

TRABAJOS ESPECIALES

MANEJO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Marcos M. Lima-Martínez^{1,2}, José Zerpa³, Yorly Guerrero³, Jenny Rivera³, Marly Vielma³, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar. ²Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición, Anexo A Centro Médico Orinoco. Ciudad Bolívar. ³Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):147-156

RESUMEN

El exceso crónico de glucocorticoides se acompaña de una amplia variedad de signos y síntomas conocidos como síndrome de Cushing. Esta condición, ocurre con mayor frecuencia por causas iatrogénicas cuando los glucocorticoides son usados como terapia antiinflamatoria por tiempo prolongado. El mecanismo patogénico del Cushing endógeno puede dividirse en dependiente o independiente de ACTH. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, el síndrome de Cushing continúa siendo un reto para el clínico. En este artículo, basado en niveles de evidencia científica y en la experiencia clínica de la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se presenta el protocolo de manejo del Síndrome de Cushing, el cual incluye criterios diagnósticos, manejo clínico y tratamiento de esta condición.

Palabras Clave: Síndrome de Cushing, cortisol, ACTH, hipófisis.

ABSTRACT

Chronic glucocorticoid excess is accompanied by a wide range of signs and symptoms known as Cushing's syndrome. This condition most commonly arises from iatrogenic causes when glucocorticoids have been used as anti-inflammatory treatment for a long time. The pathogenetic mechanism of endogenous Cushing's syndrome can be divided into ACTH dependent and ACTH independent. Despite major advances in diagnosis and therapy, Cushing's syndrome is frequently a challenge for the clinician. In this paper, based on levels of scientific evidence and clinical experience in the Unit of Endocrinology, IAHULA, we present the protocol for the management of Cushing's syndrome, which includes: diagnostic criteria, clinical management and treatment of this condition.

Key Words: Cushing's syndrome, cortisol, ACTH, pituitary.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cushing (SC) consiste en un conjunto de signos y síntomas producidos por concentraciones elevadas de glucocorticoides en la circulación. El exceso de los mismos puede originarse en las glándulas suprarrenales (SC endógeno, por exceso de cortisol) o por la administración de glucocorticoides a dosis suprafisiológicas por tiempo prolongado (SC exógeno). A su vez, el SC endógeno puede ser independiente o dependiente de adrenocorticotropina (ACTH). El independiente de ACTH resulta de la secreción excesiva de cortisol por parte de tumores suprarrenales benignos (14%) o malignos (5%). El dependiente de ACTH es frecuentemente ocasionado por

la secreción hipofisaria de ACTH (70%) y se denomina Enfermedad de Cushing (EC), mientras que el 10% es causado por tumores extra-hipofisarios (secreción ectópica de ACTH), siendo la causa más frecuente el carcinoma microcítico de pulmón, seguido por los tumores malignos de timo, carcinoides y tumores de los islotes pancreáticos. Se ha descrito en menos del 1% de los casos el SC secundario a secreción ectópica de hormona liberadora de corticotropina (CRH)¹.

Estudios poblacionales demuestran que el SC tiene una incidencia de 2,3 millones de casos al año²; sin embargo, estudios realizados en grupos poblacionales de alto riesgo han demostrado hipercortisolismo endógeno en el 0,5 – 1% de

Artículo recibido en: Julio 2013. Aceptado para publicación en: Agosto 2013.

Dirigir correspondencia a: Marcos M. Lima Martínez; Email: marcoslimamedical@hotmail.com

pacientes con hipertensión arterial^{3,4}, 6 – 9% de pacientes con incidentalomas adrenales^{5,6}, 2 – 3% de diabéticos mal controlados^{7,8} y en 11% de sujetos con osteoporosis y fracturas vertebrales^{9,10}. Por tanto, debido al incremento en la prevalencia de esta patología y por ser nuestro servicio de Endocrinología un importante centro de referencia en la región occidental del país, surgió la iniciativa

de analizar consensos de sociedades científicas internacionales, ensayos clínicos, metanálisis, así como revisiones sistemáticas y generales, correspondientes a SC, con el fin de unificar criterios en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta condición clínica, manteniéndonos cónsonos con la realidad de nuestro centro asistencial y de nuestra población.

