

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i1.2717>

Síndrome de Cushing iatrogénico y síndrome de supresión de esteroides por la prescripción de corticosteroides tópicos

Iatrogenic Cushing's syndrome and steroid withdrawal syndrome due to the use of topical steroids.

Myriam Azucena Jaime Sánchez

Resumen

ANTECEDENTES: Los corticosteroides tópicos representan uno de los tratamientos de primera línea de diversas enfermedades dermatológicas, debido a su efecto antiinflamatorio y antiproliferativo. Cuando se aplican de forma adecuada son seguros y eficaces; no obstante, la exposición prolongada puede producir efectos secundarios graves.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 1 año y 7 meses, quien manifestó síndrome de Cushing iatrogénico y síndrome de supresión esteroidea por uso crónico y no supervisado de corticosteroides por vía tópica en el área del pañal.

CONCLUSIONES: Los corticoides tópicos son fármacos efectivos para el tratamiento de múltiples afecciones de la piel. El conocimiento de su prescripción es fundamental; por lo tanto, conocer los efectos adversos y el perfil de seguridad es imprescindible para la práctica pediátrica diaria.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Cushing iatrogénico; Síndrome de supresión esteroidea; Corticosteroides tópicos.

Abstract

BACKGROUND: Topical steroids represent one of the main pillars in the treatment of many dermatological diseases, thanks to their anti-inflammatory and antiproliferative effects. If applied properly, they are safe and effective; however, prolonged exposure can cause serious side effects.

CLINICAL CASE: We present the case of a 1-year-and-7-month-old female patient who developed iatrogenic Cushing's syndrome and steroid withdrawal syndrome due to chronic and unsupervised use of topical steroids in the diaper area.

CONCLUSIONS: Topical corticosteroids are an excellent tool for the treatment of multiple skin conditions. Knowledge of their use is essential; therefore, knowing your indications and your profile of safety is essential for daily pediatric practice.

KEYWORDS: Iatrogenic Cushing's syndrome; Steroid withdrawal syndrome; Topical steroids.

Residente de pediatría, servicio de Pediatría médica, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicanos del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

Recibido: 16 de junio de 2023

Aceptado: 13 de noviembre de 2023

Correspondencia

Myriam Azucena Jaime Sánchez
azw_myriam@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Jaime-Sánchez MA. Síndrome de Cushing iatrogénico y síndrome de supresión de esteroides por la prescripción de corticosteroides tópicos. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (1): 27-33.

ANTECEDENTES

Los corticosteroides tópicos se introdujeron en la terapia dermatológica en 1952. La disponibilidad de glucocorticosteroides marcó el hito más importante en la terapia dermatológica jamás alcanzado, debido a su potente efecto antiinflamatorio y antiproliferativo. Sin embargo, los mecanismos de acción responsables de la mejora de las condiciones inflamatorias dermatológicas pueden causar efectos adversos graves.¹

La piel de los niños, específicamente de recién nacidos y lactantes, presenta numerosas particularidades, tienen mayor proporción de superficie corporal cutánea en relación con su peso, lo que aumenta la absorción cutánea de cualquier medicamento tópico; por tanto, debe vigilarse estrechamente su prescripción en la población pediátrica. Un efecto adverso sistémico grave es el síndrome de Cushing, un trastorno multisistémico que resulta de la exposición prolongada del cuerpo al exceso de glucocorticoides. En los niños se caracteriza por obesidad troncal, desaceleración del crecimiento, estrías, hipertensión e hirsutismo.²

La supresión de corticoides puede causar insuficiencia adrenal secundaria, síndrome de supresión o deprivación de corticoides y reactivación de la enfermedad de base para la que fueron indicados.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 1 año 7 y meses de edad, sin antecedentes patológicos de importancia. Acudió al servicio de Urgencias por síndrome emético de 1 semana de evolución, con múltiples valoraciones médicas y esquemas farmacológicos sin resultados satisfactorios.

A su ingreso mostró datos de deshidratación moderada y fiebre cuantificada de 38.6°C. La exploración física reportó: peso de 9 kg (P/T p1, pZ

-2.35), tensión arterial: 109/69 (>p95), cara de luna llena, mejillas prominentes e hipertrichosis (aumento de la cantidad de pelo) de predominio en la frente, mejillas y mentón (**Figura 1**); región genital e inguinal con datos de atrofia cutánea (piel de apariencia delgada, frágil, con visualización de vasos sanguíneos subcutáneos [**Figura 2**]), hipertrichosis en la espalda, máculas hiperpigmentadas en la región lumbo sacra y datos de atrofia cutánea en la región inferior de los glúteos. **Figura 3**

Al interrogatorio dirigido, la madre informó que desde el tercer mes de vida se le aplicó dipropionato de betametasona al 0.05%, clotrimazol y gentamicina en crema, indicado por una supuesta dermatitis en el área del pañal. La madre había aplicado la pomada en el área genital de tres a cuatro veces al día durante 1 año y 4 meses, y decidió suspenderla 2 semanas antes de su ingreso al hospital por notar el adelgazamiento de la piel, iniciando con los síntomas sistémicos antes mencionados.



