



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Síndrome de Cushing persistente o recurrente:
resultados del tratamiento médico

Recurent or persistent Cushing's syndrome: treatment
outcomes

Autor/a: Virginia Álvarez Esteban

Director/es: Fernando Antonio Pazos Toral

Santander, 19 de mayo, 20 24

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
Síndrome de Cushing	2
Epidemiología	3
Fisiopatología.....	4
Etiología	6
Manifestaciones clínicas.....	7
Pseudo-Cushing y síndrome de Cushing leve	13
Diagnóstico	14
Tratamiento	27
OBJETIVOS.....	37
MATERIALES Y METODOS.....	38
Pacientes con Síndrome de Cushing	38
Parámetros de estudio y determinaciones clínicas y bioquímicas	38
RESULTADOS.....	38
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA	45

RESUMEN

El síndrome de Cushing es una enfermedad rara y poco frecuente. Lo habitual es que se origine por un adenoma hipofisario productor de ACTH pero tanto si el origen es por un aumento de la secreción de cortisol de origen adrenal, de una producción ectópica de ACTH o hipofisaria (que es lo más frecuente), el tratamiento primario para el control de la secreción hormonal requiere generalmente un procedimiento quirúrgico. Sin embargo, muchas veces este procedimiento no es curativo o se requiere un control de la secreción hormonal previo a la cirugía, por el aumento tan importante del riesgo vital que eso supone. Aunque el tratamiento médico es de segunda línea adquiere una importancia fundamental en el control de la enfermedad no operable o no tratable quirúrgicamente. Ha habido un importante desarrollo de nuevos fármacos en los últimos años para el control médico del Síndrome de Cushing. Hemos estudiado nuestro grupo retrospectivo de pacientes que han estado en tratamiento con fármacos para el control de la enfermedad en los últimos 15 años. Hemos querido observar la eficacia y seguridad a largo plazo que ha representado este tipo de tratamientos según nuestra experiencia. También hemos querido observar la respuesta medicamentosa de los nuevos fármacos puestos en circulación en el último año para el control de dicha enfermedad. Nuestro estudio revela que el fármaco controla de forma adecuada la enfermedad y que además es seguro durante periodos largos de tiempo, de más de 15 años. Aunque nuestra experiencia es limitada a los nuevos inhibidores enzimáticos como el Osilodrostat, hemos visto que controlan la enfermedad a corto plazo, con una dosificación cómoda y con pocos efectos secundarios. Las indicaciones y las causas del síndrome de Cushing en las que se emplea el tratamiento médico son similares a experiencias internacionales. Éstas y otras experiencias similares demuestran que el tratamiento farmacológico puede ser una alternativa válida en el manejo inicial o crónico del hipercortisolismo persistente cuando se debe posponer la cirugía.

ABSTRACT

Cushing's syndrome is a rare and uncommon disease. It is typically caused by an ACTH-producing pituitary adenoma, but whether it arises from an increase in cortisol secretion of adrenal origin, ectopic production of ACTH, or pituitary production (which is the most common), primary treatment for controlling hormone secretion generally requires a surgical procedure. However, this procedure is often not curative, or hormonal control is needed before surgery due to the significant increase in life-threatening risk that this situation entails. Although medical treatment is second-line, it becomes fundamentally important in the management of non-operable or non-surgically treatable disease. There has been significant development of new drugs in recent years for the medical control of Cushing's syndrome. We have studied our retrospective group of patients who have been on drug treatment for disease control over the past 15 years. We aimed to observe the long-term efficacy and safety that these treatments have represented according to our experience. We also wanted to

observe the drug response of the new medications introduced in the past year for the control of this disease. Our study reveals that the drug adequately controls the disease and is also safe over long periods, spanning more than 15 years. Although our experience with new enzyme inhibitors such as Osilodrostat is limited, we have seen that they control the disease in the short term, with convenient dosing and few side effects. The indications and causes of Cushing's syndrome in which medical treatment is used are similar to international experiences. These and other similar experiences demonstrate that pharmacological treatment can be a valid alternative in the initial or chronic management of persistent hypercortisolism when surgery must be postponed.

INTRODUCCIÓN

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing resulta de la exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides en la sangre, también llamado hipercortisolemia. Este comprende una serie de signos y síntomas fruto de los efectos directos o indirectos del cortisol en el organismo.

La forma más común es conocida como “síndrome de Cushing exógeno”. Este ocurre debido al uso excesivo de glucocorticoides externos normalmente por la administración mantenida de glucocorticoides a dosis supra fisiológicas para el tratamiento de otras patologías, por lo que también es conocido como síndrome de Cushing iatrogénico. (1)

Por otro lado, el llamado “síndrome de Cushing endógeno” se origina debido a la sobreproducción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales. Este, a su vez, se clasifica en dos formas principales: síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotropa (ACTH) o corticotropina e independiente de corticotropina. El síndrome de Cushing endógeno dependiente de corticotropina, que representa la mayoría de los casos, está mayormente relacionado con tumores hipofisarios, mientras que aquel independiente de corticotropina se asocia principalmente a tumores en las glándulas suprarrenales.(1)

Hay que diferenciarlo de la enfermedad de Cushing, que hace referencia concretamente al síndrome provocado por una producción hipofisaria excesiva de ACTH que suele ser secundaria a la presencia de un adenoma hipofisario.

El Síndrome de Cushing es una patología que, aunque no es muy frecuente, tiene gran impacto en la salud de los pacientes que la padecen tanto a corto como a largo plazo. Muchos de los síntomas derivados de ese estado de hipercortisolismo mantenido en el tiempo pueden llegar a ser irreversibles lo que hace necesaria una detección precoz de

los casos para ser capaces de pautar un tratamiento adecuado antes de que aparezcan complicaciones irreparables.

La dificultad en el diagnóstico de esta patología reside en la heterogeneidad de su presentación clínica. Los casos más evidentes de hipercortisolismo se diagnostican con relativa facilidad pero existen otros muchos casos menos floridos que pueden pasar desapercibidos resultando estos, en consecuencia, más graves precisamente por la demora en su tratamiento.(2)

Epidemiología

Es cierto que es difícil de determinar con exactitud la frecuencia de síndrome de Cushing ya que los estudios epidemiológicos sobre esta patología son limitados y la mayoría se centra en la enfermedad de Cushing más concretamente. Además, la variabilidad de presentación de los síntomas sugiere que existe un infradiagnóstico de los casos lo que conlleva la infraestimación de la incidencia.

Aunque hay una significativa subestimación en los registros de casos de Cushing iatrogénico, es la causa más común del síndrome debido a la frecuente prescripción de glucocorticoides. El síndrome de Cushing endógeno es muy raro, con una incidencia de 2 a 4 casos por millón de habitantes al año. Sin embargo, es probable que los casos causados por secreción ectópica de corticotropina (ACTH) estén infravalorados también. El carcinoma microcítico de pulmón es responsable del 50% de los síndromes de Cushing ectópicos.(3)

Las masas suprarrenales aparecen en autopsias con una frecuencia del 1.3% al 8.7%, siendo la mayoría hallazgos incidentales. De las masas productoras de cortisol, la mitad son adenomas en la mayoría de las series. La incidencia de síndrome de Cushing por carcinoma suprarrenal es desconocida, pero se estima en 2 casos por millón de habitantes al año según el National Cancer Institute. (3)

La enfermedad de Cushing es la causa más frecuente de síndrome de Cushing endógeno, siendo 5 o 6 veces más común que el síndrome de Cushing de origen suprarrenal. Estudios poblacionales muestran una incidencia de 1.2 a 2.4 casos por millón de habitantes al año.