TABLA 1. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

| Evidencia | Descripción |
|------------------------|---|
| Muy Baja Calidad (MBC) | Opinión de expertos con un número pequeño de estudios no controlados que lo apoyan |
| Baja Calidad (BC) | Series grandes de estudios no controlados |
| Mediana Calidad (MC) | Uno o un número pequeño de estudios controlados o metanálisis. |
| Alta Calidad (AC) | Estudios controlados o series grandes de estudios no controlados con suficiente tiempo de seguimiento |

Fuente: Guyatt GH, et al¹¹. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924-926.

DESARROLLO DE RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia¹¹. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la tabla 1. Por su parte, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas en el texto como “se recomienda” si derivan de evidencia de mediana o alta calidad, y recomendaciones débiles expresadas en el texto como “se sugiere”, si están basadas en evidencia de muy baja o baja calidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Las manifestaciones clínicas del SC son variables



Fig. 1. Estrías Purpúreas en un Paciente con Síndrome de Cushing

y difieren en severidad dependiendo del grado y la duración del hipercortisolismo. La obesidad central constituye la manifestación más común y a menudo es el signo inicial en los pacientes. Además, es frecuente encontrar fascies de “luna llena”, acúmulo de grasa en la región

cervicodorsal y supraclavicular, estrías purpúreas (figura 1), adelgazamiento de la piel, debilidad en la musculatura proximal, fatiga, hipertensión arterial, acné, hirsutismo, intolerancia a la glucosa, disminución del deseo sexual e irregularidades menstruales. Otros hallazgos

relativamente frecuentes incluyen: atrofia muscular, equimosis, osteoporosis e inclusive trastornos neuropsicológicos como depresión, irritabilidad y disfunción cognitiva^{12,13}. La frecuencia con que se presentan estas alteraciones se resume en la tabla 2.

TABLA 2. FRECUENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

| Signos y Síntomas | Frecuencia (%) |
|--------------------------------------|----------------|
| Obesidad central | 97% |
| Fascies de luna llena | 89% |
| Hipertensión arterial | 76% |
| Adelgazamiento cutáneo y equimosis | 75% |
| Diabetes o intolerancia a la glucosa | 70% |
| Disfunción gonadal | 69% |
| Debilidad muscular | 68% |
| Hirsutismo, acné | 56% |
| Desórdenes neuropsicológicos | 55% |
| Osteoporosis | 40% |
| Edema | 15% |
| Polidipsia/Poliuria | 10% |
| Infecciones fúngicas | 8% |

Fuente: Modificado de Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3121-3131.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING

Se recomienda realizar una historia clínica detallada a fin de conocer si existen antecedentes de consumo de glucocorticoides a dosis altas que pudieran causar SC exógeno¹². Se sugiere realizar pruebas de despistaje para SC sólo a los siguientes grupos¹²:

- Pacientes con características clínicas altamente predictivas de SC (tabla 2) (BC).
- Pacientes con hallazgos inusuales para la edad (ejemplo, niños con osteoporosis e hipertensión arterial) (BC).
- Niños con talla baja y aumento de peso (MBC).

- Pacientes con incidentaloma adrenal (MBC).

Pruebas de Despistaje

Para la evaluación inicial del SC se sugiere realizar una de las siguientes pruebas¹²:

- Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche.
- Cortisol libre en orina de 24 horas.
- Prueba larga a dosis bajas de dexametasona (2 mg/día por 48 horas).
- Cortisol en saliva a medianoche (no disponible actualmente en nuestro medio).

