para reducir la morbimortalidad asociada (12,13). Las guías actuales enfatizan la importancia de la monitorización estrecha y la implementación de estrategias preventivas en poblaciones susceptibles, incluyendo el control clínico frecuente y la optimización de dosis terapéuticas (3,13).

En este contexto, el presente estudio busca caracterizar el perfil clínico-epidemiológico del Síndrome de Cushing medicamentoso en pacientes hospitalizados, con énfasis en la identificación de factores de riesgo modificables y complicaciones prevalentes. La comprensión de los patrones de presentación y complicaciones en la población paraguaya permitirá desarrollar protocolos de seguimiento más efectivos y adaptar las intervenciones al contexto sanitario local.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico de Síndrome de Cushing medicamentoso hospitalizados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itauguá entre enero 2015 y diciembre 2023.

Como criterio de inclusión se tuvo en cuenta pacientes con edad  $\geq 18$  años; con diagnóstico confirmado de Síndrome de Cushing medicamentoso y hospitalizados durante el período de estudio. Se excluyó a pacientes con diagnóstico de Síndrome de Cushing endógena y con expedientes clínicos incompletos. Se revisaron expedientes clínicos y los datos obtenidos responden variables demográficas, características clínicas, patrón de uso de corticoides y complicaciones documentadas.

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Los datos se digitaron en una planilla electrónica Excel® y se procesaron en Epi Info 7™. Se realizó análisis descriptivo calculando medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas, y frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas.

El estudio siguió los principios de la Declaración de Helsinki y las pautas CIOMS para investigación con datos secundarios. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Itapúa. Y los datos se relevaron, previo permiso institucional del nosocomio.

Para garantizar la confidencialidad, se utilizó un sistema de codificación alfanumérica de los expedientes clínicos, eliminando identificadores personales. El acceso a los datos estuvo restringido al equipo investigador manteniendo la confidencialidad. La información se utilizó exclusivamente para los objetivos declarados en el protocolo y los resultados se presentan de forma agregada, imposibilitando la identificación individual.

## RESULTADOS

Se incluyeron 101 pacientes en el estudio durante el período 2015-2023. El 66,3% (n=67) correspondió al sexo femenino y 33,7% (n=34) al sexo masculino. La edad media fue de  $58,5 \pm 12,5$  años, con un rango entre 18 y 96 años.

El 95,1% (n=96) de los pacientes recibió corticoides por indicación médica, principalmente para el manejo de enfermedades reumatológicas: lupus eritematoso sistémico (52,4%), artritis reumatoide (32,8%) y otras patologías reumatológicas (9,2%). La principal indicación fue el control de la inflamación crónica (61,4%, n=62), seguida por el manejo del dolor crónico (38,6%, n=39). El 94,1% (n=95) de los pacientes mantuvo el tratamiento por más de 3 meses. La prednisona fue el corticoide más utilizado (83,95%, n=84) (Tabla 1).

**Tabla 1. Características del uso de corticoides**

| <b>Indicación</b>               | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------|----------|----------|
| Indicación médica               | 96       | 95,1     |
| Automedicación                  | 5        | 4,9      |
| <b>Motivos del uso</b>          | <b>n</b> | <b>%</b> |
| Inflamación                     | 62       | 61,4     |
| Dolor                           | 39       | 38,6     |
| <b>Duración del uso</b>         | <b>n</b> | <b>%</b> |
| Más de 3 meses                  | 95       | 94,1     |
| Menos de 3 meses                | 6        | 5,9      |
| <b>Corticoide más utilizado</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
| Prednisona                      | 84       | 83,9     |
| Otros                           | 17       | 16,1     |

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: *facies cushingoide* (43,6%, n=44); característico de "luna llena"; y obesidad central (41,6%, n=42) (Tabla 2).

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Cushing medicamentoso**

| Signo o síntoma característico | n  | %    |
|--------------------------------|----|------|
| <i>Facies</i> de "luna llena"  | 44 | 43,6 |
| Obesidad central               | 42 | 41,6 |
| Estrías violáceas en abdomen   | 9  | 8,9  |
| Ninguna                        | 6  | 5,9  |

Al analizar el espectro de complicaciones, se evidenció un predominio de manifestaciones metabólicas (84,2%, n=85), seguidas por alteraciones dermatológicas (76,2%, n=77) y compromiso osteomuscular (51,5%, n=52). El grupo de otras complicaciones (12,4%, n=12) comprendió manifestaciones renales, neurológicas y psicológicas, representando la categoría menos frecuente en la serie estudiada (Tabla 3).