La distribución entre sexos varía según la etiología del síndrome de Cushing. Hace 25 años, el síndrome de Cushing ectópico era más frecuente en hombres (relación 3:1), pero el aumento del cáncer de pulmón relacionado con el tabaco en mujeres ha igualado esta relación. Las mujeres tienen una frecuencia 3-8 veces mayor que los hombres para desarrollar enfermedad de Cushing, 3 veces mayor para padecer enfermedad tumoral suprarrenal, y 3-5 veces mayor para padecer síndrome de Cushing por un tumor suprarrenal.

La edad de diagnóstico del síndrome de Cushing también varía con la etiología. En los tumores microcíticos de pulmón, la edad de diagnóstico sigue la del tumor, aumentando a partir de los 50 años. Los tumores carcinoides pueden aparecer a edades más tempranas, pero son raros en niños. La enfermedad de Cushing se da principalmente en mujeres de entre 25 y 45 años. Los tumores suprarrenales tienen una distribución bimodal, con un pico en la primera década de vida y otro a los 52 años para adenomas y a los 39 años para carcinomas suprarrenales.

En la infancia, la mitad de los casos de síndrome de Cushing se deben a carcinoma suprarrenal, una sexta parte a enfermedad suprarrenal benigna, y un tercio a la enfermedad de Cushing. Los tumores productores de ACTH ectópica son muy raros. En mujeres embarazadas, el síndrome de Cushing es inusual, con unos 70 casos publicados, la mitad de los cuales son independientes de ACTH (42% adenoma, 10% carcinoma), y el resto se debe principalmente a hiperplasia suprarrenal bilateral, de los cuales un tercio es atribuido a enfermedad de Cushing. Solo existen 3 casos publicados de producción ectópica de ACTH diagnosticados durante el embarazo (3).

La prevalencia relativa de las distintas causas de síndrome de Cushing muestra que la enfermedad de Cushing es la causa mayoritaria, seguida del síndrome de secreción ectópica de ACTH y del síndrome de Cushing por enfermedad suprarrenal unilateral en igual proporción. El síndrome de Cushing independiente de ACTH ocurre en aproximadamente el 20% de los casos, siendo la mayoría debido a adenomas (10%) o carcinomas (8%) suprarrenales. La hiperplasia micronodular bilateral y la hiperplasia macronodular son raras, representando menos del 10% de los casos de síndrome de Cushing independiente de ACTH. Los tumores productores de CRH ectópica son extremadamente raros (< 1%), y la secreción de CRH se realiza a menudo en combinación con la secreción ectópica de ACTH (3).

Fisiopatología

Para comprender bien toda la patología que envuelve al síndrome de Cushing, es necesario conocer cómo es el funcionamiento fisiológico del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La importancia central del hipotálamo y la interacción entre las glándulas y hormonas en este sistema involucran un entendimiento fisiológico y una conceptualización de la biología de sistemas que son tan esenciales para los endocrinos modernos que podría resultar sorprendente que este conocimiento sea relativamente reciente. (4)

El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA, por sus siglas en inglés) es un sistema neurohormonal crucial para la vida. Consiste en un eje multisistémico que utiliza bucles de retroalimentación negativa y positiva para regular los niveles de hormonas esteroideas dentro del rango fisiológico apropiado para la homeostasis del organismo.

Es un sistema de control de equilibrio continuo y tiene efectos generalizados en muchos sistemas del organismo. No solo regula el comportamiento metabólico, cognitivo, cardiovascular e inmunológico circadiano, sino que también es vital para la respuesta protectora tanto a estímulos internos como externos. Para cumplir con estos diversos roles, el eje HPA presenta varias características distintivas.

Estas características incluyen:

1. La activación anticipatoria. Esta nos prepara para la fase activa del día, que puede ser durante el día para los humanos y durante la noche para los animales nocturnos, incluyendo la mayoría de las especies de roedores.
2. La sensibilidad a cambios ambientales y la capacidad de responder de manera diferencial a estímulos de diferentes magnitudes.
3. La solidez en su funcionamiento, manteniendo un comportamiento dinámico incluso ante ciertas perturbaciones.
4. Además, el sistema debe mostrar plasticidad para adaptarse a nuevas circunstancias (5).

Este enfoque de regulación dinámica en endocrinología refina la noción tradicional de homeostasis, proporcionando una comprensión más dinámica de cómo los sistemas se mueven alrededor de un punto de equilibrio y cómo esto permite un sistema reactivo y adaptable. También establece una base conceptual para comprender cómo la alostasis, una nueva posición de equilibrio dinámico en respuesta a situaciones nuevas, puede conducir a cambios fisiológicos y enfermedades (5).

Organización del eje HPA

En el hipotálamo, encontramos las neuronas parvocelulares situadas en el núcleo paraventricular (PVN), que están densamente agrupadas y son altamente sensibles a estímulos fisiológicos externos como los cambios en el ciclo luz/oscuridad y la presencia de estrés real o percibido. Estas células envían proyecciones hacia los capilares de la eminencia media, donde liberan CRH (y AVP) directamente al sistema portal y luego hacia las células corticotrofas en la hipófisis para regular la secreción de ACTH (5).

Otro grupo de neuronas parvocelulares pre-autónomas se proyectan hacia el tronco encefálico

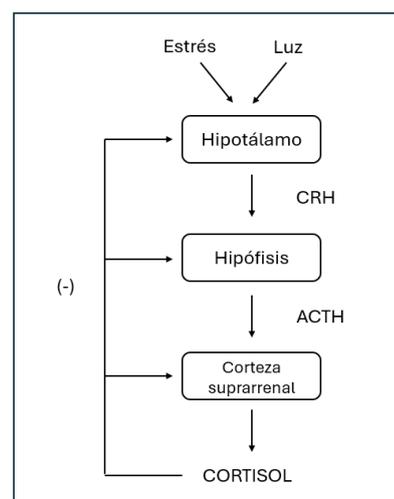


Figura 1. Esquema de la regulación normal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. ACTH= Hormona adenocorticotropa; CRH= Hormona liberadora de corticotropina

y la médula espinal para regular el apetito y las funciones autonómicas, al mismo tiempo que suprimen la percepción del dolor, promoviendo así efectos analgésicos. Por otro lado, las neuronas magnocelulares del PVN se proyectan directamente hacia la hipófisis posterior para liberar vasopresina y oxitocina en la circulación sistémica.

La CRH y AVP liberados por las células neurosecretoras parvocelulares en los capilares hipotalámicos pasan a los vasos sanguíneos infundibulares y alcanzan un segundo lecho capilar en la hipófisis anterior para influir en las células corticotrofas anteriores, estimulando la liberación de ACTH. Esta hormona viaja en la circulación sistémica hasta llegar a la zona fasciculada de la corteza suprarrenal, donde activa la síntesis y posterior liberación de hormonas esteroideas, como el cortisol. Es la producción de cortisol la que inhibirá el eje para autorregularse, lo que se conoce como bucle de retroalimentación negativa o *feedback* negativo. A nivel hipotalámico inhibiendo la producción de CRH y a nivel hipofisiario inhibiendo la producción de ACTH (5).

