



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

TESIS DE POSGRADO

**Validación del Índice de Gravedad en Cushing
(CSI) en pacientes con
Síndrome de Cushing Iatrógeno**

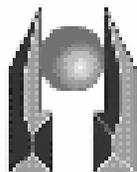
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ROSA CONSUELO BARRERA GUERRA

ASESOR:

DR. EVERARDO ALVAREZ HERNÁNDEZ



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA:
DR. RUBÉN BURGOS VARGAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS.

A ti Guillermo, mi amor, porque has estado conmigo
a mi lado apoyándome, escuchándome,
dándome fuerza y mucho amor para
concluir este proyecto iniciado

A mis padres, a ti mamá, que me
has escuchado, me has ayudado,
siempre he sabido que puedo
contar con ustedes y así ha
sido y por eso hoy estoy ahora aquí.

A mi familia, a mi abuelito Silvestre
que siempre has estado
pendiente de mí, abuelita Consuelo que sé
que estás conmigo, a mis tías

Gracias a mi familia. Los quiero

Colaboradores:

Dr. Edgar Gerardo Durán Pérez
Residente de Endocrinología HGM

M en C. Rosa Elba Galván Duarte
Unidad de Investigación Médica En Enfermedades Endocrinas.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

M en C. Renata Saucedo García
Unidad de Investigación Médica En Enfermedades Endocrinas.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra. Gerlinde Schlang

Dr. Rubén Burgos Vargas. Profesor Titular del Curso de Especialización en Reumatología. División de Estudios de Postgrado . Facultad de Medicina . UNAM.

Dr. Everardo Álvarez Hernández . Asesor de Tesis .

Dra. Rosa Consuelo Barrera Guerra. Residente de Reumatología.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Rubén Burgos, por su paciencia, enseñanza, interés por sus residentes y esa manera de ser.

Al Dr. Everardo Álvarez que ha sido tan accesible, interesado por la enseñanza de la reumatología, por su apoyo en este curso y la dedicación brindada. Gracias por la amistad!

Al Dr. Casasola y la Dra. Ingris Peláez, ambos grandes personas interesadas por su apoyo y su ayuda en el aprendizaje de la reumatología de todos nosotros, personas inolvidables en este transcurrir de tiempo.

A mis compañeros, Emilio, Rafa, Lalo, gracias por su apoyo, ya que sin eso, no hubiera sido posible. Por esos momentos tan agradables que hemos convivido. Un abrazo. Chela y Gaby, también gracias.

Al los Doctores del servicio de Reumatología, por su apoyo a lo largo de este tiempo de residencia.

INDICE

Introducción	6
Planteamiento del Problema y Justificación.....	22
Objetivos.....	23
Material y Métodos.....	24
Análisis Estadístico.....	27
Definición de variables.....	28
Resultados.....	32
Discusión.....	46
Conclusiones.....	48
Bibliografía.....	49
Anexos.....	53

I) INTRODUCCION.

Los glucocorticoides (GC) son esteroides sintéticos efectivos en el manejo de procesos inflamatorios, alérgicos, hematológicos, autoinmunes, etc. Debido a su notable efecto antiinflamatorio y de reducción de dolor de manera secundaria con mejoría rápida de los síntomas, el empleo de estos medicamentos lleva al paciente al consumo indiscriminado y a la presentación de los efectos adversos relacionados a GC. ^(1,2)

Síndrome de Cushing iatrógeno (SCI).

El Síndrome de Cushing exógeno o iatrógeno es debido a una exposición crónica a un exceso de GC sintéticos que suprimen la síntesis y secreción del factor hipotalámico liberador de corticotropina (CRF) y la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y produce una atrofia bilateral de las glándulas suprarrenales y un descenso del cortisol endógeno. ⁽³⁾ El uso de prednisona a dosis altas por 5 días disminuye el peso de la glándula adrenal; aunque depende de dosis y tiempo totales. La administración de prednisona a dosis de 20 a 30 mg por 7 días o más inhibe el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal (HHS). A dosis bajas (menores de 7.5 mg) pueden suprimir el eje HHS en un intervalo de un mes. ^(3,4) El cuadro clínico es multisistémico y los signos y síntomas aparecen de forma progresiva en función del tiempo de uso y la dosis utilizada. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la obesidad central (90%) que afecta la cara, cuello, tronco y abdomen y genera la “facies de luna llena” y la “giba de búfalo”. En algunos casos el acumulo de grasa es retroorbital produciendo exoftalmos (5% de los casos) ^(5,6).

A nivel de la piel pueden presentarse hematomas (35%), acné (35%), estrías (50%) e hirsutismo (75%). Puede desarrollarse hipertensión arterial en el 85% de los casos, intolerancia a la glucosa en el 75% y diabetes en el 20%. Los pacientes pueden desarrollar osteoporosis, miopatía proximal y alteraciones neuropsiquiátricas. La recuperación del eje HHS posterior a la suspensión del medicamento puede seguir 4 fases: A) Fase I: Un mes después de haber suspendido los GC, la ACTH esta baja y los 17 hidroxicorticosteroides (17OHC) plasmáticos y urinarios están bajos. B) Fase II: De 2 a 5 meses posteriores a la suspensión del medicamento, la ACTH es normal pero los 17-OHC están bajos y sin respuesta a estimulación con ACTH. C) Fase III: De 6 a 9 meses posteriores a suspensión, la ACTH esta normal, los 17-OHC plasmáticos y urinarios están normales pero con respuesta adrenal anormal a la estimulación con ACTH. D) Fase IV: Desde 9 hasta 12 meses posteriores a suspensión se logra una recuperación completa del eje HHS. ⁽⁷⁻⁹⁾ En un estudio realizado por LaRoche GE y cols en pacientes con enfermedades reumatológicas recibiendo dosis bajas de prednisona encontraron que los pacientes con dosis menores de 5 mg al día tenían un eje HHS normal independientemente del tiempo de evolución mientras que aquellos con una dosis mayor de 5 mg al día tenían mayor frecuencia de inhibición del eje HHS. ⁽¹⁰⁾

El diagnóstico se establece generalmente con la sospecha clínica aunado al antecedente de terapia con GC , sin embargo, cuando éste fue solo de administración local, se puede dificultar su diagnóstico; una vez que se tienen los elementos clínicos para integrar el Síndrome de Cushing iatrógeno, el paso a seguir es la confirmación bioquímica. Esperando encontrar los niveles de cortisol

endógeno suprimidos y los niveles de ACTH bajos, esto último condiciona que la corteza suprarrenal se atrofie ^(2,3)

Factores asociados con efectos adversos

En un estudio poblacional realizado en pacientes con uso de GC a dosis bajas por ≥ 60 días que fueron entrevistados por correo e incluyó a 2446 personas con uso de una dosis diaria promedio de prednisona o equivalente de 16 ± 14 mg; se reportó que el 90% de los pacientes tuvo al menos un efecto adverso asociado (EA). En más de la mitad este fue molesto. El aumento de peso fue el EA más frecuentemente reportado (70%) seguido por cataratas (15%) y fracturas por osteoporosis (12%). En el análisis multivariado los EA se asociaron con la dosis diaria y la dosis acumulada. En los pacientes con uso de GC a dosis ≤ 7.5 mg/día los EA se asociaron con el tiempo de uso ⁽¹⁾.

En un estudio realizado por Lewis y cols. En 240 pacientes que usaban prednisona encontraron una correlación entre la dosis media de prednisona y la albúmina sérica; ya que los pacientes con menos de 2.5 g por 100 ml de albúmina sérica tenían una frecuencia de efectos adversos duplicada. Otro factor importante fue la dosis pues se presentaron efectos adversos en 12%, 17% y 28% a dosis medias de menos de 26 mg/día, dosis entre 26 y 50 mg/día y dosis mayores de 50 mg/día respectivamente. ⁽¹¹⁾ En otro estudio realizado por Kozower et al. En 13 pacientes con uso de prednisona, encontraron que la disminución en la depuración de los GC aumenta el riesgo de efectos adversos como obesidad e hirsutismo, ya que los pacientes que desarrollaron complicaciones tuvieron una velocidad de depuración metabólica (VDM) 40% menor que aquellos que no las desarrollaron. Al disminuir la VDM de la prednisolona aumenta la vida media causando mayores

efectos adversos. También reportan que la respuesta terapéutica a prednisona fue independiente a la VDM, a la vida media y a los volúmenes de distribución del fármaco ⁽¹²⁾. Por otro lado la función hepática es importante para la conversión de prednisona en prednisolona. En pacientes con enfermedad hepática activa se encuentran niveles plasmáticos significativamente mayores de prednisolona 2 horas después de una dosis oral que después de una dosis equivalente de prednisona. Al parecer esto es ocasionado por la incapacidad del hígado para reducir el grupo 11-ceto a 11- β -hidroxilo y además por la imposibilidad hepática para reducir el anillo A de la prednisolona que ocasiona una vida media plasmática prolongada en pacientes con cirrosis. Otro factor involucrado en el desarrollo de efectos adversos es la forma de administración del fármaco ya que se ha reportado que una dosis de 0.5 mg de dexametasona administrada a las 8:00 AM no causa alteración significativa en los niveles de 17-hidroxicorticosteroides obtenidos a la mañana siguiente; mientras que la misma dosis administrada a las 4:00 PM causa una supresión parcial de los niveles de 17-hidroxicorticosteroides y la misma dosis administrada a la media noche provoca una supresión completa por un periodo de 24 horas⁽¹³⁾, lo mismo ocurre con una dosis diaria de 8 miligramos de triamcinolona administrada a las 8:00 AM durante 8 días no produce cambios importantes en los niveles plasmáticos de 17-hidroxicorticosteroides; mientras que la administración de 8 mg de triamcinolona en dosis divididas (2 mg cuatro veces al día) durante 8 días produce una disminución importante en los niveles de 17 hidroxicorticosteroides ⁽¹⁴⁾. Las dosis únicas matutinas tienen menos efectos adversos que el uso de dosis divididas con similar eficacia en tratamientos crónicos ⁽¹⁵⁾.

Cuando el médico inicia un tratamiento con GC debe tener en mente que se deben disminuir las dosis tan rápido como sea posible, dar información al paciente sobre los efectos adversos asociados y debe de prevenir o tratar las complicaciones ya mencionadas. Algunas de las recomendaciones generales que se deben tomar en cuenta para disminuir los efectos adversos de los GC se enlistan a continuación ^(7, 16,17):

- 1) Uso de GC de acción intermedia en dosis única matutina, sobre todo cuando el tratamiento es a largo plazo, dando la dosis menor efectiva por el tiempo mínimo necesario.
- 2) Cuando es necesario utilizar dosis divididas es recomendable dar una dosis mayor por la mañana y menor por la tarde o noche y usar este esquema el mínimo tiempo posible para después pasar a dosis única matutina.
- 3) En lo posible evitar usar GC de efecto prolongado
- 4) Cuando el paciente amerite esquema de reducción (ver arriba) se debe hacer una disminución gradual de las dosis o bien cambiarlo a esquema en días alternos.
- 5) Se pueden suspender dosis de 40 a 60 mg/día de prednisona o su equivalente si el tratamiento no fue por más de una semana y si la recaída es improbable. Las dosis suprafisiológicas por más de una semana suprimen el eje HHS.
- 6) En caso de que se presente un síndrome de abstinencia hay que regresar a la dosis previa e iniciar una reducción más gradual.
- 7) Las inyecciones interarticulares no se recomiendan más de 3 a 4 veces al año.

- 8) En embarazo y lactancia debe de usarse la dosis mínima necesaria. La prednisona es inactivada por la 11-hidrogenasa placentaria y el feto se expone solo al 10% de la dosis total (nivel de riesgo B). No se han reportado efectos teratogénicos y son excepcionales las crisis adrenales fetales. Los niveles de prednisona en la leche materna son muy bajos pero se recomienda iniciar la lactancia 4 horas posteriores a la dosis. Por otro lado la dexametasona y la betametasona si atraviesan la barrera placentaria y deberán usarse cuando se pretenda tener efecto sobre el feto (maduración pulmonar) (nivel de riesgo C). En un estudio reciente se reportó que el uso de dexametasona en el neonato se asoció con alteraciones en la función cognoscitiva y neuromotora en la edad escolar ⁽¹⁸⁾.
- 9) Los GC en niños interfieren con el crecimiento lineal y en ancianos pueden generar más efectos adversos, sobre todo si hay hipoalbuminemia (la depuración de metilprednisolona disminuye 66% y la vida media aumenta 130% y la depuración de prednisolona disminuye a 62%) ⁽¹⁹⁻²¹⁾.
- 10) Puede ser necesario aumentar las dosis durante periodos de estrés (enfermedades concomitantes, cirugías, traumatismos, trabajos de parto prolongados) ⁽²²⁻²⁴⁾.
- 11) La hidrocortisona tiene una actividad mineralocorticoide elevada por lo que puede ser sustituida por metilprednisolona, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial o edema ⁽²¹⁾.
- 12) El tratamiento en pulsos habitualmente es por vía intravenosa pero una dosis vía oral de prednisona mayor de 1 gr da efectos similares ⁽²¹⁾.