**Tabla 3. Complicaciones del Síndrome de Cushing medicamentoso**

| Complicaciones      | n  | %    |
|---------------------|----|------|
| Metabólicas         | 85 | 84,2 |
| Dermatológicas      | 77 | 76,2 |
| Osteomusculares     | 52 | 51,5 |
| Digestivas          | 41 | 40,8 |
| Hidroelectrolíticas | 30 | 29,8 |
| Cardiovasculares    | 18 | 17,9 |
| Otras               | 12 | 12,4 |

## DISCUSIÓN

La presente investigación ha caracterizado el perfil clínico-epidemiológico del Síndrome de Cushing medicamentoso en una muestra hospitalaria de referencia nacional. El predominio del sexo femenino (66,3%) coincide con los hallazgos reportados por Fierro L et al. y Benítez et al. (1,2), fenómeno que podría explicarse por la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en mujeres, principales indicaciones de corticoterapia en la serie estudiada (3,4,5). La edad media superior a 50 años, consistente con lo descrito por Edelman S et al. y Huanca M et al. (5,7), refleja el perfil epidemiológico característico de las enfermedades reumatológicas autoinmunes en centros de referencia.

El patrón de manifestaciones clínicas, con predominio de *facies cushingoide* y obesidad central, difiere de lo descrito por Fierro L et al. (1,5,8), donde la obesidad central constituía la manifestación principal. Esta variación podría atribuirse a diferencias en los criterios diagnósticos aplicados y el tiempo de evolución al momento de la evaluación inicial. La alta frecuencia de complicaciones metabólicas documentada coincide con los hallazgos de Ferro L et al., Edelman S et al. y Benítez A et al. (1,2,7), fenómeno explicable por los efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo lipídico y la homeostasis glucémica (8,9,10).

Las manifestaciones dermatológicas y osteomusculares ocuparon el segundo y tercer lugar en frecuencia, respectivamente, reflejando el impacto sistémico de la exposición prolongada a glucocorticoides (11,12). La progresión bifásica de la pérdida de densidad mineral ósea descrita en la literatura (3,4,13) sugiere la necesidad de implementar protocolos de monitorización específicos para la detección temprana de complicaciones osteomusculares. A diferencia de lo reportado por Benítez et al (2), se encontró una baja frecuencia de automedicación, aspecto que podría atribuirse al nivel de complejidad del centro hospitalario y los criterios de referencia establecidos.

Entre las limitaciones del estudio se reconoce su naturaleza retrospectiva, que podría haber introducido sesgos en la recolección de datos, particularmente en la caracterización temporal de las manifestaciones clínicas. Asimismo, al tratarse de un centro de referencia, los hallazgos podrían no ser completamente extrapolables a centros de menor complejidad.

No obstante, la principal fortaleza del estudio radica en ser una de las series más extensas (n=101) que caracteriza el Síndrome de Cushing medicamentoso en un centro de referencia nacional durante un período prolongado de observación (8 años). La recolección sistemática de datos permitió una caracterización comprehensiva del espectro de manifestaciones clínicas y complicaciones asociadas a esta entidad, incluyendo documentación detallada de las indicaciones de corticoterapia y pautas de prescripción. Adicionalmente, al tratarse de un hospital de referencia nacional, los hallazgos proporcionan información valiosa sobre los patrones de presentación y manejo en un contexto de atención terciaria.

Los hallazgos de esta investigación permiten concluir que el Síndrome de Cushing medicamentoso en la muestra estudiada se caracteriza por un predominio en mujeres de edad media, con indicaciones médicas reconocidas y un perfil de complicaciones que enfatiza la necesidad de monitorización multisistémica. La baja frecuencia de automedicación sugiere la efectividad de las políticas de control en la prescripción de corticoides, aunque este hallazgo debe interpretarse en el contexto del nivel de atención del Servicio de Salud.

Para futuras investigaciones, se recomienda el desarrollo de estudios prospectivos multicéntricos que permitan evaluar la efectividad de protocolos de monitorización específicos y estrategias de prevención de complicaciones. Resulta particularmente relevante la implementación de registros estandarizados que faciliten la caracterización temporal de la aparición de complicaciones y la identificación de factores predictores de evolución desfavorable. La implementación de estas recomendaciones podría contribuir significativamente a la optimización del manejo clínico del Síndrome de Cushing medicamentoso, siendo el desarrollo de guías de

práctica clínica basadas en evidencia local un objetivo prioritario para la estandarización del manejo de esta entidad en el contexto sanitario regional.