De manera que la ausencia de regulación del eje en cualquiera de los puntos da lugar a la pérdida de la homeostasis necesaria para que el organismo funcione adecuadamente pudiéndose producir una disminución en la producción de cortisol, como ocurre en la enfermedad de Adisson o un hipercortisolismo que es lo que daría lugar a la enfermedad de Cushing.

Etiología

Una vez entendida la fisiopatología es más sencillo comprender las posibles etiologías del síndrome de Cushing. Como ya se ha comentado de forma introductoria se puede clasificar el síndrome de Cushing en dos grupos según su etiología: síndrome de Cushing exógeno (o iatrogénico) y Síndrome de Cushing endógeno.

Síndrome de Cushing exógeno o iatrogénico

Es la causa más frecuente de Síndrome de Cushing. Se produce por la administración mantenida de glucocorticoides que puede ser por distintas vías. La terapia con glucocorticoides es ampliamente utilizada en una variedad de trastornos inflamatorios, autoinmunes y neoplásicos. Por lo tanto, es esencial que los profesionales sean conscientes de la posibilidad de desarrollar síndrome de Cushing como resultado de este tratamiento. Aunque es más común con la administración oral, es importante reconocer que todas las formas de administración de glucocorticoides pueden provocar este síndrome. Retirar la terapia con glucocorticoides crónicos presenta desafíos importantes, como la posible insuficiencia suprarrenal después de suspender los esteroides, la reaparición de la enfermedad subyacente durante la retirada del tratamiento y la posibilidad de experimentar síntomas de abstinencia de esteroides. Sin embargo, con paciencia y perseverancia, se puede lograr una retirada de la terapia con glucocorticoides de manera segura y efectiva (6).

Dada la etiología del síndrome de Cushing exógeno se espera una disminución en los niveles de ACTH que se encontrarán suprimidos junto con unos niveles de cortisol plasmático o urinario disminuidos también salvo en el caso de ingesta de preparados de hidrocortisona o cortisona, que darán concentraciones elevadas.

Síndrome de Cushing endógeno

El síndrome de Cushing endógeno engloba tres trastornos distintos:

- Síndrome de Cushing hipofisario o enfermedad de Cushing (65-70%). En este caso el síndrome está causado por un tumor hipofisario (un microadenomas, en el 90% de los casos) que produce una cantidad elevada de hormona adenocorticotropa o ACTH. Los tumores son demostrables en aproximadamente el 70% de los pacientes (7).
- Síndrome de Cushing suprarrenal (15-20%). En este escenario nos encontramos la existencia de un tumor suprarrenal (adenoma 75%, carcinoma 25%) o una hiperplasia nodular suprarrenal. Se asocia característicamente con niveles suprimidos de ACTH.

En la infancia, el origen suprarrenal es la causa más frecuente del Síndrome de Cushing (65% de los casos) y, dentro de éste, los carcinomas suprarrenales constituyen la etiología más frecuente.

- Síndrome de Cushing ectópico (15%). Surge de la producción autónoma de ACTH o CRH a partir de enfermedades tumorales extrahipofisarias, con niveles plasmáticos de ACTH elevados.

Los más frecuentes son los carcinomas bronquiales de célula pequeña (50%), en este caso los niveles de ACTH y de sus precursores suelen estar llamativamente elevados, seguidos de los tumores carcinoides bien diferenciados de pulmón o de cualquier otra localización (en este caso los niveles de ACTH son similares a los encontrados en la enfermedad de Cushing), los feocromocitomas y paragangliomas, tumores de timo, páncreas, carcinoma de pulmón de célula no pequeña y los carcinomas medulares de tiroides (3).

Manifestaciones clínicas

Obesidad faciotroncular y debilidad muscular

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing contribuyen a un fenotipo distintivo en los pacientes, donde destaca la obesidad progresiva con distribución centrípeta, especialmente en la cara, el cuello y el tronco, lo que se conoce como

obesidad faciotroncular, mientras que las extremidades suelen permanecer relativamente delgadas, acompañada frecuentemente de atrofia muscular.

La presencia de obesidad generalizada no descarta la posibilidad de síndrome de Cushing, ya que puede ser común en adultos con esta condición. En niños, es típica una obesidad generalizada con retraso en el crecimiento (8).

Los pacientes tienden a mostrar acumulación de grasa en la cara y la región cervicotorácica, lo que resulta en la característica "cara de luna llena", con enrojecimiento en las mejillas, la cara anterior del cuello y el área torácica expuesta al sol. También pueden presentar una acumulación de grasa en la región dorsocervical, conocida como "joroba de búfalo", lo que les otorga un aspecto de cuello corto y grueso. La deposición de grasa retroocular puede causar exoftalmos (9).

La debilidad muscular, especialmente en la musculatura proximal, que involucra los glúteos y la cintura escapular, es frecuente. Por lo tanto, un síntoma característico es la necesidad de ayuda para levantarse de una posición en cuclillas y, en casos graves, dificultad para subir escaleras o levantarse de una silla. En situaciones de hipopotasemia, que puede ocurrir en casos de hipercortisolismo grave, la debilidad muscular puede empeorar (3).

Manifestaciones cutáneas

El síndrome de Cushing ocasiona una variedad de problemas dermatológicos que incluyen atrofia de la piel, estrías, acné, hipertrichosis, hirsutismo, acantosis nigricans, hiperpigmentación, alopecia, púrpura, y otras condiciones cutáneas.

Los glucocorticoides disminuyen la producción de colágeno dérmico y tejido conectivo al regular la expresión de metaloproteinasa de matriz (MMP) y otros inhibidores tisulares, lo que resulta en la formación de estrías y atrofia de la piel debido a cicatrices dérmicas (10). Se produce un adelgazamiento del estrato córneo y la pérdida de grasa subcutánea, lo que permite que los vasos sanguíneos subcutáneos sean visibles al trasluz. Además, el proceso de cicatrización se vuelve más lento, lo que dificulta la curación de heridas menores y aumenta el riesgo de dehiscencia de suturas en heridas quirúrgicas.

La fragilidad capilar se origina también debido a la disminución del tejido celular subcutáneo, lo que aumenta la susceptibilidad de los pacientes a sufrir hematomas con lesiones mínimas o durante la venopunción (9).

La presencia de estrías rojo-vinosas es una característica distintiva debido al estiramiento de la piel atrófica. Estas estrías suelen ser gruesas. Por lo que, aquellas

con más de 1 cm de ancho y un color púrpura son altamente sospechosas de esta patología (9).

Los glucocorticoides también contribuyen al desarrollo de acné y seborrea al estimular la proliferación de sebocitos. Cuando estos actúan sobre los receptores androgénicos dan lugar a hipertrichosis e hirsutismo (10).