Figura 1. Paciente de 1 año 7 meses, con cara de luna llena, mejillas prominentes e hipertrichosis (aumento de la cantidad de pelo) de predominio en la frente, mejillas y mentón.



Figura 2. Región genital e inguinal con datos de atrofia cutánea (piel de apariencia delgada, frágil, con visualización de vasos sanguíneos subcutáneos).

A su ingreso, los estudios de laboratorio informaron: glucosa sérica de 44 mg/dL (N: 70-110 mg/dl). La ecografía de abdomen no reportó masa suprarrenal presente. La determinación de ACTH reportó valores normales. Con base en los hallazgos clínicos y paraclínicos, además del antecedente de aplicación prolongada del corticosteroide tópico, se estableció el diagnóstico de síndrome de Cushing iatrogénico y síndrome de supresión esteroidea.

El personal del servicio de Endocrinología le prescribió hidrocortisona por vía intravenosa, en dosis de reducción, con adecuada respuesta. Se dio seguimiento bimensual en Consulta externa para vigilancia de su crecimiento y desarrollo; a



Figura 3. Hipertrichosis en la espalda, máculas hiperpigmentadas en la región lumbo-sacra y datos de atrofia cutánea en parte inferior de los glúteos.

los 6 meses se evidenció la desaparición de las manifestaciones cutáneas del síndrome de Cushing iatrogénico, con crecimiento y desarrollo óptimos (Z score de peso para la talla -1.04ds, previo de -2.35ds), por lo que otorgó el alta hospitalaria.

DISCUSIÓN

Los corticoides tópicos se prescriben ampliamente en la práctica clínica, para el tratamiento de enfermedades dermatológicas pediátricas. Estos se encuentran disponibles en diversas presentaciones y potencias (**Cuadro 1**). Su uso adecuado permite que sean seguros y eficaces; sin embargo, su aplicación incorrecta provoca efectos adversos locales y sistémicos. **Cuadro 2**

Cuadro 1. Clasificación estadounidense de los esteroides tópicos⁴

| Clase | Fármaco |
|-------------------------------------|--|
| Clase 1 (super potente) | Dipropionato de betametasona en crema o ungüento al 0.05% Propionato de clobetasol en crema o ungüento al 0.05% Propionato de halobetasol en crema o ungüento al 0.05% |
| Clase 2 (potencia alta) | Acetonido de triamcinolona en ungüento al 0.5% Aceponato de metilprednisolona en crema al 0.1% Furoato de mometasona en ungüento al 0.1% |
| Clase 3 (potencia baja) | Propionato de fluticasona en ungüento al 0.005% Valerato de betametasona al 0.1% Aceponato de hidrocortisona en crema al 0.127% |
| Clase 4 (potencia intermedia-alto) | Furoato de mometasona en crema al 0.1% Acetonido de flucinolona en crema o ungüento al 0.025% |
| Clase 5 (potencia intermedia-baja) | Butirato de hidrocortisona en crema, ungüento o gel al 0.1% Valerato de betametasona en crema al 0.1% Propionato de fluticasona en crema al 0.05% |
| Clase 6 (potencia baja o suave) | Desonida en crema o ungüento al 0.05% Acetónido de fluticasona en crema al 0.01% |
| Clase 7 (potencia muy baja o suave) | Hidrocortisona en crema al 1% |

Cuadro 2. Principales efectos adversos de los esteroides tópicos⁴

| Efectos locales | Efectos sistémicos |
|---|--|
| Cambios atróficos | Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal |
| Telangiectasias | Síndrome de Cushing |
| Estrías | Hiperglucemia |
| Púrpura | Hipocalcemia |
| Úlceras | Hipertensión arterial sistémica |
| Infecciones | Osteopatía |
| Enmascaramiento de infecciones cutáneas | |
| Empeoramiento de infecciones cutáneas | |
| Glaucoma | |
| Cataratas | |
| Erupciones acneiformes | |
| Dermatitis perioral | |
| Rosácea por esteroides | |
| Hirsutismo | |
| Cambios en la pigmentación | |
| Retraso en la cicatrización de heridas | |