El propósito de estas pruebas es demostrar la presencia de hipercortisolismo y el desajuste en la retroalimentación fisiológica del eje hipotálamo

– hipófisis – suprarrenal. En nuestro medio, la prueba inicial que se realiza con mayor frecuencia es la de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche, debido a que resulta económica y fácil de realizar. Se considera que la prueba es positiva para hipercortisolismo cuando el valor de cortisol entre las 8 - 9 am del día siguiente es superior a 5 µg/dL (BC)¹². Con este punto de corte se obtiene una elevada sensibilidad principalmente en pacientes que cursan con hipercortisolismo leve; sin embargo, tiene una baja especificidad. Por tal motivo, algunos endocrinólogos prefieren la prueba larga con dosis bajas de dexametasona, la cual consiste en administrar 0,5 mg de dexametasona a las 9 am del día 1, y luego repetir esta dosis a intervalos de 6 horas (2 mg/día) por 48 horas, con la posterior determinación de cortisol a las 8 am del día 3, es decir, 6 horas después de la administración de la última dosis de dexametasona, conservando el mismo punto de corte de 5 µg/dL (MBC)¹². Para pacientes pediátricos (menores de 40 Kg) la dosis de dexametasona se calcula a 30 µg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas¹². Los falsos positivos pueden ocurrir por disminución en la absorción de dexametasona, insuficiencia hepática y renal, así como por sustancias o drogas que aumentan el metabolismo de la dexametasona por inducción del CYP3A4 tales como alcohol, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, entre otras (tabla 3)^{14,15}. Se destaca que no existe ningún punto de corte que permita identificar a todos los pacientes con hipercortisolismo, ya que el 8% de los pacientes con SC muestran una supresión menor de 2 µg/dL a pesar de la presencia de la enfermedad¹⁶.

Por su parte, la determinación de cortisol en orina de 24 horas, tiene como fundamento la medición de la fracción libre (no unida a proteínas) de dicha hormona; sin embargo, este valor puede ser extremadamente variable y solo un valor cuatro veces mayor al normal para el ensayo es diagnóstico de SC (MBC)¹. Además, los pacientes no deben tomar mayor cantidad de agua de la habitual antes de realizar la prueba debido a que algunos estudios han demostrado que esto puede incrementar los valores de cortisol urinario (BC)¹⁷⁻¹⁹. Finalmente, antes de realizar esta prueba debe valorarse el funcionalismo renal a través de la de-

terminación sérica de urea y creatinina para evitar falsos negativos. Los falsos positivos asociados a esta prueba se deben a condiciones como la obesidad, depresión, ansiedad y alcoholismo, todos los cuales son causas reconocidas de pseudo-Cushing²⁰. En nuestro medio, los métodos inmunoenzimáticos disponibles para la determinación de cortisol urinario pueden dar falsos positivos debido a que no discriminan entre el cortisol y sus metabolitos. Para tal fin, sería necesario el uso de métodos más avanzados como cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, siglas en inglés de High performance liquid chromatography) o espectrofotometría de masas, con los cuales no contamos y por tanto limitan el uso de esta prueba²¹⁻²³.

La prueba de despistaje que cuenta con la mayor sensibilidad y especificidad (sensibilidad 92-100%, especificidad 93-100%) es la determinación de cortisol salival a medianoche (MC)²⁴⁻²⁶. Esta prueba se basa en que en individuos sanos con un ciclo convencional estable de sueño-vigilia, existe una caída en las concentraciones de cortisol a medianoche con un posterior ascenso a las 3 - 4 am, y un pico entre las 7 - 9 am. Por tanto, la pérdida del ritmo circadiano con ausencia del nadir de cortisol a medianoche es una anomalía bioquímica que permite diagnosticar SC^{27,28}. Para la realización de esta prueba el paciente debe recolectar entre las 11 pm y las 12 am (en dos noches) una muestra de saliva en un tubo plástico, con la ventaja de que la misma permanece estable a temperatura ambiente incluso por varias semanas, y posteriormente debe ser llevada al laboratorio.

En Estados Unidos, los métodos mejor validados para la determinación de cortisol en saliva son ELISA y espectrofotometría de masas²⁹. Con estas técnicas, los sujetos normales usualmente presentan valores de cortisol menores de 145 ng/dL, observándose una buena correlación entre los valores de cortisol salival y sérico en sujetos sanos^{29,30}. Desafortunadamente, esta prueba no se encuentra disponible actualmente en nuestro país.

En la tabla 3 se muestran las principales drogas que pueden interferir con las pruebas de despistaje para el diagnóstico de SC.