Recientemente el EULAR publicó recomendaciones basadas en evidencia y por consenso de expertos sobre el uso de GC en pacientes con enfermedades reumáticas ⁽²⁵⁾, los cuales se enlistan a continuación:

- 1) Los efectos adversos de la terapia con GC deberán ser considerados y discutidos con el paciente antes de iniciar el tratamiento. Se le deberá dar información acerca del manejo con GC. Si los GC serán empleados por un tiempo prolongado se deberá diseñar una tarjeta de GC personal con los datos de la fecha de inicio del tratamiento, la dosis inicial y el esquema de reducción y mantenimiento. Nivel de evidencia IV, fuerza de recomendación (IC95%) 91(86-96).
- 2) La dosis inicial, dosis de reducción y dosis a largo plazo, dependen de la enfermedad reumática subyacente, la actividad de la enfermedad, los factores de riesgo y la respuesta individual del paciente. El horario de administración del GC puede ser importante, con respecto al ritmo circadiano de la enfermedad y de la secreción natural de GC. Nivel de evidencia I-III, fuerza de recomendación 83 (70-97).
- 3) Cuando se decida iniciar el tratamiento con GC, las comorbilidades y los factores de riesgo para efectos adversos deberán ser evaluados y tratados si esta indicado. Esto incluye hipertensión arterial, diabetes, ulcera péptica, fracturas recientes, presencia de catarata o glaucoma, presencia de infecciones (crónicas), dislipidemia y tratamiento concomitante con AINES. Nivel de evidencia IV, fuerza de recomendación 92 (87-96).

- 4) En caso de un tratamiento prolongado, la dosis de GC deberá ser llevada al mínimo y el esquema de reducción se iniciará en caso de remisión o de actividad baja de la enfermedad. La razón para continuar el tratamiento con GC deberá ser revisada regularmente. Nivel de evidencia IV, fuerza de recomendación 81 (68-94).
- 5) Durante el tratamiento, los pacientes deberán ser monitorizados en peso corporal, presión sanguínea, edema periférico, insuficiencia cardíaca, lípidos séricos, glucosa sérica y/o urinaria y presión ocular dependiendo del riesgo individual del paciente, la dosis de GC y la duración del tratamiento. Nivel de evidencia IV, fuerza de recomendación 89 (81-97).
- 6) Si el paciente inicia con una dosis de prednisona ≥ 7.5 mg/día y requiere el tratamiento por más de 3 meses, se deberá iniciar suplemento de calcio y vitamina D. El tratamiento antirresortivo con bifosfonatos para disminuir el riesgo de osteoporosis inducida por GC deberá basarse en factores de riesgo, incluyendo la realización de densitometría. Nivel de evidencia I, fuerza de recomendación 95 (89-100).
- 7) Los pacientes tratados con GC y AINES de forma concomitante deberán recibir un apropiado tratamiento gastro-protector, como es un inhibidor de la bomba de protones o misoprostol, o de forma alternativa un inhibidor selectivo de la ciclo-oxigenasa 2 (COXIB). Nivel de evidencia I, fuerza de recomendación 91(84-98).
- 8) Todos los pacientes en tratamiento con GC por más de un mes, que requieran de tratamiento quirúrgico, necesitaran de manejo perioperatorio con adecuado reemplazo de GC para evitar una potencial

insuficiencia suprarrenal. Nivel de evidencia IV, fuerza de recomendación 91 (84-99).

9) El uso de GC durante el embarazo no representan un riesgo adicional para la madre o el niño. Nivel de evidencia IV para la madre y I-III para el niño. Fuerza de recomendación 87 (78-96).

10) Los niños en tratamiento con GC deberán ser valorados regularmente para checar el crecimiento lineal y considerar el uso de reemplazo de hormona del crecimiento en caso de crecimiento inadecuado. Nivel de evidencia I, fuerza de recomendación 93 (85-100)

A pesar de la revisión sistemática en la literatura, hay áreas de importancia que tienen poca evidencia como son las dosis y esquemas de reducción, el horario de administración, los factores de riesgo y el monitoreo de efectos adversos y el reemplazo de GC perioperatorio por lo que se requiere de mayor investigación.

Otros efectos adversos de los Glucocorticoides

Existen múltiples efectos adversos secundarios al uso de los GC, y entre los que se han identificado principalmente tenemos: alteraciones cutáneas (equimosis, fragilidad capilar, acné), osteopenia y osteoporosis, aumento de peso, cataratas, hipertensión inducida por esteroides, incremento de la glucosa sérica, osteonecrosis, alteraciones de conducta y psiquiátricas, predisposición a infecciones, entre otros. . La mayoría de ellos son dosis dependientes y asociadas al tiempo de uso. Se han realizado varios estudios, tanto retrospectivos, como observacionales, donde se ha buscado intencionalmente la prevalencia y/o incidencia de los efectos adversos, reportado los siguientes hallazgos:

*Osteoporosis.- Se encuentra con una prevalencia estimada del 50%, por lo tanto, con un incremento en el riesgo de fractura; todo esto explicado por los efectos de los GC en la absorción de calcio, la cual se encuentra disminuida, por consiguiente, aumenta la eliminación renal de éste, además de una disminución en la producción de hormonas sexuales, lo que lleva a un defecto en la formación ósea. En los primeros 6-12 meses se observa pérdida de la densidad ósea en un 1.5-20% y de manera subsecuente, ocurre en 1-3%/año. Estudios tal como el que realizó Michel y cols han demostrado que pacientes con ingesta de prednisona de 8.5mg/día presentan fractura en el transcurso de 5 años. ⁽²⁶⁻³⁰⁾

*Osteonecrosis.- Este ha sido considerado uno de los efectos más importantes con dosis altas de GC. En un estudio realizado en población japonesa, se encontró osteonecrosis de cabeza de fémur en un 35%, sobre todo en pacientes con LEG, ya que en pacientes con AR, en quienes se administran dosis bajas, la necrosis avascular, se encontró en menos del 3%. Al parecer es más frecuente con el uso de metilprednisolona que con prednisona o triamcinolona. ^(31,32)

*Miopatía.-De manera similar a la osteonecrosis, la miopatía ocurre cuando se administran dosis altas, aunque no hay reportes concisos en cuanto a la prevalencia estimada ⁽³³⁾.

*Efectos cardiovasculares.- Aunque los GC tienen poco efecto mineralocorticoide, se ha visto que a dosis altas pueden condicionar retención hídrica. La Hipertensión inducida por GC se ha encontrado hasta en un 20%, y ha sido atribuida en relación a las dosis, sobre todo altas. El efecto cardiovascular que se aprecia con

dosis bajas, es la formación de placa ateromatosa, aunque existen estudios observacionales donde se demuestra que a dosis altas, existe elevación plasmática de colesterol, LDL y triglicéridos ⁽³⁴⁾.

*Piel.- Se aprecia adelgazamiento de la piel y equimosis. Con administración a largo plazo de GC llega a tener efectos sobre los queratinocitos y fibroblastos que lleva a atrofia de la piel. La fragilidad capilar se encuentra en más del 5% de pacientes que ingieren 5mg/día de prednisona. La facies cushingoide se ha descrito en un 13% de pacientes bajo tratamiento con 4-12 mg de triamcinolona por menos de 60 días y en más del 5% de pacientes con dosis de 5mg diarios de prednisona por 1 año, aunque se dice que ésta incidencia disminuye en esquemas con días alternos ⁽³³⁾.

*Gastrointestinal.-La toxicidad gastrointestinal de los GC es menor en relación a la observada con los AINEs. Los casos reportados son anecdóticos y entre estos se reportan ruptura intestinal, perforación diverticular, y pancreatitis. En población inglesa, se encontró que el riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto, incrementa 1.8 veces más para usuarios de GC (95% IC 1.3-2.4).

*Infecciones.-En dosis de medias a altas, en tiempos prolongados, el riesgo de infección se incrementa, e inclusive pueden requerir manejo hospitalario; de igual manera, esto se ha visto reducido en terapia en días alternos. En dosis equivalentes a 10mg/día de prednisona o menos de 700 mg acumulados, aún no se reportan datos de infecciones. Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* merecen especial atención, y pacientes con dosis de 16mg/día por menos de 8

semanas, se han encontrado. El Herpes Zoster también es frecuente en este tipo de pacientes.

*Efectos sobre el metabolismo de la glucosa.- En dosis de prednisona que van de 1 a 7.9 mg/día, el odds ratio para desarrollar hiperglucemia es de 1.8, mismo que se incrementa a 7 cuando las dosis superan los 25mg/día. La cetosis es extremadamente rara. (7,21,33)

*Efectos sobre el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.-Dosis altas pueden resultar en supresión del eje tan solo en 5 días. La recuperación espontánea ocurre en dosis por debajo de 5mg/día , sin embargo, dosis subfisiológicas , es decir, <7.5mg/día por un lapso de 4-6 semanas, puede bloquear el eje (7,21,33).

*Efectos Neuropsiquiátricos.- Acatisia, insomnio y depresión, se han descrito en pacientes con dosis bajas de esteroides, así como deterioro de la memoria y funciones dependientes del hipocampo en personas mayores. Es raro observar cuadros psicóticos en dosis menores de 20mg/día de prednisona.

En general, entre 1- 3 % de la población adulta a nivel mundial consume GC de manera crónica ⁽¹⁾. En la población de pacientes reumáticos que atienden por primera vez a la consulta de reumatología se ha observado que la indicación inicial de médicos no reumatólogos es por GC y a partir de ése momento el paciente lo consume a libre demanda y sin el seguimiento por personal de salud. Cuando el paciente finalmente llega con el reumatólogo, se encuentra con pacientes con una mala indicación o utilizando un esquema inadecuado de GC.

En países de primer mundo los GC sistémicos son disponibles solo bajo prescripción médica por lo cual la mayor parte de reportes de Cushing iatrógeno en estos países es por abuso de GC tópicos o intranasales y son casos aislados y anecdóticos. ⁽³⁵⁻⁴⁷⁾ En países en desarrollo la venta de GC solos o combinados se realiza de forma libre y sin control por lo cual son frecuentes las complicaciones por el uso inadecuado y sin supervisión médica de los mismos. ⁽⁴⁸⁾

En un estudio multicéntrico se evaluaron los patrones de auto-prescripción en 6 países de Latinoamérica y se entrevistaron 8597 consumidores quienes compraron 10569 productos farmacéuticos, de los cuales 39% eran medicamentos combinados y 19% contenían tres o más ingredientes activos. Los grupos terapéuticos más vendidos fueron analgésicos en el 16.8%, antibióticos en el 7.4%, antiinflamatorios y productos antirreumáticos en 5.9% y vitaminas en 5.1%. Solo el 34% de las drogas vendidas tenían el estatus aprobado de venta sin control y solo 24% habían sido vendidas bajo prescripción médica ⁽⁴⁸⁾.

En México existen pocos datos sobre el uso de GC en pacientes con AR y otras enfermedades reumatológicas.

En una encuesta realizada de enero a diciembre de 2001 por una institución privada (Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades) para conocer las enfermedades más comunes y el uso de medicamentos entre los médicos generales y 19 diferentes especialidades en nuestro país se reportó que los GC solos o asociados fueron el 18º grupo terapéutico más prescrito por los médicos mexicanos con un total de 4'822,000 prescripciones (1.4% del total); siendo principalmente prescritos por los reumatólogos, los neumólogos, ortopedistas/traumatólogos, otorrinolaringólogos, oncólogos y neurólogos, con un

promedio anual de prescripciones de 379, 311, 306, 174, 145 y 145 respectivamente. El médico general tuvo un promedio anual de prescripción de GC de 28 y el médico internista de 61 ⁽⁴⁹⁾.

En México, en el año 2006 se emitieron cerca de 1'327,000 recetas que contenían GC. El 21.1% fueron realizadas por el área de pediatría, 17.5% por medicina interna, 17.5% por medicina general, 13.5% por ortopedia y traumatología, 6.6% por reumatología, 6.2% por neumología, 5.7% por oftalmología, 4.9% por neurología y 7% por otras especialidades ⁽⁵⁰⁾.

En un estudio previo ⁽⁵¹⁾ realizado en nuestro servicio en pacientes de primera vez de la consulta externa de reumatología, realizado en 800 pacientes se encontró que antes de ser valorados por el reumatólogo, el 58% había utilizado GC. Una vez valorado el paciente se concluyó que el uso de GC estaba correctamente indicado solo en el 13.7% y se encontraron efectos adversos aparentes en el 20%, sobre todo la presencia de facies Cushingoide y aumento de peso. En los pacientes que estaban usando GC la primera prescripción fue realizada en el 55% por un médico general; en el 20% por un médico especialista; en el 7% por un familiar o amigo; en el 3% por un empleado de farmacia y en el 15% por la combinación de dos o más de ellos. Los fármacos más utilizados fueron la dexametasona en un 30.9%, la betametasona en un 34.12% y la prednisona en un 21.96%. La mayoría utilizó dosis bajas (≤ 7.5 mg de prednisona o equivalente al día) (41.2%) y medias (>7.5 pero $<$ de 30 mg/d) (20.2%). Los efectos adversos se relacionaron con el tiempo de uso, dosis acumulada y con el tipo y número de GC utilizados y la ruta de administración.

Índice de gravedad en Síndrome de Cushing (CSI).