La presencia de hiperpigmentación debe despertar la sospecha de un síndrome de Cushing dependiente de ACTH, como comúnmente se observa en tumores que generan ACTH ectópica, aunque no es tan frecuente en la enfermedad de Cushing. Este oscurecimiento excesivo de la piel está influenciado por la duración y la cantidad de producción de ACTH, así como por la exposición solar, por lo que tiende a ser más evidente en áreas fotoexpuestas como la cara, el cuello y el dorso de las manos, y también puede estar acentuado en zonas de fricción como codos, rodillas o cintura (3).

No es infrecuente que estos pacientes presenten infecciones micóticas como Pitiriasis versicolor o incluso onicomicosis. La candidiasis oral es infrecuente (3, 11).

Irregularidades menstruales y signos de hiperandrogenismo

Las irregularidades menstruales son extremadamente frecuentes en mujeres con síndrome de Cushing. Se puede decir que hasta un 80-85% de las pacientes van a presentar periodos irregulares con amenorrea u oligomenorrea. Se ha observado una relación entre el incremento de cortisol y la reducción de estradiol, aunque no se ha encontrado una correlación con los niveles de andrógenos. Esto podría explicarse por la supresión de la gonadotropina mediada por el exceso de cortisol (12).

Estas pacientes también mostrarán señales de hiperandrogenismo que pueden variar según la causa subyacente del síndrome. Por lo general, estos síntomas son menos severos en la enfermedad de Cushing, pero pueden ser más pronunciados en casos de carcinoma suprarrenal, donde los tumores secretan grandes cantidades de precursores de andrógenos. Sin embargo, en mujeres con Síndrome de Cushing causado por un adenoma suprarrenal, el hiperandrogenismo no suele ser común.

Los síntomas típicos asociados con el hiperandrogenismo incluyen hirsutismo leve y no generalizado, aumento de la producción de sebo en la piel y acné en la cara y el tronco. También puede haber una disminución en la libido y, ocasionalmente, signos de virilización. En hombres, también es común experimentar una disminución en la libido y la impotencia (3).

Osteoporosis

El exceso de cortisol en pacientes con Síndrome de Cushing aumenta significativamente el riesgo de desarrollar osteoporosis. Tras la exposición a los

glucocorticoides, se produce inicialmente una rápida pérdida ósea debido a una excesiva resorción ósea, seguida de una fase crónica y progresiva en la que la masa ósea disminuye debido a que la formación ósea se ve deteriorada. Aunque los glucocorticoides determinan la activación de diversos mecanismos que aumentan los procesos de resorción, el mecanismo fisiopatológico principal de la osteoporosis inducida por glucocorticoides es la disminución de la formación ósea. Los efectos directos de los glucocorticoides en los osteoblastos y osteocitos podrían ser responsables de la pérdida desproporcionada de fuerza ósea con respecto a la pérdida de masa ósea (13).

Además de los efectos directos en las células del hueso, otros efectos en el esqueleto están relacionados con cambios en el sistema neuroendocrino, como la deficiencia de la hormona del crecimiento, el hipogonadismo y posibles alteraciones en la secreción de la hormona paratiroidea. También, los glucocorticoides generan un desequilibrio negativo de calcio al interferir con la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal. La acción catabólica de los glucocorticoides en el metabolismo de las proteínas conduce a una miopatía caracterizada por debilidad muscular, especialmente en la región pélvica, lo que aumenta el riesgo de caídas y fracturas. Asimismo, se sugiere que la miopatía y la debilidad muscular pueden contribuir a la pérdida ósea al reducir la estimulación ósea proporcionada por la contracción muscular intensa (13).

Estos cambios aumentan la susceptibilidad de los pacientes a sufrir fracturas patológicas en huesos largos y deformaciones vertebrales típicas de la osteoporosis. La necrosis avascular de la cabeza femoral es más prevalente en pacientes bajo altas dosis de esteroides, pero es poco habitual en aquellos con Síndrome de Cushing endógeno. Además, el incremento en la resorción ósea puede resultar en hipercalciuria y la formación de cálculos renales, aunque la hipercalcemia es rara (3).

Fenómenos tromboembólicos

Los fenómenos tromboembólicos, como tromboflebitis y tromboembolias, también se han asociado con el síndrome de Cushing, probablemente debido al aumento en los niveles del factor VIII y el factor de Von Willebrand, así como a la disminución de la actividad fibrinolítica. Es esencial la anticoagulación profiláctica con heparina después de cualquier cirugía en estos pacientes (3).

Intolerancia a la glucosa y diabetes

El exceso de cortisol afecta la producción de glucosa en el hígado de varias maneras:

1. Al activar directamente la expresión de enzimas involucradas en la gluconeogénesis, como la glucosa-6-fosfatasa.

2. Al estimular la descomposición de lípidos y proteínas, lo que proporciona sustratos para la producción de glucosa.
3. Al interferir con la acción de la insulina.
4. Al potenciar la acción de hormonas que antagonizan la insulina, como el glucagón (14).

Asimismo, el patrón típico de acumulación de grasa visceral en pacientes con SC contribuye a un perfil desfavorable de adipocinas asociado con la resistencia a la insulina. Además, el exceso crónico de cortisol afecta la función de las células β -pancreáticas, principalmente reduciendo la expresión de GLUT2 y la glucocinasa, lo que repercute en la secreción de insulina (14).

Por todo esto, otro síntoma común del síndrome de Cushing es la intolerancia a la glucosa, causada por el aumento de la neoglucogénesis y la resistencia a la insulina. El incremento en la neoglucogénesis está asociado con el cortisol, mientras que la resistencia a la insulina está vinculada con la obesidad abdominal, que es muy común en estos pacientes. El síndrome de Cushing se considera una de las causas, aunque poco común, de la diabetes mellitus mal controlada.

Las irregularidades en el metabolismo de la glucosa son comunes en el síndrome de Cushing: la diabetes mellitus (DM) se detecta en el 20-47% de los pacientes, mientras que la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) está presente en el 21-64% de los casos. Se ha observado que estas irregularidades en el metabolismo de la glucosa pueden permanecer incluso después de que el síndrome de Cushing (SC) entre en remisión y se cure. La prevalencia de anomalías en la tolerancia a la glucosa en pacientes con SC después de 5 años de remisión es superior en comparación con los controles (14).

Hipertensión arterial

Diversos factores contribuyen al desarrollo de hipertensión en el síndrome de Cushing endógeno. La enzima renal 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β -HSD2) normalmente convierte el cortisol en cortisona, lo que evita que el cortisol se una al receptor de mineralocorticoides. Dado que el cortisol circula en niveles mucho más altos que la aldosterona, esta inactivación específica permite que la aldosterona actúe como el principal mineralocorticoide en personas sanas. En el síndrome de Cushing, los niveles extremadamente altos de cortisol saturan la enzima renal 11β -HSD2, impidiendo que todo el cortisol se convierta en cortisona. Como resultado, el cortisol se une al receptor de mineralocorticoides, provocando retención de sodio, expansión del volumen y hipertensión (15, 16).

Existe una correlación directa entre la severidad del hipercortisolismo y la incapacidad para inactivar el cortisol mediante 11β -HSD2, observándose principalmente en

pacientes con hipocalcemia y niveles de cortisol más de cinco veces superiores a los normales. Sin embargo, la persistencia de la hipertensión tras la administración de un antagonista de mineralocorticoides sugiere la existencia de otros mecanismos fisiopatológicos. Además, la hipertensión mejora con mifepristona, un antagonista de glucocorticoides que no se une al receptor de mineralocorticoides. En conjunto, estos datos indican que el receptor de glucocorticoides está directamente involucrado en la patogénesis de la hipertensión(15, 16).