El éxito terapéutico de los corticoides tópicos depende de diferentes variables:

1. **Potencia del corticosteroide prescrito.** Los efectos adversos pueden aparecer con cualquier corticosteroide tópico, incluso con los de baja potencia, por ejemplo la hidrocortisona al 1%; sin embargo, son los corticosteroides de mayor potencia los que se asocian frecuentemente con efectos adversos. Se ha descrito que, incluso, la aplicación de 2 g de propionato de clobetasol al 0.05% (corticosteroide clase 1 o muy alta potencia) durante pocos días es suficiente para suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.⁴ En nuestra paciente se aplicó dipropionato de betametasona al 0.05% en crema durante 1 año 4 meses, que es un corticosteroide clase I y se clasifica de muy alta potencia.
2. **Sitio de aplicación del corticosteroide.** La absorción del medicamento es menor al 1% en las palmas o las plantas, donde la piel es más gruesa; sin embargo, en áreas de piel delgada, como los párpados, escroto o área del pañal, la absorción puede llegar a ser del 35%, lo que influyó en la manifestación del síndrome de Cushing en nuestra paciente.⁵
3. **Vehículo adecuado.** Las fórmulas clásicas se siguen presentando en diferentes vehículos, como cremas, ungüentos, lociones, geles o aerosoles. En ocasiones el mismo fármaco se encuentra en dos grupos diferentes, debido a que su potencia varía según el vehículo utilizado; por ejemplo, una misma fórmula puede estar en un grupo más potente si la presentación viene en ungüento y en uno más bajo si viene en crema.⁴
4. **Aplicación en la piel lesionada, que ha perdido su función de barrera (como**

sucede en pacientes con dermatitis atópica o dermatitis del área del pañal).

Esto incrementa la absorción del fármaco 2 a 10 veces más comparada con la absorción en la piel sana.⁵

5. **Cobertura de la zona donde se aplica el corticosteroide.** El uso de pañal en lactantes tiene efecto oclusivo.
6. **Edad del paciente.** Los lactantes tienen mayor proporción de superficie corporal cutánea en relación con su peso, lo que aumenta la absorción cutánea de cualquier medicamento tópico.⁵
7. **Posología adecuada.** Es importante la posología adecuada, por lo que el médico no debe olvidar indicar qué cantidad del fármaco debe aplicarse. Esto depende del área afectada. Para ello se utiliza como referencia la "fingertip unit" (FTU), es decir, la punta del dedo como unidad de medida.

Los factores antes mencionados permiten entender por qué los niños son más susceptibles a los efectos adversos causados por el uso de corticosteroides tópicos. Debe elegirse el corticosteroide de menor potencia que controle la enfermedad y si es necesario uno de alta potencia deberá tenerse estrecha vigilancia. Para seleccionar el corticosteroide adecuado de considerarse la localización y profundidad de la lesión, utilizando la posología correcta.

El síndrome de Cushing es el resultado de la exposición prolongada e inapropiada a concentraciones excesivas de glucocorticoides circulantes, ya sean de producción endógena o exógena. Es una alteración poco frecuente en niños, se han descrito cerca de 2-5 casos nuevos por cada millón de habitantes al año y de éstos sólo 10% ocurre en niños. La causa más frecuente en la edad pediátrica es la administración exógena o iatrogénica. La manifestación

clínica más frecuente en pacientes pediátricos es el incremento de peso asociado con la detención en la talla. Otras manifestaciones incluyen: cefalea, hipertensión arterial, hipertrichosis, acné, estrías violáceas y *acantosis nigricans*.⁵ En nuestro caso la paciente tuvo detención del crecimiento (P/T p1, pZ -2.35), facies de luna llena y atrofia cutánea en la región genital. La mayor parte de estas manifestaciones son reversibles con el tratamiento adecuado del síndrome de Cushing; sin embargo, el retraso en el crecimiento puede repercutir en la talla final del paciente.

Existen diversos reportes de síndrome de Cushing iatrogénico secundario a la combinación de corticosteroide, antimicótico y antibiótico tópicos (dipropionato de betametasona, clotrimazol y gentamicina). Esta combinación es comúnmente utilizada en la población pediátrica mexicana, por su fácil accesibilidad, bajo costo y falta de conocimiento de los efectos adversos que pueden sobrevenir con la aplicación de corticosteroides tópicos y sistémicos, en especial si se aplican en áreas de piel delgada, lesionada y con oclusión, como la del pañal y sin previa prescripción médica.⁶ Recientemente, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) advierte sobre el riesgo a la salud que representa la prescripción indiscriminada de medicamentos tópicos en combinación con betametasona, gentamicina y clotrimazol, debido a que dichas sustancias suponen un riesgo grave a la salud, principalmente en niñas y niños.