Actualmente no se cuenta con instrumentos clinimétricos para la medición de la gravedad del síndrome de Cushing iatrógeno (SCI) Solamente contamos con un índice de gravedad de Cushing diseñado por Sonino y cols (⁵²). El cual fue validado en pacientes con Síndrome de Cushing endocrinológico (SCE). Este índice consta de 8 variables clínicas que se califican de 0 a 3 (tabla 1) con un intervalo de puntaje total de 0 a 16. La validación se realizó en 14 pacientes con SCE evaluados de manera independiente por dos endocrinólogos antes y después del tratamiento. La calificación promedio obtenida antes del tratamiento fue de 8.5 ± 2.7 (observador 1) y de 8.4 ± 2.8 (observador 2) y después del tratamiento de 1.9 ± 1.6 para los dos observadores ($p < 0.001$). La concordancia interobservador medida por kappa fue de 0.45 (ítem 2) a 1.00 (ítems 5, 6 y 7). El coeficiente de correlación intraclase fue de 0.95 antes del tratamiento y de 0.87 después del mismo. El CSI correlacionó con los niveles de cortisol urinario y con dos escalas globales de gravedad y de cambio a tratamiento medidas por el médico (GSIS y GSC). No se reportaron medidas de sensibilidad al cambio. Este instrumento no se ha empleado en pacientes con SCI por lo que se desconocen sus características clinimétricas en este grupo de pacientes, aunque se espera sean similares a los pacientes con SCE.

TABLA 1. INDICE CLÍNICO PARA GRADO DE SEVERIDAD EN SÍNDROME DE CUSHING.

Ítems CSI	ausente	Leve	grave
Distribución de la grasa	0	1	2
Lesiones cutáneas	0	1	2
Debilidad Muscular	0	1	2
Trastornos del estado de ánimo	0	1	2
Hipertensión	0	1	2
Diabetes	0	1	2
Hipocalemia	0	1	2
Alteraciones relacionadas al género	0	1	2

*CSI: Índice de gravedad de Cushing (Cushing's syndrome severity index)

II) Planteamiento del problema y justificación:

- Debido al uso y abuso generalizado de GC en la población general y la frecuencia de efectos adversos es importante poder evaluar a los pacientes con SCI de manera rápida y sencilla con un instrumento clinimétrico que evalúe la gravedad y la respuesta a los esquemas de reducción de GC.

III) Objetivos:

- Validar al español el CSI modificado aplicado a pacientes con SCI
- Correlacionar las manifestaciones clínicas y de laboratorio del paciente con Síndrome de Cushing iatrógeno con el CSI modificado.
- Correlacionar el puntaje del CSI con niveles séricos de ACTH y Cortisol.
- Determinar la influencia del tipo de GC y dosis sobre el puntaje del CSI modificado

IV) Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, transversal

V) Material y Métodos:

Previamente se realizó la traducción directa al español por dos traductores bilingües cuya lengua materna era el español. Posteriormente se realizó una reunión de consenso para escoger una de las traducciones en base a equivalencia lingüística y semántica. Después se realizó una traducción inversa (retrotraducción), es decir la traducción del español al inglés de la versión previa por un traductor bilingüe cuya lengua materna era el inglés, sin conocimiento previo del instrumento y su traducción se comparó con el instrumento original. Se realizó una reunión de consenso para determinar la versión preliminar del instrumento que iba a usarse.

El estudio se realizó en dos fases.

Un primer estudio piloto para evaluar el CSI aplicado en su versión original y valorar si no requería cambios. En este estudio se incluyeron a 30 pacientes con enfermedades reumatológicas, tanto hospitalizados como de consulta externa del Hospital General de México.

En este estudio piloto se tuvieron los siguientes criterios de inclusión: 1) Mayores de 18 años que aceptaron participar 2) Que supieran leer y escribir 3) Antecedentes de uso de GC sistémicos de dosis bajas (<7.5mg/día por 4 semanas), dosis medias (7.5-30 mg/día por 2 semanas), dosis altas (>30 mg /día por 1 semana). 4) Indicación de GC únicamente por enfermedad reumatológica.

Criterios de Exclusión: Mujeres Embarazadas. Uso de GC por otra causa diferente a problema reumatológico.

Todos los pacientes llenaron una hoja de consentimiento informado (Véase Anexo I), así como un cuestionario dirigido por un encuestador de recolección de datos el cual abarcó tanto datos demográficos generales, así como las características de los GC empleados y la forma de uso. Además se registró la presencia o ausencia de eventos adversos. (Véase Anexos II- III).

Los pacientes fueron estratificados en base a la dosis empleada durante el último mes (dosis bajas, medias y altas⁵³). Se calcularon las dosis diarias y acumuladas en mg de prednisona o equivalente. Para valorar la variabilidad interobservador, el CSI fue aplicado por dos observadores de forma independiente el mismo día en que se evaluó al paciente (Véase anexo IV).

En base a los resultados obtenidos en este estudio piloto, se observó una concordancia interobservador baja, lo que llevó a modificar el cuestionario original de Sonino y cols para cushing endógeno sobre todo en los ítems que califican las variables clínicas como obesidad central, alteraciones cutáneas y debilidad muscular, los cuales eran calificados de forma poco objetiva por apreciación del observador; por lo cual fueron modificadas utilizando escalas más objetivas. (Véase anexo V)

A esta versión preliminar del CSI se le hicieron modificaciones en el ítem 1 (distribución de la grasa) donde se decidió usar el índice cintura/cadera como medida de obesidad central y considerar a la existencia de facies característica de luna llena un agravante que aumenta un punto a los que se encuentran en las categorías de normal (0) leve/moderada (1) y sin cambios en la categoría de grave (2). En el ítem 2 (lesiones cutáneas) se decidió usar la regla de los 9 utilizada en

quemaduras para determinar la extensión de las lesiones y se consideró grave a las $\geq 18\%$. En el ítem 3 (debilidad muscular) se implementó la escala de fuerza muscular considerando una debilidad grave a aquellos con grado 0 a 3- afección leve a moderada en grado 3+ a 4 y normal con grado 5. El resto de los ítems se conservo sin cambios.

Para determinar la capacidad discriminativa del instrumentó se aplicó a los siguientes pacientes:

- ♦ Grupo 1: 5 pacientes con uso de GC y con facies de Cushing característica;
- ♦ Grupo 2: 5 pacientes con uso crónico de GC sin facies cushingoide;
- ♦ Grupo 3: 3 pacientes con síndrome de Cushing endógeno
- ♦ Grupo 4: 5 pacientes con obesidad importante pero sin antecedente de uso de GC
- ♦ Grupo 5: 5 voluntarios sanos.

Mediciones: A todos los sujetos se les realizó determinación de niveles séricos de ACTH y cortisol en ayunas; electrolitos séricos y química sanguínea. Para la validez convergente se les aplicó el EuroQoL 5D (Anexo VI) como medida de calidad de vida relacionada a la salud. Los pacientes con uso de GC llenaron un cuestionario dirigido sobre las características del uso de GC. El CSI modificado se aplicó el mismo día por 2 observadores de forma independiente para valorar la concordancia interobservador.

VI) Análisis estadístico:

Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión utilizando medias y desviación estándar para variables dimensionales y frecuencias para variables nominales y ordinales.

En variables con distribución no paramétrica, se emplearon medianas e intervalos como medidas de resumen.

Se determinó la validez de apariencia y contenido. Para el estudio de la consistencia se utilizó el coeficiente de correlación intraclase y para la homogeneidad se utilizó alfa de Cronbach. Se correlacionó el puntaje total con los niveles de ACTH y cortisol (Validez de criterio). Se correlacionó el puntaje del CSI con EuroQoL 5D y con una EVA de 0 a 100 mm de valoración global por el paciente (Validez convergente). La variabilidad interobservador fue medida con el estadístico Kappa y con el coeficiente de correlación intraclase.

VII) Definición de variables:

1) Obesidad central: Se clasificó en base al Índice cintura/cadera (ICC) que es un indicador de la distribución de grasa corporal que permite distinguir entre la obesidad de tipo androide con predominio de la grasa en la parte superior del tronco, también conocida como “en forma de manzana” o central, de la de tipo ginecoide predominantemente en las caderas o en forma de pera. Las medidas se hacen midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante, o bien a nivel de las crestas iliacas y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos.

Los valores normales para la población mexicana mestiza son de 0.77 a 0.84 para las mujeres y 0.78 a 0.93 para hombres. Las cifras más altas indica distribución de tipo androide y las menores, una distribución ginecoide. Su fórmula es la siguiente:

(54)

$$\text{Índice cintura/ cadera} = \frac{\text{Cintura cm}}{\text{Cadera cm}}$$

Se ha visto que una relación entre cintura y cadera superior a 1.0 en varones y a 0.8 en mujeres está asociado a un aumento en la probabilidad de contraer diversas enfermedades (diabetes mellitus, enfermedades coronarias, tensión arterial).

Se consideran normales valores de < de 95 en hombres y < 85 en mujeres, obesidad central leve de 0.95 a 1.0 en hombres y de 0.85 a 0.90 en mujeres, y obesidad central marcada a valores de >1.0 en hombres y >de 0.95 en mujeres.

2) **Facies Cushingoide:** Habitus externo de un paciente con hipercortisolismo presentando cara de luna llena, pletórica con o sin hipertrichosis, y obesidad central. Puede haber Giba dorsal (acumulo de grasa en región media dorsal alta) y acné (lesiones comedogénicas que aparecen en cara y tronco).

3) **Estrías:** Lesiones cutáneas que aparecen en tronco y extremidades que se observan de color rojizo cuando son de reciente aparición o blanquecino cuando son lesiones de mayor tiempo de evolución.

4) **Fragilidad en la piel:** adelgazamiento y atrofia cutánea con aparición de equimosis aun con contactos leves.

Para la clasificación de lesiones cutáneas se utilizará la regla de los 9's (Fig1) considerando que la afección de \leq de 9% de la superficie corporal es una afección leve y $>9\%$ de afección de la superficie corporal es una afección grave.

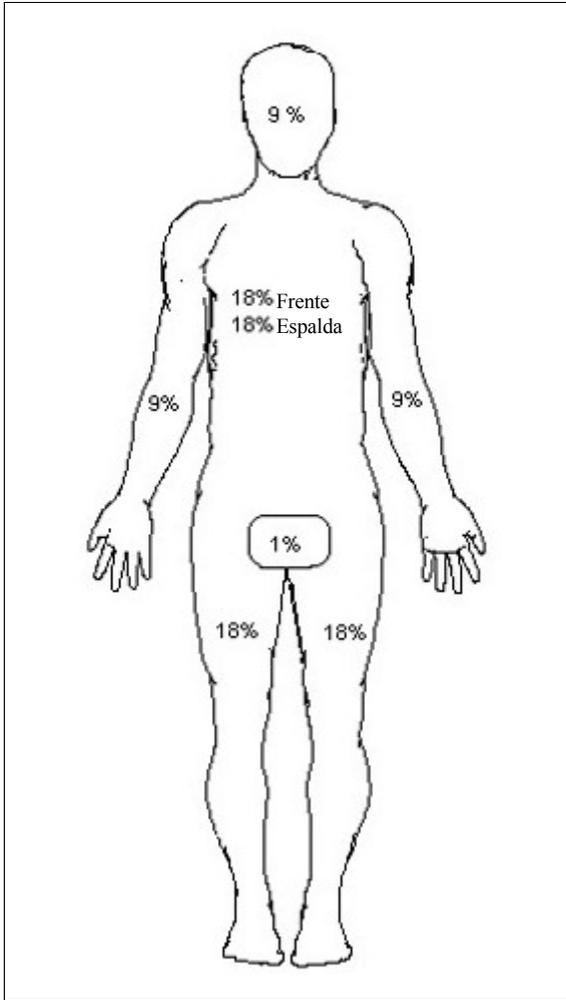


Fig1: Regla de los 9's ⁽⁵⁵⁾

5) Infecciones agregadas: Aumento de la predisposición o susceptibilidad a infecciones. Se considera infecciones graves a las que ameritan uso de antibióticos IV u hospitalización e infecciones leves aquellas que no ameritan hospitalización ni uso de antibióticos IV.

6) Debilidad muscular: Deterioro en la función de grupos musculares para realizar actividades cotidianas, que bien puede condicionar solo disminución o bien

incapacidad funcional importante. De acuerdo a la escala de puntuación de debilidad muscular tenemos que: 0= ausencia de contracción voluntaria, 1= Se produce contracción, pero no desplazamiento, 2= Se produce desplazamiento pero no vence gravedad, 3= Vence gravedad, 4 (-)= Vence gravedad y una débil oposición al examinador. 4(+)= Vence a una oposición fuerte del examinador. 5= Fuerza normal. En el cuestionario CSI se tomo como ausente, leve (fuerza muscular en puntuación 4,5), y moderado (por debajo de 3).⁽⁵⁶⁾

7) Trastornos de conducta: Aquellas alteraciones del estado de ánimo. Se dice que son leves cuando el individuo puede controlarlas, sin que afecte su desempeño cotidiano y moderadas, cuando implica un deterioro funcional y requiere apoyo por médico especialista en salud mental.