TABLA 3. FÁRMACOS QUE AFECTAN LAS PRUEBAS DE DESPISTAJE PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CUSHING

| FÁRMACOS |
|--|
| Drogas que aceleran el metabolismo de la dexametasona por inducción del CYP3A4 Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Primidona, Rifampicina, Rifapentina, Pioglitazona |
| Drogas que disminuyen el metabolismo de la dexametasona por inhibición del CYP3A4 Itraconazol, Ritonavir, Fluoxetina, Diltiazem, Cimetidina |
| Drogas que incrementan la concentración de la globulina fijadora de corticosteroides (CBG) y pueden falsamente elevar el cortisol Estrógenos, Mitotano |
| Drogas que incrementan la concentración de cortisol urinario Carbamazepina, fenofibrato, Carbenoxolona y algunos glucocorticoides sintéticos. |

Fuente: Nieman LK, et al¹². The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526-1540.

Diagnóstico de la Causa de SC

Una vez demostrada la presencia de hipercortisolismo y por ende de SC, el siguiente paso es determinar si el mismo es ACTH dependiente o independiente. Esta distinción se realiza mediante la determinación de los niveles plasmáticos de ACTH a las 8 am, de tal modo que en el SC ACTH independiente, esta hormona se encuentra suprimida (ACTH < 10 pg/mL), mientras que en el SC ACTH dependiente está normal o aumentada (ACTH ≥ 10 pg/mL) (MBC)¹. Cabe destacar que algunos pacientes con EC pueden tener concentraciones de ACTH en el límite inferior normal, y de igual forma algunos pacientes con tumores suprarrenales pueden presentar una concentración no suprimida de ACTH. Por tal motivo, con el fin de aumentar la sensibilidad de la prueba, se sugiere en aquellos pacientes con valores de ACTH en plasma entre 5 – 10 pg/mL, realizar la determinación de ACTH a los 30, 60 y 90 minutos posterior a la administración de hormona liberadora de corticotropina (CRH) a dosis de 100 µg VIV; una respuesta plana de ACTH es indicativa de un SC de origen adrenal, mientras que un incremento del 30 – 50% de la ACTH con respecto a la basal sugiere un SC ACTH dependiente (BC)^{13,31,32}.

En caso de un SC ACTH independiente, se deben realizar estudios imagenológicos como Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia

Magnética Nuclear (RMN) a fin de identificar el tipo y la localización de la lesión suprarrenal. Los adenomas suprarrenales usualmente son pequeños, con bordes bien definidos, homogéneos, de menor densidad que el agua en TAC (< 10 unidades Hounsfield) e isointenso al hígado con alto contenido lipídico en un T2 de RMN. Por el contrario, el carcinoma suprarrenal es con frecuencia mayor de 6 cm de diámetro, de bordes irregulares, con una densidad mayor de 10 unidades Hounsfield (TAC) y poco homogéneo debido a la presencia de necrosis y hemorragia, con intensidad aumentada intermedia en T2 (RMN)³³.

Por su parte, el diagnóstico del SC ACTH dependiente representa un auténtico reto diagnóstico, ya que es necesario definir si la causa es un tumor hipofisario o extrahipofisario hipersecretante de ACTH. Para tal fin, se han propuesto diferentes pruebas, una de ellas es la prueba con CRH. En la EC la respuesta de ACTH está aumentada aunque la concentración basal de ACTH esté normal como se explicó previamente; mientras que en el caso de que exista secreción extrahipofisaria de ACTH, la concentración basal de la hormona está aumentada pero no hay respuesta a la CRH (MBC)^{13,32}.

Otra prueba que ha sido usada durante mucho tiempo en el diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente es la prueba con dosis altas

de dexametasona, que consiste en administrar 8 mg de dexametasona a las 11 pm y al día siguiente determinar el cortisol a las 8 am; en sujetos normales se consiguen concentraciones menores de 2 µg/dL (MBC). Los pacientes con SC por adenoma hipofisario presentan una supresión de cortisol plasmático mayor de 50% en comparación con los valores de referencia; aquellos con tumores extrahipofisarios secretores de ACTH, no muestran tal supresión. Se destaca que esta prueba es poco específica independientemente del protocolo y el punto de corte usado, por lo cual tiene poca utilidad por sí sola en el diagnóstico diferencial del SC³⁴⁻³⁶.