A diferencia del riñón, las células endoteliales vasculares y las células del músculo liso contienen tanto la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) como la tipo 2 (11 β -HSD2). La 11 β -HSD1 convierte la cortisona inactiva en cortisol, lo que puede influir en la sensibilidad vascular a los agentes vasoconstrictores. Aunque las concentraciones circulantes de angiotensina II no cambian en el síndrome de Cushing, la respuesta a este agente aumenta. La concentración de otros vasoconstrictores como las catecolaminas y la renina tampoco aumenta en el síndrome de Cushing. Sin embargo, en adultos sanos, los glucocorticoides aumentan la sensibilidad a infusiones de norepinefrina y fenilefrina. De manera similar, la sensibilidad del receptor β -adrenérgico a las catecolaminas aumenta en pacientes con síndrome de Cushing(15).

Estos datos sugieren que, en el síndrome de Cushing, la hipertensión se debe en parte a una mayor sensibilidad a los vasoconstrictores. Además, los niveles de endotelina-1, un potente vasoconstrictor, están elevados en pacientes con hipercortisolismo activo y no tratado. Datos adicionales indican que el desequilibrio entre vasoconstricción y dilatación se agrava aún más por los niveles reducidos de vasodilatadores, como el óxido nítrico, la prostaciclina, PGE2 y la calicreína(15).

Finalmente, a nivel estructural de las vías respiratorias, el aumento de grasa en el cuello y el abdomen, así como los músculos debilitados responsables de mantener las vías respiratorias abiertas, pueden conducir a la apnea del sueño, aumentando el riesgo de hipertensión(15, 17).

Aumento del riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome de Cushing está incrementado, lo que contribuye significativamente a su alta morbimortalidad. Un estudio encontró que el 80% de 49 pacientes con síndrome de Cushing presentaban un riesgo cardiovascular alto o muy alto según las guías de la Sociedad Internacional de Hipertensión/OMS (con un 85% de hipertensos, 47% de diabéticos y 41% de obesos) (18).

Los parámetros de riesgo cardiovascular mejoran en los pacientes con enfermedad de Cushing tras alcanzar la curación, aunque no llegan a niveles normales, posiblemente debido a la obesidad central residual y la resistencia a la insulina (19).

Síntomas neuropsiquiátricos

La enfermedad de Cushing activa y el síndrome de Cushing se asocian con una reducción del volumen del hipocampo y de una región prefrontal que incluye la corteza cingulada anterior (ACC) y el giro frontal medial (MFG). Aunque existen indicios de que las reducciones en el volumen del hipocampo pueden ser parcialmente reversibles, los cambios en la ACC y el MFG parecen ser más duraderos. En contraste con estas reducciones de volumen, los cambios en la conectividad de la materia blanca son generalmente amplios, afectando múltiples tractos (20).

Como consecuencia de estos cambios estructurales estos pacientes presentan un gran abanico de síntomas psiquiátricos. Suelen mostrar labilidad emocional, depresión, irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico e incluso paranoia o brotes psicóticos. Es muy frecuente que presenten insomnio debido a la pérdida de los ritmos circadianos del cortisol que hace que este esté elevado también durante las horas de sueño (21).

Pseudo-Cushing y síndrome de Cushing leve

Se debe tener en cuenta también el problema del pseudo-Cushing porque en muchas ocasiones complica el diagnóstico diferencial y por lo tanto el pronóstico y el tratamiento.

En ciertas situaciones patológicas como pueden ser la depresión, el estrés o el alcoholismo se puede producir un aumento secundario del cortisol que no esté controlado por el eje HPA. Esta elevación suele ser menor que en los casos de síndrome de Cushing pero puede entorpecer el diagnóstico ya que los límites en las pruebas no están claramente definidos y los síntomas del pseudo-Cushing son muy similares a los del hipercortisolismo. Sin embargo, es de gran importancia realizar un correcto diagnóstico ya que el tratamiento irá enfocado a corregir la etiología de base (22).

Las pruebas bioquímicas empleadas para diagnosticar CS incluyen la medición del cortisol sérico o salival a medianoche, el Test de dexametasona-CRH y el Test de desmopresina. Sin embargo, ninguna de estas pruebas asegura una precisión diagnóstica del 100%, y se requieren más estudios con una muestra amplia de pacientes que presenten CS leve y estado de pseudo-Cushing para evaluar con exactitud la efectividad diagnóstica de cada prueba, tanto individualmente como en combinación.

Diagnóstico

Sospecha clínica

Como profesionales, a la hora de poder diagnosticar el Síndrome de Cushing en un paciente lo primero a lo que debemos llegar es a la sospecha clínica. Para ello, es imprescindible conocer los signos y síntomas más frecuentes de la enfermedad ya mencionados en el apartado anterior y realizar una buena historia clínica, basada en una anamnesis y exploración bien dirigida que refleje los antecedentes del paciente que puedan presentar asociación con dicha patología.

Teniendo esto en cuenta, es absolutamente fundamental recoger en la historia clínica situaciones de administración exógena de glucocorticoides que pudieran ser la causa de un síndrome de Cushing exógeno o iatrogénico y descartar la posibilidad de que se trate de un síndrome de pseudo-Cushing, como puede ocurrir en casos de depresión o de alcoholismo, que son capaces de llegar a producir un cuadro clínico similar (23).

Se debe sospechar el síndrome de Cushing fundamentalmente en pacientes obesos, hipertensos y diabéticos, y guiar sistemáticamente la exploración física a la búsqueda de las manifestaciones más específicas del hipercortisolismo como son: la aparición de hematomas, la miopatía, la atrofia cutánea o las estrías rojo-vinosas. Especialmente en personas jóvenes datos de aumento ponderal reciente, signos de resistencia a la insulina y/o hipertensión arterial resistente a tratamiento deben suscitar la posibilidad de hipercortisolismo e incluirlo en el diagnóstico diferencial.

En general, debe quedar claro que pacientes con síntomas tanto específicos como inespecíficos de hipercortisolismo pero inapropiados para su edad, y aquellos que presentan masa adrenal son candidatos a estudiar la posibilidad de esta patología (23).

Cuando la etiología de la enfermedad es una producción ectópica de ACTH o CRH la sintomatología típica del hipercortisolismo crónico puede verse enmascarada por otros síntomas derivados de un inicio rápido de hipercortisolismo grave, como pueden ser el inicio o exacerbación de hipertensión o hiperglucemia, hipopotasemia con sus efectos asociados, así como fatiga, falta de apetito y pérdida de peso, lo que se conoce como síndrome constitucional. En el caso de que la etiología esté basada en un tumor carcinoide no se espera que se produzca un síndrome constitucional. Suele producir un cuadro que imita a la enfermedad de Cushing de origen hipofisiario y complica el diagnóstico diferencial (24).

Atendiendo a las edades pediátricas, las manifestaciones más frecuentes de Síndrome de Cushing son la obesidad y el retraso en el crecimiento por lo que ante esta situación en un niño hay que hacer las pruebas pertinentes para descartar o confirmar esta patología (25).