8) Hipertensión arterial (HTA): Aumento de la presión arterial sistémica. Se medirá con esfigmomanómetro. Un valor $\geq 140/90$ mmHg se considerará como hipertensión arterial. Se considera HTA leve la presión arterial diastólica entre >90 mmHg y ≤ 105 mmHg e HTA grave a la presión arterial diastólica >105 mmHg.

9) Diabetes mellitus: Se medirá por medio de la determinación los niveles de glucosa plasmática en sangre venosa. Un valor mayor de 126 mg/dl (7 mmol/L) en ayunas se considera como diagnóstico.

11) Dosis de GC:

*Bajas: $< 0 = a 7.5$ mg/día de prednisona o equivalente.

*Medias: 7.5 – 30 mg (día de prednisona o equivalente).

*Altas: 30-100 mg/día de prednisona o equivalente

VII) Resultados:

Para el primer estudio piloto se reclutaron 30 pacientes con edad promedio de 48 ± 10.6 años; de los cuales; 27 eran mujeres (90%), 7 pacientes (23.3%) con escolaridad primaria, 6 (20%) con nivel secundaria, 9 (30%) con bachillerato, 8 (26.7%) con licenciatura. La escolaridad promedio fue de 11 ± 3.8 años. En el 30% (9 pacientes) se reportó alcoholismo y en 26.7% tabaquismo (8 pacientes).

Los diagnósticos reumatológicos principales fueron: Lupus Eritematoso Generalizado en 14 pacientes (46.6%), Artritis Reumatoide en 7 pacientes (23.3%), Vasculitis primaria en 4 pacientes (13%), Osteoartrosis en 3 pacientes (10%), Enfermedad humana por modelantes en 1 paciente (3.3%) y Hombro doloroso en un paciente (3.3%).

La calificación promedio del CSI por el primer observador fue de 3.27 ± 1.86 , y del segundo observador fue de 2.20 ± 1.75 ($p= 0.000$).

Las calificaciones promedio y la concordancia interobservador de cada uno de los ítems que comprende el CSI, así como sus significancias estadísticas, se describen en la tabla 2

TABLA 2. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LA APLICACIÓN DEL CSI.

CSI					
Item	Observador 1	Observador 2	P	Kappa	P
	Media(DS)	Media(DS)			
1	0.77 (9.82)	0.73 (0.87)	0.66	0.735	0.000
2	0.80 (0.55)	0.53 (0.63)	0.011	0.432	0.001
3	0.07 (0.25)	0.13 (0.35)	0.317	0.268	0.114
4	0.73 (0.45)	0.20 (0.41)	0.000	0.063	0.536
5	0.10 (0.40)	0.10 (0.40)	1.0	1.0	0.000
6	0.10 (0.31)	0.10 (0.31)	1.0	1.0	0.000
7	0.03 (0.18)	0.03 (0.18)	1.0	1.0	0.000
8	0.60 (0.68)	0.43 (0.57)	0.059	0.75	0.000
Total	3.27 (1.86)	2.2 (1.75)	0.000	0.147	0.036

En los Item 2 y 4, fueron donde se apreció menor calificación, lo que traduce una amplia variabilidad interobservador.

El alfa de Cronbach de los 8 ítems del CSI del primer observador fue de 0.45 y de 0.41 para el segundo observador.

Al estratificar a los pacientes por la dosis empleada se observó que los pacientes con uso de dosis altas tuvieron mayores puntajes del CSI, comparados con los de dosis bajas y medias. También se observó una tendencia de un puntaje significativamente mayor del primer investigador en relación con el segundo.

(Tabla 3)

TABLA 3. PUNTAJES DEL CSI EN BASE A DOSIS DE GC EMPLEADA.

	D. Bajas.	D. Medias	D. Altas.	p
CSI observador 1	2.5 ±1.65	2.7 ± 1.83	4.6 ± 1.43	0.015
CSI observador 2	1.3 ± 0.82	1.7 ± 2	3.6 ± 1.35	0.001
p	0.009	0.023	0.023	

Los puntajes del CSI no se correlacionaron con las dosis diarias ni con la dosis acumulada de GC ni con el tiempo de uso pero si con la presencia de efectos adversos y el tipo de dosis utilizada. (Tabla 4)

TABLA 4: CORRELACIÓN DEL CSI CON USO DE GC Y EA

Característica	CSI observador 1	CSI observador 2
	r(p)	r (p)
Dosis diaria	0.30 (0.10)	0.30 (0.11)
Dosis acumulada	0.22 (0.25)	0.32 (0.08)
Tiempo de uso	0.16 (0.40)	0.13 (0.49)
Tipo de dosis	0.49 (0.006)	0.55 (0.002)
Número de efectos adversos	0.70 (0.000)	0.61 (0.000)
Presencia de efectos adversos	0.44 (0.000)	0.32 (0.088)

En la segunda fase al utilizar el CSI modificado se obtuvieron los siguientes resultados:

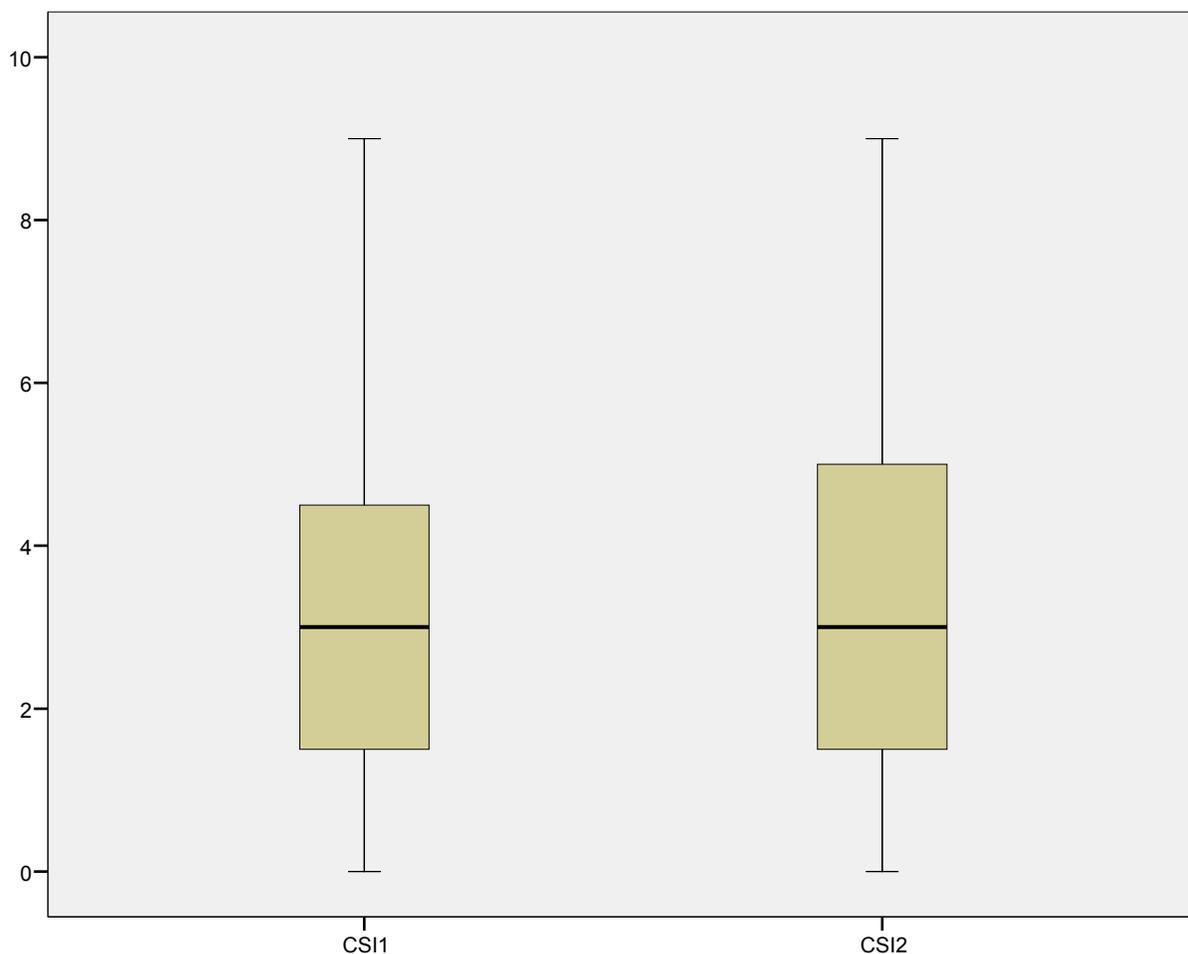
Se incluyeron 23 pacientes, en el grupo 0: 5 controles sanos; grupo 1: 5 usuarios de glucocorticoides con facies de cushing; grupo 2: 5 pacientes usuarios de glucocorticoides sin facies de cushing; grupo 3: sólo se incluyeron 3 pacientes con diagnóstico de síndrome de cushing endógeno; grupo 4: pacientes obesos sin uso de GC.

Los pacientes tuvieron un promedio de edad de 33.09 ± 12.3 años, escolaridad de 12.04 ± 7.12 años.

El grupo 1 con edad promedio de 27.6 ± 10.3 , escolaridad de 10 años ± 4.8 años y mediana de dosis día de prednisona o equivalente de 10 (5- 60) mg y mediana de dosis acumulada de 9375 (2460- 19987 mg) y tiempo de uso de 36 meses. En el grupo 2 un promedio de edad de 46.6 años (± 18.7 años), con escolaridad promedio de 6.4 ± 4.5 años y mediana de dosis día de prednisona o de 10 (5- 50 mg) con mediana de dosis acumulada de 7200 (2100- 23250 mg) y tiempo de empleo de 30 meses.

La calificación promedio del CSI modificado del primer observador fue de 3.30 ± 2.5 ; y del el segundo observador fue de 3.30 ± 2.8 , ($p= 0.99$). (Ver gráfica 1)

Gráfica 1.



Las calificaciones promedio y la concordancia interobservador de cada uno de los ítems que comprende el CSI modificado así como sus significancias estadísticas, se describen en la siguiente tabla:

TABLA 5. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LA APLICACIÓN DEL CSI modificado.

CSI modificado						
Ítem	Observador 1	Observador2	P	Kappa	P	ICC (IC 95%)*
	Media(DE)	Media(DE)				

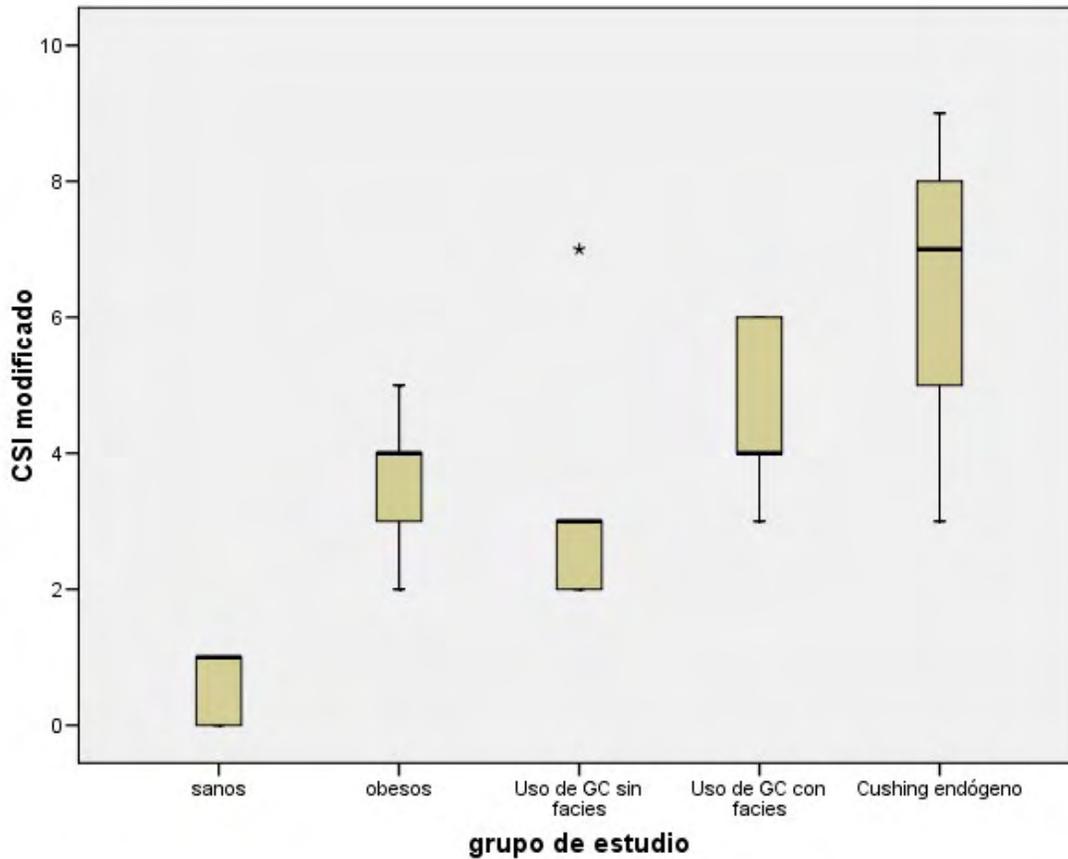
1	1.04 (0.88)	1.26 (0.75)	0.06	0.54	0.000	0.80(0.58- 0.91)
2	1.13 (0.82)	1.00 (0.85)	0.08	0.81	0.000	0.92(0.81- 0.96)
3	0.26 (0.45)	0.13 (0.34)	0.08	0.60	0.002	0.63(0.30- 0.82)
4	0.04 (0.21)	0.04 (0.21)	1.00	1.00	0.000	1.0 (1.0- 1.0)
5	0.22 (0.52)	0.22 (0.52)	1.00	1.00	0.000	1.0 (1.0- 1.0)
6	0.13 (0.34)	0.13 (0.34)	1.00	1.00	0.000	1.0 (1.0- 1.0)
7	0.13 (0.46)	0.13 (0.46)	1.00	1.00	0.000	1.0 (1.0- 1.0)
8	0.38 (0.58)	0.39 (0.58)	1.00	0.82	0.000	0.87(0.71- 0.94)
Total	3.3 (2.5)	3.3 (2.34)	1.0	0.55	0.00	0.89(0.77- 0.95)

* ICC coeficiente de correlación intraclase

El Alfa de Cronbach de los 8 ítems del CSI modificado fue de 0.68 e incluyendo la calificación total fue de 0.76.