En todo paciente con sospecha de SC ACTH dependiente se recomienda realizar una RMN contrastada con gadolinio con énfasis en área sellar, a pesar de que esta técnica es incapaz de identificar la presencia de tumores de hipófisis en el 50% de los pacientes¹. La presencia de un adenoma hipofisario en un paciente con manifestaciones clínicas y datos paraclínicos concordantes ofrece un diagnóstico definitivo de EC sin necesidad de pruebas invasivas (MC)^{1,32}.

En la actualidad, se considera el cateterismo del seno petroso inferior el gold standard para establecer el diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente (MC)^{13,32,34}, y se sugiere en todos aquellos sujetos en los cuales los estudios clínicos, bioquímicos o imagenológicos son discordantes (MBC)¹. El seno petroso inferior recibe el drenaje sanguíneo de la hipófisis. Debido a que la mitad de la hipófisis drena al seno petroso inferior del mismo lado, se debe tomar muestra simultánea de los dos senos petrosos. En condiciones normales la concentración de ACTH es similar en ambos senos y se corresponde con la concentración en sangre periférica. En caso de tener un adenoma hipofisario productor de ACTH, se obtendrá una relación entre la concentración de ACTH en el seno petroso correspondiente (derecho o izquierdo) y la sangre periférica mayor de 2; mientras que esta relación será menor de 2 en caso de estar presente un tumor extrahipofisario productor de ACTH (MC)^{1,32,34}. Cuando a esta prueba se agrega la estimulación con CRH, los resultados son más fiables³⁷. Una relación de ACTH entre

seno petroso y sangre periférica mayor de 3 a los 5 minutos después de la administración de CRH es un dato característico que permite diagnosticar con certeza un adenoma hipofisario productor de ACTH (MC)^{1,32,34}. Esta técnica se lleva a cabo solo en algunos centros especializados.

TRATAMIENTO EN SÍNDROME DE CUSHING

El primer paso para iniciar una terapéutica adecuada consiste en identificar la causa subyacente de la patología, siendo la cirugía el tratamiento de elección en la mayoría de los casos.

Cirugía: la vía transesfenoidal constituye la opción terapéutica de elección en la EC, con una tasa de remisión del 70-90% y una baja mortalidad cuando es realizada por cirujanos expertos³⁸. Por su parte, la cirugía laparoscópica (adrenalectomía uni o bilateral) es de elección en el tratamiento del SC secundario a tumor adrenal, con una tasa de curación del 100% en el caso de adenomas unilaterales, aunque con menor éxito cuando se trata de carcinomas adrenales, en cuyo caso el pronóstico tiende a ser fatal al cabo de 2 – 3 años³⁹. Cuando el SC es secundario a secreción ectópica de ACTH, el tratamiento depende de la patología de base, usualmente consiste en la excéresis quirúrgica del tumor (por ejemplo carcinoma bronquial, timomas, etc).

Se destaca que es necesario dar terapia de reemplazo tanto en la cirugía transesfenoidal (dexametasona) como en la adrenalectomía ante el riesgo de insuficiencia adrenal (hidrocortisona más fludrocortisona).

Radioterapia: Se emplea en la actualidad sólo en pacientes que no responden al tratamiento quirúrgico o en pacientes con intolerancia al tratamiento médico⁴⁰.

Tratamiento médico: también denominado “adrenalectomía farmacológica”. Los fármacos que se utilizan en el tratamiento tanto del SC como de la EC incluyen: inhibidores de la esteroidogénesis adrenal (que bloquean en uno o varios pasos

la síntesis de cortisol), agentes de acción central (que inhiben la secreción de ACTH por tumores de la hipófisis) y antagonistas de receptores de glucocorticoides. Cabe destacar que ninguno de éstos ha sido aprobado por la FDA (Federal Drug Administration) para su uso en pacientes con SC o EC, siendo empleados en aquellos pacientes con contraindicación quirúrgica.