Es importante tener claro que las manifestaciones clínicas de la enfermedad carecen de la especificidad suficiente para hacer un diagnóstico clínico. Por lo que, para llevar a cabo el diagnóstico de confirmación son necesarias pruebas complementarias que se comentarán en los siguientes apartados. Estas, están basadas en pruebas bioquímicas y técnicas de imagen que se deben realizar sistemáticamente siguiendo el algoritmo de diagnóstico de una forma precisa para evitar errores en el diagnóstico definitivo.

La existencia demostrada de casos de hipersecreción de cortisol intermitente obliga a reestudiar al paciente en caso de elevada sospecha clínica y unos resultados en las pruebas complementarias negativos (23).

Fases del diagnóstico del Síndrome de Cushing

Hay que tener en cuenta que el Síndrome de Cushing nace de una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y para estudiarlo no solo hay que considerar la alteración en la tasa de producción del metabolito final como es en este caso el cortisol. Sino que, también hay que estudiar los ritmos circadianos de producción de cortisol, que responde al estrés y el mantenimiento de los mecanismos de retroalimentación negativa o *feedback*.

Por lo que, las pruebas funcionales dedicadas a la demostración de la existencia o no de esta patología van dirigidas a comprobar todos estos parámetros. Para ello, se sigue una serie de pasos que permiten dividir el diagnóstico del Síndrome de Cushing en varias fases:

- Fase de cribado. En esta fase se realiza la selección de los casos potenciales de síndrome de Cushing. Consiste en pruebas sencillas, sensibles y poco específicas que pueden realizarse de forma ambulatoria ya que van a estar enfocadas a una gran cantidad de población.
- Fase de confirmación. La finalidad en esta fase es discriminar entre los que tienen síndrome de Cushing y los que no de los pacientes seleccionados en la fase anterior de cribado independientemente de cual sea su etiología.
- Fase de evaluación de dependencia a ACTH. Aquí se pretende separar entre aquellos casos con síndrome de Cushing con niveles altos o detectables de ACTH, de aquellos ACTH-independientes que serán puramente de etiología suprarrenal.
- Fase de diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing ACTH-dependiente. En esta fase se pretende diferenciar qué pacientes presentan enfermedad de Cushing, que serán aquellos que cursen con un origen hipofisario de producción de ACTH, de los pacientes cuya producción de ACTH sea de origen ectópico.

- Fase de estudio morfológico. En esta fase entran en plano las técnicas de imagen que tienen como objetivo detectar las alteraciones morfológicas y/o funcionales que subyacen al trastorno bioquímico identificado en las fases anteriores. Tales alteraciones pueden encontrarse a cualquier altura del eje hipófisis-hipotámico-adrenal o en cualquier otro órgano como ocurre en los casos de Cushing de origen ectópico.

Cribado

Esta fase está enfocada en determinar aquellos pacientes que potencialmente puede presentar síndrome de Cushing. Dentro de los pacientes a evaluar deben considerarse aquellos que forman parte de poblaciones especiales como los que presenten una obesidad de distribución central, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial de mal control, dislipemia, osteoporosis y alteraciones menstruales o hiperandrogenismo que son considerados pacientes con riesgo de síndrome de Cushing, aunque estos síntomas también pueden encontrarse en la población general (24).

No existe una única prueba diagnóstica que sea de referencia para el diagnóstico del síndrome de Cushing, y tampoco hay consenso sobre cómo y cuándo realizar dichas pruebas, a pesar de los esfuerzos por desarrollar un sistema de *score* para hacer el diagnóstico más sencillo. Por tanto, la evaluación clínica y el nivel de sospecha son críticos y resaltan la importancia de individualizar las decisiones sobre el momento y la elección de pruebas diagnósticas según el contexto clínico (24).

Las pruebas que se corresponden con esta fase son: el cortisol libre en orina de 24h, la prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona y el cortisol salival nocturno. Cualquier alteración en estas pruebas convierte al paciente en candidato para pasar a la siguiente fase de confirmación del diagnóstico (24).

- Cortisol libre en orina de 24h (CLU)

La prueba más adecuada para valorar la producción excesiva de cortisol es la medición del cortisol libre en orina de 24h.

En condiciones normales, aproximadamente el 90% del cortisol plasmático circula unido a proteínas y alrededor del 10 % está libre y activo fisiológicamente. Aunque la mayor parte se reabsorbe en los túbulos renales, una pequeña fracción se excreta en la orina. Medir el cortisol libre en la orina permite una evaluación directa del cortisol circulante libre y no se ve afectado por la globulina fijadora de cortisol (CBG). Las pautas de la Sociedad de Endocrinología recomiendan realizar al menos dos colecciones de orina cuando hay una fuerte sospecha de síndrome de Cushing y el primer resultado es normal, para descartar la posibilidad de un SC leve o cíclico (24).

También hay que tener en cuenta que puede haber interferencias relacionadas con la educación del paciente sobre la recogida de las muestras que afecten a las mediciones de CLU ya que los pacientes deben recibir instrucciones para desechar la primera micción matutina y recolectar toda la orina durante las siguientes 24 horas, incluyendo la primera micción del día siguiente. La determinación de creatinina en orina puede ayudar a asegurar una recogida adecuada, pero no a corregir recogidas incompletas, ya que la secreción de cortisol no es constante. Es necesario advertirles, además, de que no beban demasiado líquido dado que la cifra de cortisol libre urinario aumenta cuando la ingesta de líquidos y el volumen urinario es muy elevado. También se deberá especificar que no usen preparaciones de glucocorticoides. Por todo ello, esta prueba requiere un alto grado de colaboración del paciente que no siempre es posible (24).

También es importante tener en cuenta la función renal de los pacientes. En pacientes con aclaramiento de creatinina <60 ml/min, la determinación de CLU pierde valor por lo que será preferible usar otras pruebas diagnósticas. Además, pueden encontrarse ligeras elevaciones del CLU durante el segundo y tercer trimestre del embarazo debido al aumento de la CRH de origen placentario (23).

Cada laboratorio debe establecer sus límites de normalidad, si bien un valor 4 veces superior al límite alto de normalidad se considera diagnóstico ya que es extremadamente raro encontrar estos valores en otra patología que no sea el síndrome de Cushing (26).

La falta de especificidad de los resultados es un inconveniente común, ya que en pruebas que utilizan anticuerpos, los niveles de cortisol libre en la orina pueden solaparse con los observados en pacientes con otras condiciones que provocan niveles elevados de cortisol en la sangre. El empleo de cromatografía líquida de alta resolución combinada con la espectrometría de masas en tándem podría mejorar la precisión diagnóstica, pero están disponibles en pocos centros. Aunque hay que tener en cuenta, que ciertas sustancias como la digoxina y la carbamazepina pueden generar picos en el análisis por cromatografía líquida de alta resolución, arrojando valores falsamente elevados y por ende, falsos positivos (26).

- Prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona.

Esta prueba evalúa la integridad de los mecanismos de retroalimentación negativa o *feedback* que ejerce el cortisol sobre el hipotálamo y la hipófisis, evidenciándose una disminución en la producción de cortisol tras la administración de una dosis baja de un glucocorticoide sintético como es, en este caso, 1 mg de la dexametasona. Cuando esta disminución en la producción de cortisol no tiene lugar tras su administración se desenmascara un fallo en estos mecanismos de retroalimentación (23).