Los promedios de calificación de CSI modificado en cada uno de los subgrupos estudiados se muestran en la siguiente gráfica, mostrando que quienes obtuvieron mayor puntaje de CSI modificado fueron los pacientes con síndrome de cushing endógeno, seguido de los usuarios de glucocorticoides con facies. (Ver gráfica 2)

Gráfica 2. CSI modificado

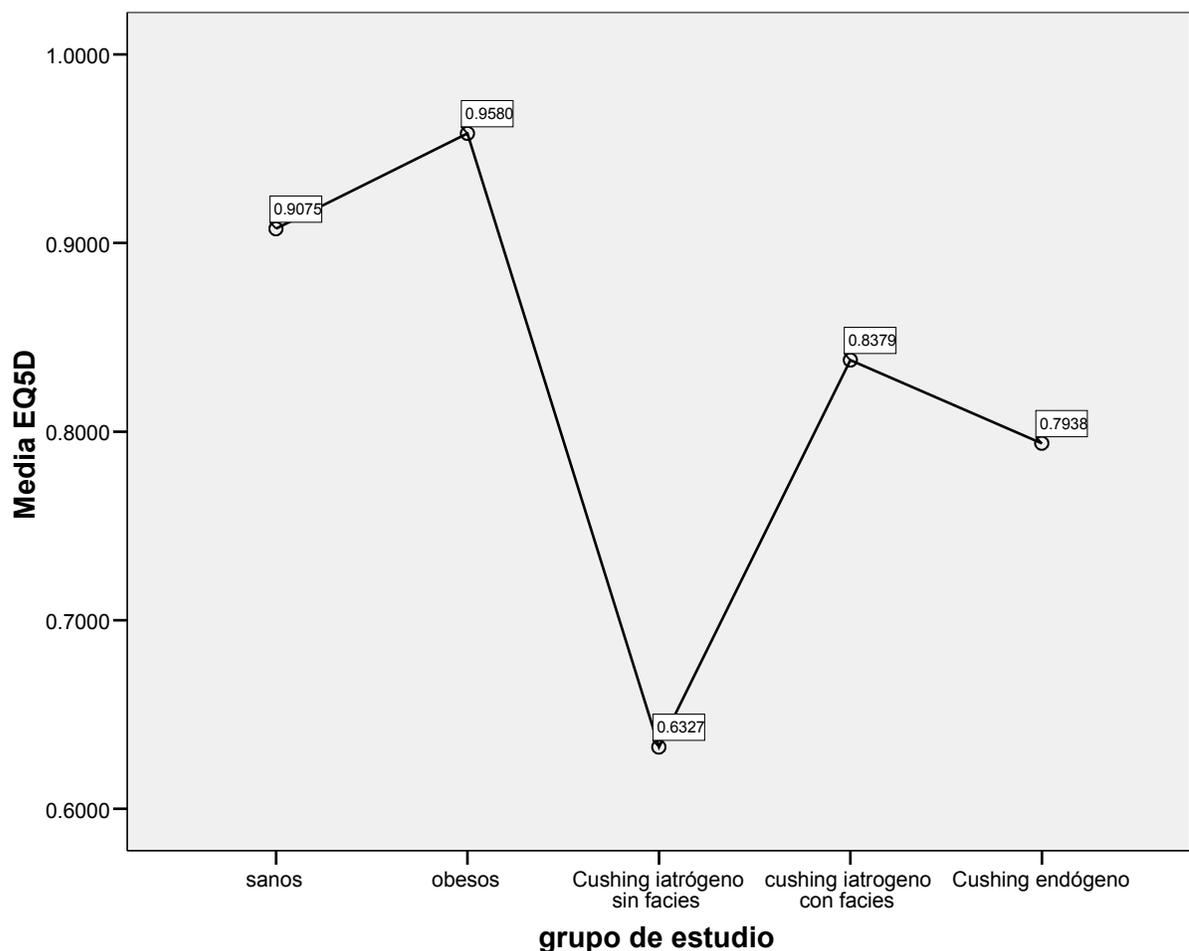


La calificación media de CSI modificado en pacientes sanos fue de 0.6 ± 0.5 , la de pacientes obesos de 3.6 ± 1.14 ; la de usuarios de GC sin facies de 3.4 ± 2.1 ; los usuarios de GC con facies fue de 4.6 ± 1.34 y los pacientes con síndrome de cushing endógeno fue de 6.33 ± 3.1 .

Sólo se encontraron diferencias significativas de la calificación de CSI entre pacientes sanos y el resto de los grupos; las comparaciones entre los otros grupos no fueron significativas.

En este grupo de pacientes se realizó EuroQol5D (EQ5D) encontrando promedio de EQ5D 0.83 ± 0.21 (0.27- 1.0). Entre el grupo de sanos se reporta de 0.91 ± 0.13 ; en el grupo de usuarios de GC con facies de cushing de 0.84 ± 0.22 ; el grupo de usuarios de GC sin facies cushingoide de 0.63 ± 0.27 ; los pacientes con Síndrome de cushing endógeno fue de 0.79 ± 0.18 y en el grupo de obesos 0.95 ± 0.09 .

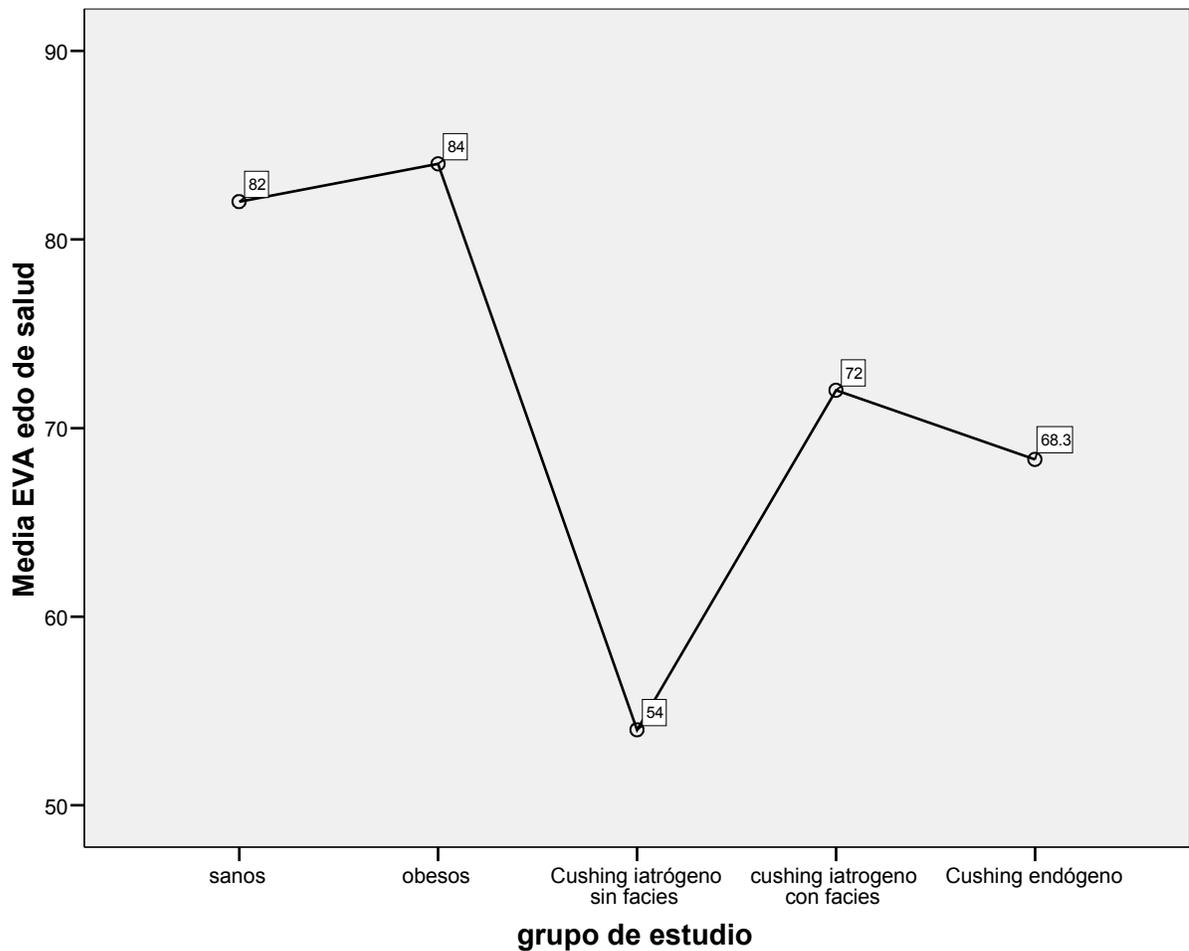
Gráfica 3.



Se evaluó Escala visual análoga de calidad de vida (EVA) en los mismos pacientes con un promedio de 72.4 ± 23.7 (0- 100). En el grupo de sanos, el

promedio fue de 82 ± 19.2 ; entre usuarios de GC con facies fue de 72 ± 21.9 ; en el grupo de usuarios de GC sin facies fue de 54 ± 36.5 ; en los pacientes con cushing endógeno de 68.3 ± 17.6 y en el grupo de obesos fue de 84 ± 5.5 .

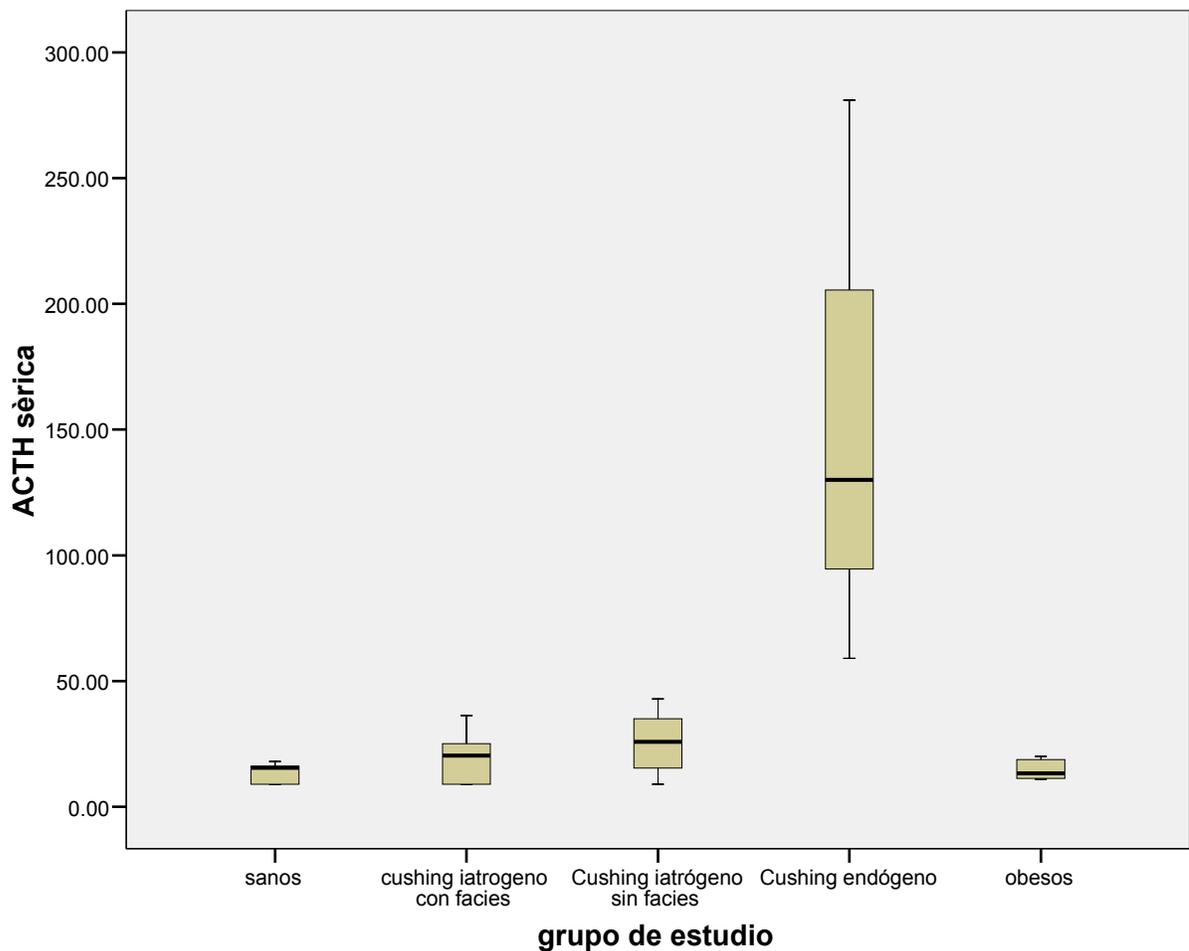
Gráfica 4.