### Agradecimientos

Al Hospital Nacional de Itauguá por facilitar el acceso a los expedientes clínicos y al personal de salud por su colaboración durante la fase de recolección de datos.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés financiero, personal o de cualquier otra índole que pudiera influir en el desarrollo, análisis o presentación de los resultados de esta investigación.

**Financiación:** El estudio se realizó con recursos propios de los autores.

**Contribución de autores:** HDPM: Conceptualización, metodología, investigación, recolección de datos, análisis formal, redacción del manuscrito original, revisión y edición. AA: Supervisión, revisión crítica del contenido del protocolo, aprobación final del manuscrito. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

**Declaración:** Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSP y/o del INS.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- González Clavijo AM, Fierro Maya LF, Álvarez-Lozano MA, Moreno-Soler GA, Rodríguez-Paz S, Tarquino-Rincón D. Síndrome de Cushing exógeno de difícil diagnóstico. Acta Med Col [Internet]. 2020; 45(3). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1500>
- Benítez Arce SC, Aveiro A. Complicaciones del uso prolongado de corticoides: Cushing iatrogénico. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2018; 5 (2):30-37. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6608292>
- García Botina HD, Lara Botina DR, Sánchez FM, Román González A. Presentación de tres casos y revisión en la literatura. Arch Med. 2017;17(2):415-427. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.2403.2017>
- García Raftu MR, Sánchez Garrido A, Sánchez Martínez S, Hernando Benito L, Hernández G, López-Pintor RM. Síndrome de Cushing exógeno: a propósito de un caso clínico. Cient Dent. 2019;16(3):231-236. Disponible en: <https://coem.org.es/pdf/publicaciones/cientifica/vol16num3/cushing.pdf>
- Mamani Huanca LK, Chura Catacora S, Alejo Callisaya HJ, Loza-Murguía MG, Fernández Soto GF.

Síndrome de Cushing por consumo excesivo de corticoesteroides. Curr Opin Nurs Res. 2021; 16 (1): 16-26. DOI: <https://doi.org/10.69753/j.conr.2021.3.1.16-26>

- Zuluaga-Quintero M, Ramírez A, Palacio A, Botero JF, Clavijo A. Síndrome de Cushing exógeno e insuficiencia adrenal relacionada con consumo de producto natural. Acta Médica Colombiana. 2017;42(4):243-246. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163153831008>
- Edelman S, Buján MM, Cervinia AB. Síndrome de Cushing iatrogénico debido al mal uso de corticoides tópicos. Reporte de un caso pediátrico. Arch Argent Pediatr. 2019; 117(5):E536-E539. DOI: 10.5546/aap.2019.e536. PMID: 31560508
- Leal-Cerro A, Soto Moreno A, Mangas MA, León Justel A, Webb S. Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. Endocrinol Nutr. 2009;56(4):187-194. DOI: 10.1016/S1575-0922(09)70983-0 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-tratamiento-farmacologico-seguimiento-del-sindrome-S1575092209709830>
- Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. All Asth Clin Immun 9, 30 (2013). DOI: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>
- Robles Torres E, Leal Curi L, Díaz Socorro C. Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing. Rev Cubana Endocrinol. 2014; 25 (3): 206-215. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532014000300009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000300009&lng=es)
- Barrera Zambrano NA, Ratti Torres AI, Campoverde Chiquito HM, Cárdenas Choez CA. Tratamiento del síndrome de Cushing iatrogénico: cuestiones de abstinencia de glucocorticoides. RECIAMUC. 2020; 4(4):170-179. DOI: 10.26820/reciamuc/4.(4).noviembre.2020.170-179
- Morán-Villaseñor E, Palacios-López C, Sáez de Ocariz M, Orozco-Covarrubias L, Durán McKinster C. Síndrome de Cushing iatrogénico y sarna costrosa por uso de esteroides tópicos. Acta Pediatr Mex. 2018; 39 (2):172-178. DOI: <https://doi.org/10.18233/APM39No2pp172-1781575>
- Álvarez-Hernández E, Mercado-Molina G, Barrera-Guerra RC. Validity of the Cushing's syndrome severity index in patients with iatrogenic Cushing's syndrome. Reumatol Clin. 2021; 17(6):313-317. Disponible en: <https://www.reumatologiainclinica.org/en-validity-cushings-syndrome-severity-index-articulo-S2173574321001143>