- **Inhibidores de la esteroidogénesis:** utilizados para el control del hiperkortisolismo. Entre estos medicamentos están:

Ketoconazol: se emplea para disminuir los valores de cortisol a través de la inhibición de varias enzimas esteroidogénicas, tales como 17-hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxilasa⁴¹. Se puede emplear como monoterapia a dosis de 300-400 mg vía oral BID por un período de tiempo de 0,5-8 meses. Sus efectos adversos incluyen aumento de transaminasas, ginecomastia y alteraciones gastrointestinales³⁸. Puede indicarse también como tratamiento transitorio desde el momento del diagnóstico hasta que se logra la resolución quirúrgica.

Metirapona: inhibe selectivamente la 11 β hidroxilasa, reduciendo entre un 75-80% la concentración sérica de cortisol. Puede utilizarse como monoterapia a dosis de 250 mg BID hasta alcanzar 1,5 gr cada 6 horas. Es la droga de elección en las embarazadas por la seguridad demostrada en este grupo de pacientes^{38,39}.

Mitotano: inhibe múltiples enzimas esteroidogénicas y a dosis altas posee también una acción adrenalítica causando atrofia y necrosis de la glándula suprarrenal. Debido a su toxicidad se utiliza en casos de carcinoma adrenal, y no se recomienda su uso en pacientes que desean embarazo ya que se acumula en el tejido adiposo hasta por 2 años posterior a la suspensión del mismo.

Aminoglutetimida: es un agente anticomicial con efecto supresor sobre la esteroidogénesis a través de la inhibición de las enzimas 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxilasa⁴¹. Es eficaz sólo en un 45-50% como monoterapia, por lo que se recomienda su uso en combinación con otros agentes como la

metirapona.

Etomidato: es un agente anestésico, derivado imidazólico, que suprime la esteroidogénesis a través de la inhibición de la 17-hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 17,20-liasa⁴¹. Sus dosis oscilan entre 0,03-0,3 mg/Kg/hora vía intravenosa, siendo la somnolencia su principal efecto adverso.

- **Agentes de acción central:** aunque son menos empleados, aquí se pueden distinguir los agonistas de dopamina y los análogos de la somatostatina.

Cabergolina: es un agente dopaminérgico aprobado por la FDA para el manejo de la hiperprolactinemia. Es una opción terapéutica en la EC debido a que se ha demostrado que existen receptores dopaminérgicos en los tumores hipofisarios productores de ACTH. De hecho, en un estudio publicado en el año 2009 se observó respuesta favorable al uso de cabergolina en 15 de 20 pacientes, pero sólo el 40% de ellos mantuvieron una respuesta sostenida a lo largo de 2 años de seguimiento⁴². De igual forma, Godbout y cols⁴³ demostraron una respuesta favorable al medicamento en 11 de 30 pacientes pero sólo 9 mantuvieron la respuesta con un seguimiento de 3 años. Las dosis utilizadas en estos estudios fueron relativamente altas (1-7 mg por semana en el primero y 0,5-4,0 mg por semana en el segundo).

Análogos de la Somatostatina: el octreotide y el lanreotide han demostrado poca efectividad en el manejo de la EC³⁸, sin embargo, hay resultados promisorios con un análogo de la somatostatina relativamente nuevo que es el pasireotide^{38,44}. De hecho, datos recientes sugieren el uso combinado de ketoconazol, cabergolina y pasireotide como una terapéutica promisoriosa para el manejo del SC, pero aún se encuentra en etapa de investigación⁴⁵.

- **Antagonista del receptor de glucocorticoide:** en este grupo se describe el Mifepristone que es un antagonista del receptor de esteroides tipo 2 y antagonista de receptor de progesterona, diseñado para el manejo del hiperkortisolismo de diferente etiología, incluido el SC.

•**Otros medicamentos de utilidad:** si el paciente lo amerita como consecuencia de las complicaciones de la enfermedad, debe indicarse el uso de antihipertensivos, considerándose a los diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y calcio antagonistas las primeras opciones terapéuticas. En caso de presentarse diabetes mellitus secundaria al hipercortisolismo, es necesario el uso hipoglucemiantes orales e incluso insulino terapia⁴⁶. De igual forma, debe considerarse el uso de bifosfonatos, a fin de prevenir la aparición de osteoporosis.