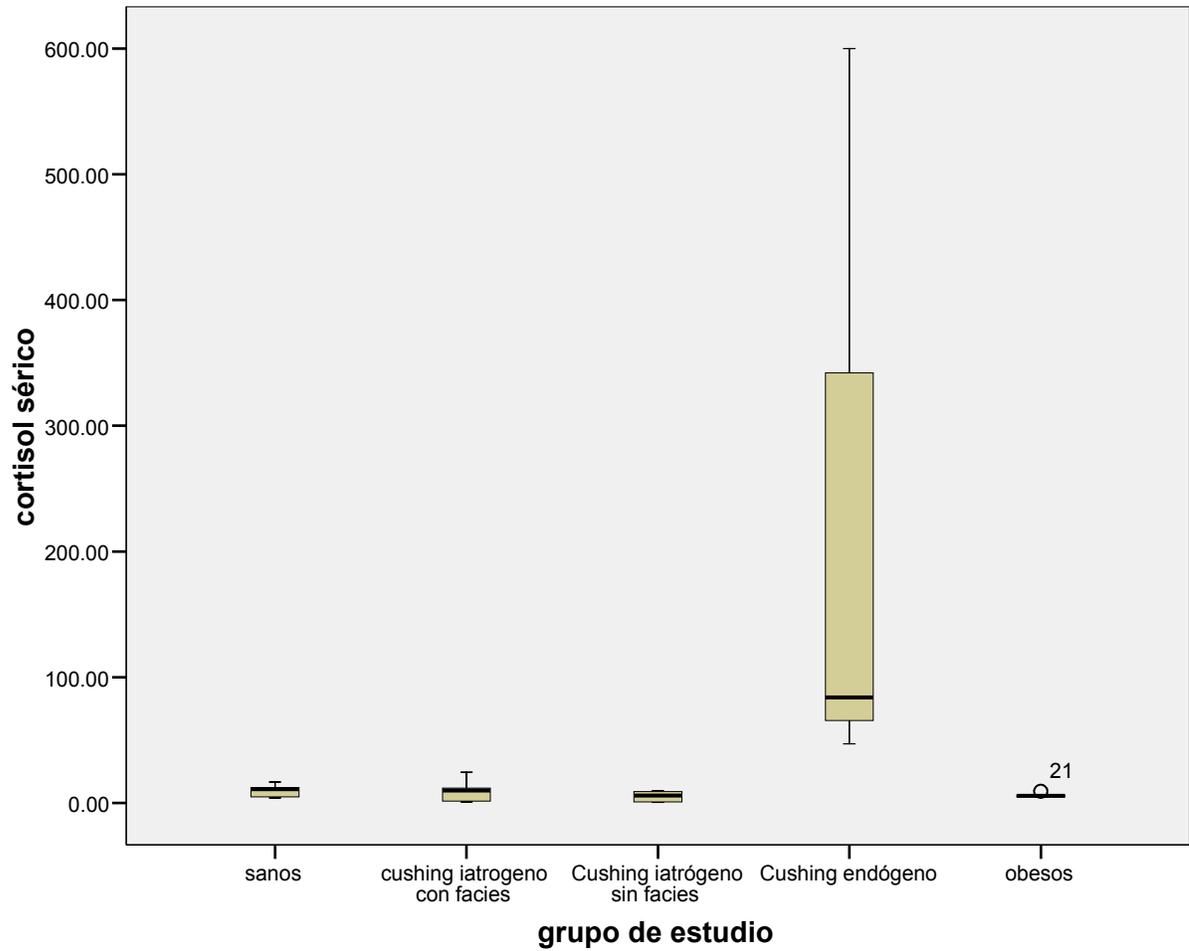
El valor promedio de ACTH en el grupo total de pacientes fue de 36.5 ± 59.31 con una mediana de 18 (9- 281) y de cortisol de 38.45 ± 123.78 con mediana de 9 (0.48- 600). En el grupo de sujetos sanos, el nivel de ACTH promedio fue de 13.5 ± 4.25 y de cortisol de 9.7 ± 5.3 ; el grupo usuario de GC con facies de cushing tuvo

un promedio de ACTH 19.96 ± 11.56 y de cortisol 9.6 ± 9.6 ; el grupo de pacientes usuarios de GC sin facies de cushing reportó un promedio de ACTH de 25.62 ± 13.84 y de cortisol de 5.2 ± 4.4 ; en el grupo de sujetos con síndrome de cushing endógeno el promedio de ACTH se determinó de 156.7 ± 113.3 y de cortisol 243.67 ± 309.14 y por último el grupo de obesos con facies cushingoide se reporta promedio de ACTH de 14.88 ± 4.24 y cortisol de 6.14 ± 5.76 .

Gráfica 5.



Gráfica 6.



En la siguiente gráfica se muestra la correlación del cuestionario CSI modificado con los parámetros evaluados. (Véase tabla 6)

Tabla 6. Correlación CSI modificado

Variable	R	P
ACTH	0.62	0.002
Cortisol	0.35	0.104
EQ5D	-0.50	0.015
EVA	-0.423	0.040

No se encontró correlación con las dosis acumuladas de glucocorticoides ni dosis diaria o tiempo de uso de GC. En el subanálisis realizado sólo en pacientes usuarios de GC, se encontró que el cortisol sérico correlaciona con la dosis acumulada de GC con una r de 0.75 ($p= 0.013$).

CARACTERÍSTICAS CLINICAS, USO DE GC Y EFECTOS ADVERSOS:

En el primer estudio piloto se incluyeron 30 pacientes con edad promedio de 48 ± 10.6 años; de los cuales; 27 eran mujeres (90%) y uso crónico de GC. En base a la dosis diaria de prednisona o equivalente se dividieron en 3 grupos conformados por 10 pacientes cada uno:

El grupo de dosis bajas tuvo una ingesta promedio de 4.89 ± 2.11 mg/día, con una mediana de 5 (0.23 -7.5 mg/día).

En el grupo de dosis medias, la ingesta promedio fue de 16.84 ± 6.33 mg/día, mediana de 19 (7.8- 27 mg/día).

Finalmente en el grupo de dosis altas, la ingesta promedio fue de 193.13 ± 252.26 mg/día, mediana 50 (35.9-665 mg/día).

Los principales GC utilizados fueron prednisona en 23 pacientes (76.7%), 6 pacientes con dexametasona (20%), 4 con Betametasona (13.3%), 2 con deflazacort (6.7%) y 6 con administración de Metilprednisolona IV (20%).

La razón de uso fue por actividad de la enfermedad de base en 20 pacientes (67%) y por dolor en el resto.

En cuanto a la información de los eventos adversos, encontramos que solo a 11 pacientes (36.7%) el médico que prescribió el GC les informó acerca de los efectos adversos, solo a 23 pacientes (76.7%) se les dio seguimiento médico con un tiempo entre cada cita de 1.5 ± 1.62 meses. El 20% de los pacientes, refirió visita médica única.

Los eventos adversos informados por el médico y los reportados presentes por el paciente se observan en la tabla 7

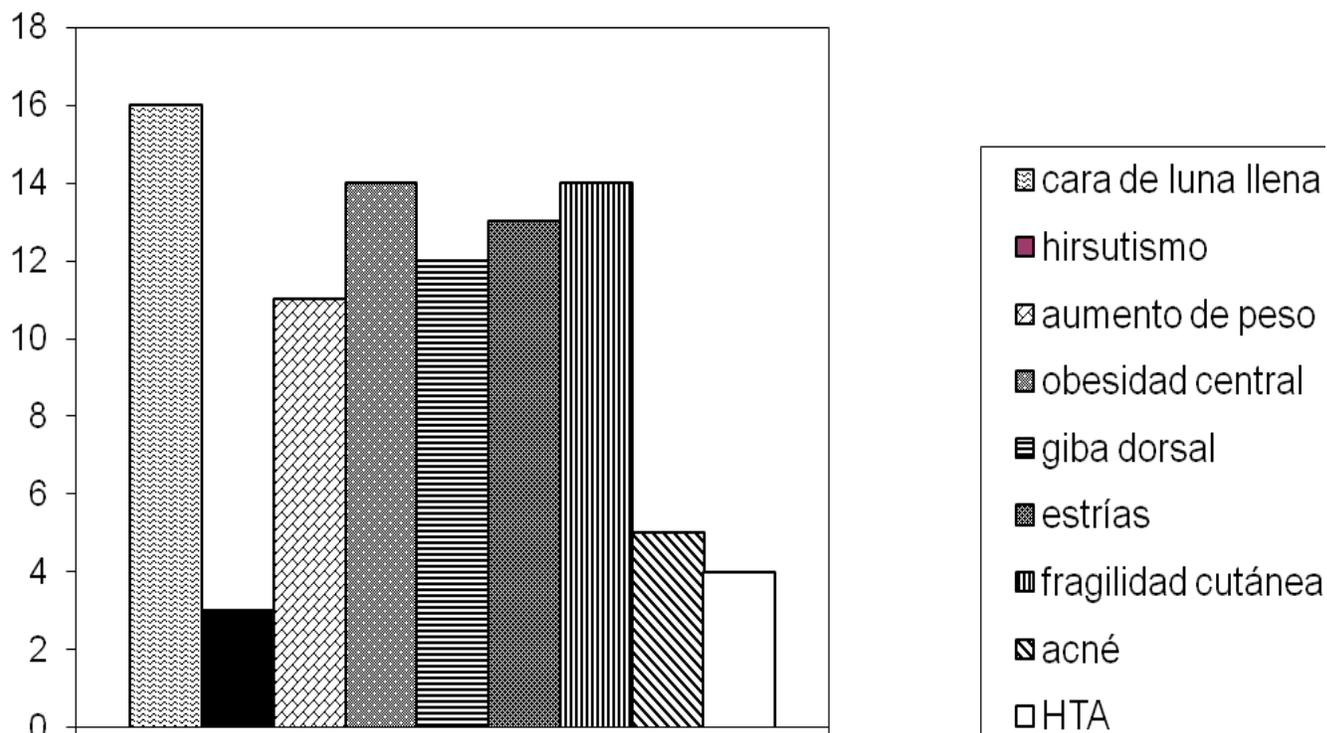
TABLA 7. EVENTOS ADVERSOS DE GC REPORTADA POR LOS PACIENTES.

	Eventos Adversos Informados		Eventos Adversos Presentes	
	N	%	N	%
Cambios de conducta	6	20	21	70
Dificultad para dormir	5	16.7	10	33.3
Aumento de peso	11	36.7	18	60
Acné	8	26.7	8	26.7
Hipertensión Arterial	4	13.3	5	16.7
Hiper glucemia	4	13.3	1	3.3
Osteoporosis	4	13.3	0	0
Equimosis	8	26.7	15	50
Cataratas	3	10.0	2	6.7
Glaucoma	2	6.7	0	0
Gastritis	9	30.0	10	33.3
Debilidad Muscular	2	6.7	8	26.7

Síndrome de Cushing	7	23.3	12	40
Hirsutismo	2	6.7	8	26.7
Otros	1	3.3	0	0
Osteonecrosis	0	0	0	0

Después de la valoración por el médico se reportaron efectos adversos secundarios al uso de GC en 28 pacientes (93.3%) con una mediana de 2 (0-7) de efectos adversos. (Gráfica 7)

Gráfica 7: Efectos adversos reportados por el médico



En 12 pacientes (40%) se reportó una suspensión brusca del tratamiento con GC y de ellos en 8 (67%) se reportaron manifestaciones de supresión.

La densitometría ósea solo se obtuvo en 2 pacientes (6.7%), reportándose ambas con osteopenia. A 7 pacientes (23.3%) se les prescribió calcio y Vitamina D en 1 paciente (3.3%). Al momento de surtir la receta en la farmacia, la receta médica solo fue pedida en el 36.7%.

En términos generales, la principal vía de administración de los GC fue oral, en 20 pacientes (66.7%), en 3 pacientes se administró por vía intramuscular (10%), y en 7 pacientes (23.3%) se administraron por vías combinadas (VO e IM o IV).

El tiempo promedio de uso de GC fue de 20.9 ± 30.2 meses con una mediana de 7.9 (0.60-144 meses). La dosis diaria promedio fue de 71.6 ± 165.6 mg/ día de prednisona (0.23-665 mg/día)

La dosis acumulada total de GC fue de 10409.7 ± 13573.66 mg /día con una mediana de 4962.5 (170-54 000) mg/día.