La prueba consiste en la administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas, y la determinación del cortisol sérico a las 8:00 horas del día siguiente esperando que está sea inferior a 1,8 µg/dl en sujetos sanos. No se ha encontrado que dosis mayores de 1 mg mejoren la precisión del diagnóstico (24).

Por lo general, esta prueba es efectiva como prueba inicial de detección, pero su capacidad para detectar la enfermedad y su especificidad dependen del umbral establecido: es altamente sensible cuando los niveles de cortisol en suero están por encima de 50 nmol/L (1,8 µg/dl), mientras que una alta especificidad solo se alcanza con un umbral más alto (alrededor de 138 nmol/L), consiguiéndose una especificidad del 92 al 97 %. Hay determinados contextos clínicos que pueden provocar la obtención de resultados erróneos. Por ejemplo, las mujeres que toman estrógenos orales pueden experimentar un aumento en la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), lo que lleva a un incremento en los niveles totales de cortisol y posiblemente a resultados anormales en la prueba. Además, ciertos medicamentos pueden alterar el metabolismo de la dexametasona. La dexametasona se metaboliza a través del complejo CYP3A4, el cual puede ser estimulado o inhibido por varios fármacos comúnmente utilizados como el fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, pioglitazona y el diltiazem. Medir los niveles plasmáticos de dexametasona puede ayudar a confirmar que se alcanzan concentraciones suficientes como para que se pueda interpretar la prueba con fiabilidad pero esto no se realiza de manera rutinaria en la práctica clínica global (24).

- Cortisol salival nocturno

La producción fisiológica de cortisol respeta el ritmo circadiano. Siendo elevada a primeras horas de la mañana y casi inexistente por la noche. Esto se ve alterado en la enfermedad de Cushing. Midiendo el cortisol salival nocturno podemos demostrar la ausencia de este ritmo circadiano de producción si encontramos cifras elevadas de cortisol cuando esperaríamos encontrar valores bajos o ausentes.

El análisis de cortisol salival se emplea cada vez más en la evaluación del hipercortisolismo o hipocortisolismo. Dado que la falta de un ritmo circadiano es una característica distintiva del síndrome de Cushing, el análisis de cortisol salival al acostarse parece ser la mejor opción para su detección, gracias a su carácter no invasivo, sin estrés y fácil recolección en pacientes de forma ambulatoria. Es esencial recolectar la muestra de manera adecuada por lo que se debe instruir a los pacientes, quienes deben humedecer el hisopo absorbente durante 2 o 3 minutos entre las 23:00 y las 24:00 horas, y luego almacenar la muestra recolectada en el refrigerador a 4°C. Para evitar contaminaciones por alimentos, sangre, humo o regaliz, se aconseja recolectar las muestras al menos 30 minutos antes o 2 horas después de comer, fumar o cepillarse los dientes y no hacer ejercicio o estimular con cítricos (27).

Existen variaciones en el desempeño del análisis del cortisol salival nocturno reflejadas sobre todo en las diferencias en los métodos de laboratorio, la recolección de muestras, la gravedad del síndrome de Cushing y la composición de los grupos de control. Una cuestión abierta es la determinación del umbral a considerar para el análisis de cortisol salival nocturno. Inicialmente, los umbrales varían ampliamente, desde 0.4 hasta 15 nmol/L, debido a las distintas técnicas de laboratorio utilizadas; los límites superiores de lo normal son mucho más bajos para la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas que para los inmunoensayos. En términos de precisión diagnóstica para identificar el hipercortisolismo, la sensibilidad del análisis de cortisol salival nocturno varía entre el 83 y el 100 %, y su especificidad entre el 84 y el 97 % (27).

Es importante que los endocrinos tengan en cuenta que el análisis de cortisol salival nocturno puede no ser útil para diagnosticar el síndrome de Cushing en ciertas personas, como los trabajadores nocturnos, aquellos con una cantidad insuficiente de saliva para el análisis, o los que sufren de enfermedades bucales. Sin embargo, el análisis de cortisol salival nocturno adquiere relevancia en la evaluación del síndrome de Cushing cíclico, cuando la producción de cortisol fluctúa de manera rítmica dado que el paciente puede recoger múltiples muestras de forma cómoda a lo largo de amplios periodos de tiempo (23).

Confirmación

Como ya se ha comentado, durante esta fase se pretende discriminar entre aquellos pacientes que presentan una verdadera alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y los que no, así como clasificar aquellos casos de pseudo-Cushing.

Durante esta fase se repite la medición del cortisol en orina de 24h y se incluyen también pruebas como el cortisol nocturno plasmático o salival y la supresión de cortisol plasmático en este caso con 2 mg diarios de dexametasona durante 2 días (23).

- Supresión tras 2 mg/día de dexametasona durante 2 días.

En este caso la supresión en la producción de cortisol se lleva a cabo con una dosis mayor de dexametasona que en la fase anterior pero las bases de la prueba son las mismas. Está enfocada también a estudiar los mecanismos de retroalimentación negativa de la producción de cortisol, de manera que, al administrar la dexametasona, los niveles de cortisol deben quedar suprimidos en condiciones normales.

El protocolo comienza al mediodía del primer día, con la administración de 0,5 mg de dexametasona cada 6 horas. Este régimen continúa hasta el tercer día a las 6 de la mañana, momento en el que se toma una muestra de cortisol plasmático a las 8 de la mañana. En condiciones normales, el nivel de cortisol plasmático debe ser inferior a

1,8 µg/dl en este punto. Cualquier valor por encima de este límite sugiere una supresión inadecuada (26).

La sensibilidad y especificidad varían dependiendo del grupo de estudio y los umbrales establecidos. Algunos grupos alcanzan un rendimiento superior al 94%, mientras que otros muestran sensibilidades más bajas. Mientras algunos grupos la consideran una prueba indispensable en el diagnóstico, otros han optado por abandonarla en favor de la prueba de medición del cortisol libre en orina o las mediciones de cortisol nocturno.

Hay que tener en cuenta que existen diferentes situaciones que pueden provocar, en esta prueba, falsos positivos como la edad, así como el embarazo o la toma de estrógenos, alteraciones del sueño y situaciones de pseudo-Cushing (26).

- Cortisol nocturno plasmático

Al igual que la medición del cortisol salival nocturno, esta prueba estudia la existencia o ausencia del ritmo circadiano de producción de cortisol en el paciente.

Esta prueba, dadas las condiciones requeridas para su realización, suele requerir ingreso hospitalario. En general, su precisión en términos de sensibilidad y especificidad ronda el 95%, aunque estos valores pueden variar según el grupo de estudio. Es más efectivo que la prueba de dexametasona de 2 mg/día durante 2 días. Existe controversia sobre el punto de corte idóneo y se han propuesto varios en función de la situación del paciente, según si este se encuentra dormido, ya que no estaría sometido a estrés o despierto. Valores por encima de 7,5 µg/dl (205 nmol/l) son raros en pacientes sin síndrome de Cushing. Se recomienda el ayuno a partir de las 21:00 y descanso durante al menos 2 horas antes de la extracción de la muestra, y el catéter debe ser insertado al menos 1 hora antes de la toma de la muestra (26).