Los efectos adversos de los corticoides son "tiempo y dosis dependientes" e incluyen una amplia gama de severidad y complicaciones. El síndrome de supresión glucocorticoides es el cuadro clínico resultante de la suspensión de la administración exógena de corticosteroides aplicados por tiempo prolongado, independientemente de la vía de administración. La hipersecreción endógena o administración crónica en altas dosis provoca diversos grados de tolerancia y dependencia.⁷

Al conjunto de síntomas y signos que aparecen cuando el paciente no consigue tolerar la supresión de glucocorticoides, ante la ausencia de enfermedad subyacente para la que fueron indicados estos medicamentos, y con un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) no suprimido, se establece el diagnóstico de síndrome de supresión de corticoides.⁷

El cuadro clínico se caracteriza por dependencia física y psíquica. La dependencia física se manifiesta por anorexia, náuseas, vómito, pérdida de peso, astenia, cefalea, mialgias, artralgias, hipotensión postural, taquicardia, fiebre y descamación de la piel. La mayor parte de estos síntomas coincidieron con el caso presentado. Es raro en niños y no está aceptado por todos los autores que el uso tópico de corticoides pueda provocar este síndrome. El cuadro clínico varía con la edad, y es más inespecífico en lactantes y preescolares.⁸

El diagnóstico se establece por la demostración de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, por la manifestación de síntomas que sugieren insuficiencia adrenal, tal como se sucedió en nuestra paciente, al expresar síntomas sugerentes y concentraciones normales de ACTH. Este síndrome se cura de forma espontánea, con una duración de 6 a 10 meses, y puede ser tratado fácilmente con el incremento temporal de la dosis de corticoide, seguido de la supresión lenta del mismo.⁷ Para evitar este síndrome es necesario disminuir, de forma gradual y cuidadosa, los glucocorticoides en pacientes que han permanecido más de dos semanas en tratamiento.⁹

CONCLUSIONES

Es fundamental el uso racional y cuidadoso de los corticoides tópicos en pacientes pediátricos. Su aplicación adecuada es segura y eficaz; sin embargo, el uso incorrecto puede causar efectos adversos locales y sistémicos severos, como la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-



suprarrenal y ocasionar el síndrome de Cushing iatrogénico. Es necesario que los médicos de primer contacto y los pediatras conozcan los efectos al momento de prescribir corticosteroides tópicos, especialmente en áreas de piel delgada (como el área del pañal), donde la absorción del medicamento se incrementa, además de educar a los padres acerca de la aplicación correcta de los corticosteroides tópicos, sobre todo en países como México, donde estos medicamentos son de venta libre y sin prescripción médica.

REFERENCIAS

1. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(1): 1-15.
2. Lodish M. Cushing's syndrome in childhood: update on genetics, treatment, and outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity* 2015; 22 (1): 48-54.
3. Socorro CD, Tristán SET, Torres ER, García YG. Glucocorticoid deprivation syndrome. *Rev Cubana Endocrinol* 2015; 25 (3): 198-205.
4. Wolosky OC, de Ocariz MS, Ordiales LL. Esteroides tópicos: revisión actualizada de sus indicaciones y efectos adversos en dermatología. *Dermatol Cosmét Méd Quirúrg* 2015; 13 (4): 305-313.
5. Morán-Villaseñor E, Palacios-López C, Sáez de Ocariz M, Orozco-Covarrubias L, et al. Síndrome de Cushing iatrogénico y sarna costrosa por uso de esteroides tópicos. *Acta ped Méx* 2018; 39 (2): 172-178.
6. Karwoski CB. Postmarketing Safety Review – PID D030565. Drugs: Topical Corticosteroids. FDA Web site; 2003. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3999b1_22_karwoski-memo%2009-26-03.doc
7. Álvarez AT, Escobar MD, González AIS, Álvarez AY, et al. Glucocorticoid deprivation syndrome. Case presentation. *Rev Méd Electr* 2019; 41 (1): 180-188.
8. Virgili JR, García AC. Insuficiencia suprarrenal iatrogénica. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2012; 38 (7): 468-471.
9. Hernández WR. Uso correcto de los esteroides tópicos en atención primaria. *Rev Méd Costa Rica y Centroamer* 2014; 71 (613): 801-806.