VIII) Discusión:

Los pacientes con enfermedades reumatológicas usan con frecuencia GC debido a su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Su empleo de manera global en población adulta es del 1- 3% de la población general. Los efectos indeseables al uso de GC se relacionan con la dosis acumulada, duración del tratamiento y factores idiosincrásicos entre otros; aunque existen pocos estudios al respecto ^(13, 14,15). Uno de los efectos adversos asociados al uso de GC es el síndrome de cushing iatrógeno.

El CSI fue creado para valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con Síndrome de Cushing endógeno pero al aplicar este índice en pacientes con uso crónico de GC (sin demostrar la inhibición del eje HHS) se encontró una calificación promedio de 3.27 ± 1.86 en el primer observador y de 2.2 ± 1.75 en el segundo observador, siendo menor a lo reportado por Sonino y cols. Al modificarse el cuestionario, con definiciones más exactas y sin dejar la evaluación clínica del paciente al criterio del observador, se logra mejorar la reproducibilidad, la consistencia de los resultados y el acuerdo interobservador.

Las variables de laboratorio en el cuestionario logran una kappa bastante satisfactoria y en las variables clínicas en donde en el estudio piloto no se logró una buena cifra, se logra elevar la kappa hasta ser satisfactoria (sobre todo en las variables relacionadas a la distribución de la grasa, lesiones cutáneas y fuerza muscular).

Al correlacionar el cuestionario CSI modificado con las determinaciones séricas de cortisol y ACTH no se logra hacer una buena correlación entre cifras de cortisol y calificación de CSI modificado pero sí se demuestra una buena correlación de CSI modificado con el valor de ACTH determinado.

En el análisis de los grupos usuarios de GC se encuentra una adecuada correlación entre las cifras de cortisol sérico con la dosis acumulada de glucocorticoide con una significancia estadística, no así con el tiempo de empleo del medicamento u otras variables.

En relación con la presencia de efectos adversos se reportaron en el 93.3 % de nuestra muestra que es similar a lo reportado en un estudio poblacional con uso de GC a dosis bajas por ≥ 60 días que incluyó a 2446 personas con uso de una dosis diaria promedio de prednisona o equivalente de 16 ± 14 mg y reportó que el 90% de los pacientes tuvo al menos un efecto adverso asociado.

IX) Conclusiones

El CSI tiene una adecuada correlación con manifestaciones clínicas en pacientes con uso crónico de GC pero al incluir otros grupos de características clínicas similares como es el grupo de obesos con facies de cushing, el cuestionario no logra identificar a aquel sujeto con Síndrome de cushing. Se logra mejorar la concordancia interobservador al establecer mejores parámetros para evaluar las manifestaciones clínicas subjetivas. CSI no demostró una buena capacidad discriminativa. Tuvo una adecuada validez convergente y una buena consistencia y reproducibilidad.

Es necesario aumentar la población en cada grupo de estudio para obtener mejores resultados y realizar seguimiento en pacientes con síndrome de cushing iatrógeno para valorar la sensibilidad al cambio de este instrumento.

X) Bibliografía

1. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JM, Freeman A, George V et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res* 2006; 55:420-26.
2. McDonough, AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:131-37.
3. González-Albarrán O, García-Robles R. Síndrome de Cushing. *Medicine* 2000; 8: 1102-11.
4. Friel PN, Alexander T, Wright JV. Suppression of adrenal function by low-dose prednisone: assessment with 24-hour urinary steroid. *Hormone profiles - A review of five cases. Altern Med Rev* 2006; 11:40-6.
5. David SD, Berkowitz JS. Ocular effects of topical and systemic corticosteroids. *Lancet* 1969; 2:149-51.
6. Panzer SW, Patrinely JR, Wilson HK. Exophthalmos and iatrogenic Cushing's syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1994;10:278-82.
7. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine* 1976; 56: 39-65
8. Livanou T, Ferriman D, James VHT. Recovery of hypothalamo-pituitary adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 1967; 2:856-59.
9. Robinson BHB, Mattingly D, COPE CL. Adrenal function after prolonged corticosteroid therapy. *BMJ* 1962; 1:1579-83.
10. LaRochelle GE Jr; LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993; 95: 258-64.
11. Lewis GP, Jusko WJ, Burke CW, Graves L, Boston collaborative drug surveillance program. Prednisone side-effects and serum-protein levels. A collaborative study. *Lancet* 1971; 2: 778-80.
12. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 407-12.
13. Nichols T, Nugent CA, Tyler FH, Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 343-6.
14. Grant SD, Forsham PH, Di Raimondo C. Suppression of 17-hydroxycorticosteroids in plasma and urine by single and divided doses of triamcinolone. *N Engl J Med* 1965; 21: 1115-18.
15. Myles AB, Bacon PA, Daly JR. Single daily dose corticosteroid treatment. Effect on adrenal function and therapeutic efficacy in various diseases. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:149-53.
16. Thorn GW. Clinical considerations in the use of corticosteroids. *N Engl J Med*; 1966; 274:775-781.
17. Myles AB, Bacon PA, Daly JR. Single daily dose corticosteroid treatment. Effect on adrenal function and therapeutic efficacy in various diseases. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:149-53.
18. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004; 350:1304-13.

19. Friedman M, Strang LB. Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children. *Lancet* 1966; 2:568-72.
20. Byron MA, Jackson J, Ansell BM. Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis. *J Royal Soc Med* 1983; 76:452-57.
21. Czok D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 61-98
22. Plumpton FS, Besser M. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Brit J Surg* 1969; 56:216-19.
23. Sampson PA, Winston NE, Brooke BN. Adrenal function in surgical patients after steroid therapy. *Lancet* 1962; 2:322-25.
24. Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:367-83.
25. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007 (online first)
26. Walsh S, Jordan GR, Jefferiss C, Stewart K, Beresford JN. High concentrations of dexamethasone suppress the proliferation but not the differentiation or further maturation of human osteoblast precursors in vitro: relevance to glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2001; 40:74-83.
27. Paget S. Steroid cause osteoporosis. (Editorial) *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1-3
28. Goemaere S, Liberman UA, Adachi JD, Hawkins F, Lane N, Saag KG, et al. Incidence of nonvertebral fracture in relation to time on treatment and bone density in glucocorticoid-treated patients. A retrospective approach. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:170-75.
29. Haugeber G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:940-44.
30. ACR ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
31. Miyanishi K, Yamamoto T, Irita T, Motomura G, Jingushi S, Sueshi K, Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology* 2004
32. Heimann WG, Freiburger RH. Avascular necrosis of femoral and humeral heads after high-dosage corticosteroid therapy. *N Engl J Med* 1960; 263:672-75.
33. Bijlsma JWJ, Borres M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1033-37.
34. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:764-770.

35. Hui JYH, Woo PCY, Lo SS, Chan JCS. Over the counter medication and its effects. *Lancet* 2002; 359: 1120.
36. Hughes JM, Hichens M, Booze GW, Thorner MO. Cushing's syndrome from the therapeutic use of intramuscular dexamethasone acetate. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1848-49.
37. Kelly A, Nelson K, Goodwin M, McCluggage J. Iatrogenic Cushing's syndrome. *BMJ* 1972: 114.
38. Flavin DK, Fredrickson PA, Richardson JW, Merrit TC. Corticosteroid abuse – an unusual manifestation of drug dependence. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 764-66.
39. Patterson KC. Psychological dependency on steroids? *Ann Intern Med* 1971; 75: 111-13.
40. Meikle AW, Clarke DH, Tyler FH. Cushing syndrome from low doses of dexamethasone. A result of slow plasma Clearance. *JAMA* 1976; 235: 1592-93.
41. Himathongkam T, Dasanabhairachana P, Pitchayayothin N, Sriprapradang A. Florid Cushing's syndrome and hirsutism induced by desoximetasone. *JAMA* 1978; 239: 430-1.
42. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushing's syndrome. (letter) *Lancet* 1979; 207.
43. Grubb SR, Cantley LK, Jones DL, Carter WH. Iatrogenic Cushing's syndrome after intrapericardial corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1981; 95: 706-7.
44. Findlay CA, Macdonald JF, Wallace AM, Geddes N, Donaldson MDC. Childhood Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops, and repeat prescriptions. *BMJ* 1998; 317: 739-40.
45. Kimmerle R, Rolla AR. Iatrogenic Cushing's syndrome due to dexamethasone nasal drops. *Am J Med* 1985; 79: 535-37.
46. Shuster S. Over the counter sale of topical corticosteroids: the need for debate. *BMJ* 1985; 291: 38-9.
47. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MDC. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child* 2002; 87: 45-48.
48. Multicenter study on self-prescription in six Latin American countries. Drug Utilization Research Group, Latin America. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 488-93.
49. INTE. Informes del Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades. México, DF. 2001 Ene-Dic. Informe especial No.: 36.
50. Barreira-Mercado E. La corticoterapia en México y su relación con el Deflazacort. Europa Press, Sanofi Aventis 2007.
51. Álvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J, Casasola-Vargas J, Moctezuma-Ríos JF, García-García C, Medrano-Ramírez G, Lino-Pérez L, et al. The use of glucocorticoids by rheumatologic patients before attending a specialized department in México. *J Clin Rheumatol* 2008; 14:148-52.
52. Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava GA. A clinical index for rating severity in Cushing's syndrome. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 216-220.

53. Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 718-22.
54. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case- control study. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1640- 9.
55. Advanced Trauma Life Support course for physicians. 7ma edición. Chicago: American Collegue of Surgeons, 2004.
56. Harris E, Budd R, Genovese M, Firestein G, Sargent J, Sledge C. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. Philadelphia. 2005.

XI) Anexos

Anexo I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AUTORIZACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION

TITULO DEL PROTOCOLO

Validación del Índice de Gravedad en Cushing (CSI) en pacientes con síndrome de Cushing iatrógeno.

1. LA NATURALEZA Y PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO

Le ha sido solicitado tomar parte en un estudio para conocer el impacto del uso de glucocorticoides (cortisona) en su cuerpo y los cambios y complicaciones que ha generado. Si usted no ha tomado cortisona su participación nos ayudará a comparar las diferencias con los que si lo han hecho. Es importante que usted lea y comprenda la información en este consentimiento informado; sienta la libertad de hacer preguntas hasta que usted entienda completamente.

2. EXPLICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A SEGUIR

Una vez que Usted decida participar en este estudio, durante la primera consulta se le realizará una historia clínica completa, exploración física. Se le solicitará que llene 3 encuestas que le se serán proporcionadas por una persona designada para estos fines, la cual se identificará con Usted. El llenado de estas encuestas le tomará alrededor de 30 min. Si usted no toma cortisona solo llenará 2 encuestas. Además se le realizará una venopunción para tomar una muestra de sangre para el estudio de sus niveles de glucosa, potasio y hormonas como el cortisol y la ACTH que suelen afectarse por el consumo de cortisona.

Posteriormente y solo para los que toman cortisona, se le solicitará que acuda a revisión a las 6 semanas para repetir la revisión clínica y el llenado de dos cuestionarios y también se tomará una nueva muestra de sangre. Cada cita será confirmada previamente vía telefónica.

B) DURACIÓN ESPERADA DEL ESTUDIO Y NUMERO DE SUJETOS ESPERADOS EN PARTICIPAR

Este estudio durará 6 meses, durante los cuales Usted asistirá a una o dos citas (la inicial, y a las 6 semanas); aunque si Usted requiere atención médica antes de su cita podrá solicitarlo con su médico tratante.

3. POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

En este estudio, las posibles molestias que le puede ocasionar, es el tiempo que le lleve contestar los cuestionarios y la venopunción.

4. POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Los resultados de este estudio le servirán para tener un mejor conocimiento de su enfermedad y evitar complicaciones y ayudar a otras personas que conozcan el impacto del uso de cortisona. Sin embargo, es posible que usted no reciba beneficios directos de su participación en este estudio.

7. OFRECIMIENTO PARA CONTESTAR LAS PREGUNTAS SOBRE ESTE ESTUDIO

Si usted tiene preguntas sobre la conducción de este estudio, usted deberá contactar a: **Dr. Everardo Álvarez Hernández y/o a la Dra. Rosa C Barrera Guerra al teléfono 50043849 de 8:00 a 14:00 hrs.**

8. DERECHO DE CANCELAR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO/PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Usted es libre de dejar este estudio en cualquier momento. Su decisión tanto de no participar en este estudio como de dejarlo en cualquier momento después de haber iniciado no afectará su atención médica futura.

9. CONFIDENCIALIDAD

Todos los registros obtenidos mientras usted participa en este estudio así como todos los registros hospitalarios y del consultorio, estarán disponibles solo para el personal médico de la institución involucrada en su atención.

Los resultados de este estudio, incluyendo pruebas de laboratorio, podrán publicarse para fines científicos bajo el entendido de que su identidad no será revelada.

He leído, o lo han leído para mí, la información anteriormente escrita antes de firmar esta forma de consentimiento. Yo he tenido siempre la oportunidad amplia de preguntar y he recibido las respuestas que han satisfecho dichas preguntas. Si no participo o si descontinúo mi participación en este estudio no seré penalizado y no renunciaré a ninguno de mis derechos legales. Por lo tanto yo acepto voluntariamente tomar parte en este estudio.

He recibido copia de este acuerdo de consentimiento informado.

Por la firma de este consentimiento informado, no renuncio a ninguno de mis derechos legales.