Se destaca que posterior a la resolución quirúrgica, los pacientes afectos con SC presentan una supresión del eje hipófisis-hipotálamo-adrenal, por lo cual es necesario colocar dosis sustitutivas de esteroides, como hidrocortisona de 12-15 mg/m², o su equivalente de dexametasona, prednisona o prednisolona, al menos durante 1 mes, aunque en algunos casos su uso puede extenderse por un período de 6 a 12 meses; sin embargo, el momento óptimo para detener la terapia de reemplazo es cuando los valores séricos de cortisol post estimulación con CRH sean > 18 µg/dL (500 mmol/L)⁴⁷. No se ha llegado a un acuerdo entre las diferentes instituciones en lo relativo a los criterios de resolución de la EC; algunas recomiendan usar como criterio valores muy bajos de cortisol am (menores de 2 µg/dL, o valores entre 2-5 µg/dL), otras usan valores bajos de cortisol libre en orina de 24 horas (por debajo de 20 µg/24h), y otras, valores normales de cortisol post supresión con dosis bajas de dexametasona (1 mg o 2 mg)³⁸. No obstante, se coincide en que para considerar curación, debe haber remisión de las características clínicas, normalización de los valores séricos de cortisol y ausencia de recurrencia a largo plazo.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida-Venezuela (ENDO-MER).

Mariela Paoli, Yajaira Zerpa, Yajaira Briceño, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Mayela Guillén, Roald Gómez-Pérez, Miguel Sánchez, Isabel Benítez, Yorgi Rincón, Jueida Azkoul, Magda Luna, Víctor Gil, Miguel Aguirre, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Yubriangel Reyes, Marisol Meza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3121-3131.
2. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117-123.
3. Anderson Jr GH, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609-615.
4. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193-202.
5. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 826-832.
6. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998-1003.
7. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-5813.
8. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 717-722.
9. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 541-548.
10. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl1): 1-5.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
12. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J,

- Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-1540.
13. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-1617.
 14. Huizenga NA, Koper JW, de Lange P, Pols HA, Stolk RP, Grobbee DE, de Jong FH, Lamberts SW. Interperson variability but intraperson stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 47-54.
 15. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, Andersen M, Feldt-Rasmussen U. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1326-1333.
 16. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1222-1226.
 17. Mericq MV, Cutler Jr GB. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 682-684.
 18. Fenske M. How much "urinary free cortisol" is really cortisol during water diuresis in healthy individuals?. *Clin Chem* 2004; 50: 1102-1104.
 19. Putignano P, Dubini A, Cavagnini F. Urinary free cortisol is unrelated to physiological changes in urine volume in healthy women. *Clin Chem* 2000; 46: 879.
 20. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-672.
 21. Murphy BE. How much "UFC" is really cortisol?. *Clin Chem* 2000; 46(6 Pt 1): 793-794.
 22. Turpeinen U, Markkanen H, Valimaki M, Stenman UH. Determination of urinary free cortisol by HPLC. *Clin Chem* 1997; 43 (8 Pt 1): 1386-1391.
 23. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 151-155.
 24. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4515-4521.
 25. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2681-2686.
 26. Trilck M, Flitsch J, Ludecke DK, Jung R, Petersenn S. Salivary cortisol measurement – a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 225-230.
 27. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 266-284.
 28. Glass AR, Zavadil AP, Halberg F, Cornelissen G, Schaaf M. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 161-165.
 29. Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3102-3107.
 30. Dorn LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 281-284.
 31. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1554-1558.
 32. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602.
 33. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alí A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A; Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
 34. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 403-421.
 35. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-1785.
 36. Findling JW, Raff H. Cushing' syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2006; 91: 3746-3753.
37. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, Klibanski A, Biller BM. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3752-3763.
 38. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 279-289.
 39. Stewart PM. La corteza suprarrenal. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Tratado de Endocrinología*. Barcelona: Elsevier; 2009: 453-512.
 40. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing Syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 199-208.
 41. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: Adrenal blocking drugs and ketaconazol. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl 1): 111-115.
 42. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, de Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SW, Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 223-230.
 43. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 709-716.
 44. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914-924.
 45. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med* 2012; 13: 171-179.
 46. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 505-16.
 47. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2454-2462.