PACIENTE

TESTIGO 1

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO 2

INVESTIGADOR
PRINCIPAL

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA

LUGAR, FECHA Y HORA DE FIRMAS

Anexo II: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Para ser llenado por el paciente

a) Si alguna vez ha tomado o recibido alguno (s) de los siguientes favor de subrayarlo (s)

Adrecort	Delta-diona	Indodex	Rumoquin NF
Alín o Alín Depot	Depomedrol	Kenacort	Rumosil NF
Artridol	Dexabión	Ledercort	Solumedrol
Artrilán	Dexa-grin	Lergosin	Taprodex
Bexime	Dexal	Meprosona F	Taxyl
BruLin	Dexametasan	Metax	Tedax
Metilprednisolona	Dexatam	Meticorten	Triamsicort
Calcort	Dexazolidin	Mexona	Vengesic
Celestamine F	Dexicar	Migradexan	Yalotal
Celestone	Deximet	Neuralin	Zolidime
Cordex	Dexona	Norapred	Prednisona
Cordex FM	Dextone	Novacort	Dexametasona
Cortacil	Dibasona	Ofisolona	Tiamidexal
Cortidex	Defensibal	Oxibit	Cronolevel
Cryometasona	Dilar	Prednidib	Fisopred
Cryosolona	Dilarmine	Promifen	Celestamine NS
Dartrizon	Diprospan	Realin	Claricort
Decadron	Flebocortid	Betametasona	Hidrocortisona
Decadronal	Galdecxan	Reusan	Methodexa
Decorex	Indarzona	Rumoquin	Nositrol
Predicar	Prednilem		

b) ¿ Quién le indicó o recomendó el o los medicamentos:

- 1) Médico general
- 2) Médico especialista (Reumatólogo, ortopedista, internista, etc)
- 3) Empleado de farmacia
- 4) Familiar o amigo

c) ¿Cómo se llama la enfermedad que tiene en las articulaciones?

Para ser llenado por el médico

Edad _____ Sexo: _____ Escolaridad: _____

Expediente: _____

Diagnósticos de filtro:

Tiempo de evolución de la enfermedad _____

Dosis y tiempo de los medicamentos con esteroides:

Efectos adversos por los fármacos: (Sx de Cushing):

¿Considera que el paciente ameritaba el tratamiento con GC?

Sí

No

¿Considera que el esquema utilizado fue adecuado?

Sí

No

Anexo III. Cuestionario (Fase II)

Nombre: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Expediente: _____

Escolaridad: _____

Alcoholismo: _____ Tabaquismo: _____

Otras toxicomanías: _____

Enfermedades concomitantes: _____

1) Nombre del o los GC que ha estado utilizando:

a) Prednisona b) Dexametasona c) Betametasona d) Deflazacort

e) Triamcinolona f) Metilprednisolona g) Otro: _____

2) ¿Cuál es la dosis utilizada? _____ mg/día prednisona o equivalente

3) ¿Toma la misma dosis todos los días? _____

4) Si no ¿Qué dosis toma cada día? _____

5) Si ha estado usando diferentes dosis (ej esquema de reducción) especificar dosis: _____

a) Dosis 1 _____ mg/d x _____ tiempo

b) Dosis 2 _____ mg/d x _____ tiempo

c) Dosis 3 _____ mg/d x _____ tiempo

d) Dosis 4 _____ mg/d x _____ tiempo

6) ¿Desde cuando toma el o los medicamento (s)? _____

7) ¿Cuál es la dosis acumulada? _____

8) ¿Cuál es el problema de salud por el cual ha estado usando el medicamento?

9) ¿Quién le recomendó el medicamento por primera vez?

- a) Médico general b) Médico familiar c) Internista d) Alergólogo
e) Gastroenterólogo f) Nefrólogo g) Neumólogo h) Reumatólogo
i) Neurólogo j) Oftalmólogo k) Ortopedista/traumatólogo
l) Empleado de farmacia m) Familiar o amigo n) Automedicación

10) ¿La persona que se los recomendó le informó acerca de los posibles riesgos que tiene el uso de estos medicamentos?

11) ¿Recibió seguimiento médico desde que inició el tratamiento?

12) Si contesto si: ¿Cada cuando la cita su médico para la valoración del tratamiento?

13) Si contesto no: ¿Sólo acudió al médico en una ocasión y continuó comprando el medicamento sin ninguna otra valoración?

14) ¿O por qué razón continua utilizando el medicamento?

15) ¿Usted recuerda que se le haya informado acerca de los posibles efectos adversos de los GC? Tales como:

- a) Cambios de conducta b) Dificultad para dormir c) Aumento de peso

- d) Acné e) Aumento de la presión arterial f) Aumento de la glucosa en sangre (Diabetes) g) Osteoporosis h) Equimosis/ fragilidad de la piel
- i) Cataratas j) Glaucoma (incremento en la presión del ojo) k) Gastritis
- l) Debilidad muscular m) Síndrome de Cushing n) Osteonecrosis
- o) Hirsutismo p) Otro: _____

16) ¿Ha tenido alguna de estas complicaciones desde que comenzó a tomar los GC? ¿Cual?

- a) Cambios de conducta b) Dificultad para dormir c) Aumento de peso
- d) Acné e) Aumento de la presión arterial f) Aumento de la glucosa en sangre (Diabetes) g) Osteoporosis h) Equimosis/ fragilidad de la piel
- i) Cataratas j) Glaucoma (incremento en la presión del ojo) k) Gastritis
- l) Debilidad muscular m) Síndrome de Cushing n) Osteonecrosis
- o) Hirsutismo p) Otro: _____

17) ¿Desde que inició tratamiento con GC se le ha realizado alguna densitometría ósea? _____

18) ¿Desde el inicio de tratamiento con estos medicamentos ha recibido tratamiento con alguno de los siguientes medicamentos y a que dosis?

- a) Estrógenos (Premarin u otro preparado) _____
- b) Calcio (carbonato, gluconato, lactato, acetato de calcio) _____
- c) Bifosfonatos (alendronato, risedronato) _____
- d) Vitamina D (calcitriol) _____
- e) Calcitonina _____
- f) ninguno

19) ¿Alguna vez ha suspendido de forma brusca el tratamiento con GC?

20) ¿Tuvo molestias cuando lo hizo y cuáles? _____

21) ¿Alguna vez le solicitaron receta para venderle el medicamento?

22) Datos a la exploración física:

a) Facies de luna llena b) Hirsutismo c) Obesidad central

d) Giba dorsal e) estrías f) fragilidad cutánea/equimosis g) acné

h) Aumento de la presión arterial i) Aumento de peso j)

Otro _____

Anexo IV: Índice de Gravedad del Síndrome de Cushing (CSI)

1) Distribución de la grasa

0= normal

1= obesidad central leve con/sin facies

2= Obesidad central marcada con/sin facies

2) Lesiones cutáneas

0= ausente

1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones

2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones.

3) Debilidad muscular

0= ausente

1= leve (sin incapacidad funcional)

2= Grave (con incapacidad funcional)

4) Trastornos de conducta

0= ausente

1= leves (cambios de conducta menores que no requieren apoyo psiquiátrico)

2= graves (trastornos de conducta mayores que afectan substancialmente los niveles individuales de funcionamiento y requieren ayuda psiquiátrica)

5) Hipertensión

0= ausente (presión sanguínea diastólica \leq 90 mmHg)

1= Leve (presión sanguínea diastólica >90 mmHg y \leq 105 mmHg)

2= grave (presión sanguínea diastólica >105 mmHg)

6) Diabetes

0= ausente (puede existir tolerancia a la glucosa disminuida)

1= leve (glucosa sérica $<$ 11 mmol/l)

2= grave (glucosa sérica ≥ 11 mmol/l)

7) Hipocalcemia

0= ausente (K sérico > 3.4 mmol/l)

1= leve (K sérico 3.4-3.2 mmol/l)

2= grave (K sérico < 3.2 mmol/l)

8) Alteraciones relacionadas al género

a. Mujeres

0= ausente

1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes:
hirsutismo y/o pérdida de pelo; anormalidades menstruales.

2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes:
hirsutismo y/o pérdida de pelo; amenorrea.

b. Hombres

0= ausente

1= disminución de la libido, impotencia ocasional

2= impotencia

Anexo V: Índice de Gravedad del síndrome de Cushing (CSI) modificado

9) Distribución de la grasa (Si hay facies de luna llena aumentar un punto en las dos primeras categorías)

0= normal (ICC: <0.95 hombres o < 0.85 mujeres)

1= obesidad central leve (ICC: 0.95 a 1.0 en hombres o 0.85 a 0.90 en mujeres)

2= Obesidad central marcada (ICC: > 1.0 en hombres o > a 0.95 en mujeres)

10) Lesiones cutáneas

0= ausente

1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones (extensión de $\leq 18\%$ de sc)

2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones. ($> 18\%$ de sc)

11) Debilidad muscular

0= ausente (grado 5)

1= leve/moderada (sin incapacidad funcional) (Grado 3+ a 4)

2= Grave (con incapacidad funcional) (grado 0 a 3-)

12) Trastornos de conducta

0= ausente

1= leves (cambios de conducta menores que no requieren apoyo psiquiátrico)

2= graves (trastornos de conducta mayores que afectan substancialmente los niveles individuales de funcionamiento y requieren ayuda psiquiátrica)

13) Hipertensión¹

0= ausente (presión sanguínea diastólica ≤ 90 mmHg)

1= Leve/moderada (presión sanguínea diastólica >90 mmHg y ≤ 105 mmHg)

2= grave (presión sanguínea diastólica >105 mmHg)

14) Diabetes²

0= ausente (puede existir tolerancia a la glucosa disminuida)

1= leve/moderada (glucosa sérica < 11 mmol/l o 198 mg/dl)

2= grave (glucosa sérica ≥ 11 mmol/l o 198 mg/dl)

15) Hipokalemia³

0= ausente (K sérico > 3.4 mmol/l)

1= leve (K sérico 3.4-3.2 mmol/l)

2= grave (K sérico < 3.2 mmol/l)

16) Alteraciones relacionadas al género

a. Mujeres

0= ausente

1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes:
hirsutismo y/o pérdida de pelo; anormalidades menstruales.

2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes:
hirsutismo y/o pérdida de pelo; amenorrea.

b. Hombres

0= ausente

1= disminución de la libido, impotencia ocasional

2= impotencia

¹ La determinación de la presión sanguínea se refiere a la mediana de valores sin uso de tratamiento antihipertensivo.

² Los niveles de glucosa se refieren a la mediana de valores sin uso de tratamiento específico.

³ Los niveles de potasio se refieren a la mediana de valores sin tratamiento específico.

Anexo VI: EuroQol 5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su salud el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- No puedo lavarme o vestirme

Actividades Cotidianas (ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas actividades familiares o recreativas)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- No puedo realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo dolor o malestar moderados
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

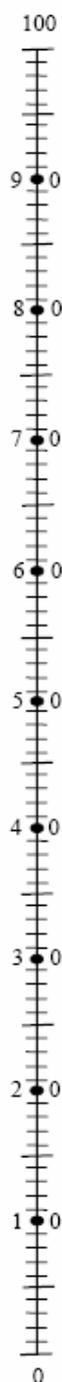
- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

Para ayudar a la gente a describir que tan bueno o que tan malo es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, que tan bueno o que tan malo es su estado de salud el día de hoy. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique que tan bueno o que tan malo es su estado de salud el día de hoy.

**Su estado
de salud
hoy**

El mejor estado
de salud
imaginable



El peor estado
de salud
imaginable

Como las respuestas son anónimas, nos ayudará a entenderlas mejor si proporciona un poco de información personal, contenida en las siguientes preguntas

1. ¿Tiene experiencia con enfermedades graves?
(conteste a las tres situaciones)

	Sí	No
<i>en usted</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>en su familia</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>en el cuidado de otros</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN EL CUADRO

2. ¿Cuántos años tiene?

3. Es usted:

Hombre	Mujer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN EL CUADRO

4. Es usted:

<i>fumador</i>	<input type="checkbox"/>
<i>ex-fumador</i>	<input type="checkbox"/>
<i>nunca ha fumado</i>	<input type="checkbox"/>

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN EL CUADRO

5. ¿Trabaja o ha trabajado en servicios de salud o sociales?

Sí	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN EL CUADRO

Si ha contestado sí, anote ¿de qué?.....

6. ¿Cuál es su principal actividad actual?

<i>empleado o trabaja por su cuenta</i>	<input type="checkbox"/>
<i>retirado o jubilado</i>	<input type="checkbox"/>
<i>tareas domésticas</i>	<input type="checkbox"/>
<i>estudiante</i>	<input type="checkbox"/>
<i>buscando trabajo</i>	<input type="checkbox"/>
<i>otros (por favor especifique)</i>	<input type="checkbox"/>

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN EL CUADRO

7. ¿Nivel de estudios realizados?

Sabe leer y escribir	<input type="checkbox"/>
Primaria	<input type="checkbox"/>
Secundaria	<input type="checkbox"/>
Preparatoria	<input type="checkbox"/>
Profesional	<input type="checkbox"/>

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN EL CUADRO

8. Si conoce su código postal, ¿podría escribirlo aquí?

9. Si tiene teléfono, anótelo por favor.

GRACIAS