Esta prueba presenta un buen desempeño para distinguir entre el pseudo-Cushing y el síndrome de Cushing, con un solapamiento de valores entre ambas condiciones que no supera el 3% de los casos (28). Para confirmar el diagnóstico del síndrome de Cushing, se ha demostrado una sensibilidad del 100%, es decir, sin falsos negativos, y una especificidad del 77%. En cualquier caso, un valor de cortisol nocturno en plasma inferior a 1,8 µg/dl excluye la presencia de hipercortisolismo, a excepción de casos cíclicos que pueden mostrar valores bioquímicos normales durante las fases de inactividad de la enfermedad. Una vez que se haya establecido correctamente el punto de corte, esta prueba podría ser reemplazada por el análisis de cortisol salival (23).

- Cortisol salival nocturno

Esta prueba explicada anteriormente en la fase de cribado también se ha descrito como útil en la fase de confirmación. Se puede repetir para la fase de confirmación. Sin

embargo, habitualmente requiere de pruebas adicionales como la medición del cortisol libre en orina.

Evaluación de dependencia de ACTH

Una vez se ha llevado a cabo la confirmación del síndrome de Cushing, el siguiente escalón consiste en clasificar a los pacientes según si presentan un síndrome de Cushing dependiente de ACTH o ACTH-independiente ya que esto tiene implicaciones en su futuro tratamiento (26).

Para ello, se lleva a cabo la medición de ACTH en plasma. Si se observa una ACTH elevada indica que el síndrome de Cushing ya confirmado es dependiente de ACTH. Si por el contrario, es independiente de ACTH se obtendrán valores muy bajos o ausentes. Es importante realizar este procedimiento con cuidado, asegurándose de colocar la muestra en hielo de inmediato y centrifugarla en frío para prevenir la degradación de la ACTH por endopeptidasas. Este paso es crucial para evitar posibles errores en el diagnóstico (26).

Si el nivel de ACTH es mayor a 20 pg/ml, indica una dependencia de ACTH. Si es menor a 10 pg/ml, se concluye una independencia de ACTH, y si está en el rango de 10 a 20 pg/ml (con un intervalo entre 5 y 15 pg/ml según otros autores), se realiza una prueba de estimulación con CRH para determinar si el nivel de ACTH aumenta después de la estimulación, lo que sugiere una dependencia de ACTH, o si permanece constante, indicando un síndrome de Cushing de origen adrenal (26, 29).

Por lo general, se utiliza un método inmunoradiométrico para llevar a cabo esta determinación. En casos de sospecha de síndrome de ACTH ectópica, también se puede utilizar el radioinmunoanálisis, que puede detectar de manera más efectiva los fragmentos moleculares que los tumores ectópicos pueden producir (30).

Diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing ACTH-dependiente

Una vez hemos determinado que el síndrome de Cushing es ACTH-dependiente mediante la medición basal en plasma de ACTH tenemos que estudiar a que nivel se está produciendo esa ACTH. Esto puede ser, a nivel hipofisario o de forma ectópica. Para ello, se procede a la realización de pruebas dinámicas. Al menos dos, ya que no hay ninguna prueba que haya demostrado ser absolutamente precisa para diferenciar ambas entidades.

La medición basal de ACTH no puede diferenciar entre el origen hipofisario y ectópico del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, debido al considerable solapamiento de las concentraciones plasmáticas en ambos casos. En algunos casos, la sintomatología clínica (agresividad, predominio en varones) o la expresión analítica (hipopotasemia) típicas del síndrome ectópico clásico causado por carcinoma

pulmonar de células pequeñas no se presentan en otros tumores ectópicos, como los carcinoides bronquiales, que a menudo provocan un síndrome oculto con manifestaciones clínicas indistinguibles de la enfermedad de Cushing de origen hipofisario. Por lo tanto, es necesario realizar pruebas dinámicas, basadas en que con frecuencia se conservan parcialmente ciertas características del control fisiológico de la secreción de ACTH si el origen es hipofisario. Además, la actividad intermitente o periódica de algunos adenomas hipofisarios y tumores ectópicos complica aún más la interpretación. No existe ninguna prueba dinámica no invasiva que sea absolutamente infalible para distinguir entre ambas entidades, por lo que se realizan al menos dos pruebas para caracterizar la sospecha diagnóstica (26).

- Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona

Puede llevarse a cabo según diferentes protocolos. En todos ellos, se mide la capacidad de supresión relativa de la concentración de cortisol plasmático y/o urinario en respuesta a la administración de dexametasona, que usualmente se observa en la enfermedad de Cushing de origen hipofisario, pero no en los tumores ectópicos secretores de ACTH. Generalmente, la sensibilidad de las pruebas de supresión con dosis altas de dexametasona oscila entre el 60% y el 80%, y la especificidad entre el 60% y el 90% cuando se utiliza una reducción del 50% del cortisol plasmático como punto de corte (26).

Existen varias estrategias para realizar esta prueba:

- 2 mg/6 h por vía oral durante 2 días. Sigue el mismo esquema de administración que la prueba de dosis baja de dexametasona usada para confirmar el diagnóstico. En este caso, se considera supresión positiva una reducción del 50% en la concentración de cortisol a las 8:00, dos horas después de la última dosis de dexametasona. También puede evaluarse la supresión del cortisol libre urinario, aunque se emplea con menor frecuencia debido a su menor capacidad discriminativa.
- 8 mg por vía oral en dosis única nocturna a las 23:00. El criterio de supresión es el mismo que en la prueba anterior, es decir, una reducción del 50% en la concentración de cortisol a las 8:00. Algunos autores creen que esta prueba es más eficaz y precisa que la clásica de 2 mg/6 h, probablemente debido a la facilidad de cumplimiento en la administración de dexametasona, logrando una sensibilidad del 92% y una especificidad del 10%. Parece ser útil en el diagnóstico diferencial en niños con hipercortisolismo.
- Infusión intravenosa de 1 mg/h de dexametasona durante 5 o 7 horas. El nivel de cortisol plasmático debe ser inferior a 190 nmol/l para sospechar un origen hipofisario. El 94% de los pacientes con enfermedad de Cushing de origen

hipofisario responden, en comparación con el 38% de los pacientes con síndrome de Cushing de origen ectópico. Debido a los problemas logísticos y la incomodidad para el paciente, junto con resultados similares obtenidos mediante infusión intravenosa, se ha descartado su uso en la práctica clínica habitual (26).

Como todas las pruebas de supresión con dexametasona, estas presentan limitaciones debido a su metabolismo y absorción, aunque este último aspecto se evita con la infusión intravenosa. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con adenomas hipofisarios no suprimen tras la administración oral de dexametasona, especialmente en casos de macroadenomas, y un porcentaje similar de tumores ectópicos sí lo hacen, por lo que las pruebas de supresión con dexametasona no son concluyentes. Algunos autores argumentan que los datos clínicos proporcionan una mayor precisión diagnóstica para sospechar un síndrome de Cushing de origen ectópico que la prueba con dosis altas de dexametasona, y por ello, no recomiendan esta prueba (26).

- Prueba de CRH

Se basa en que la mayoría de los adenomas hipofisarios productores de ACTH conservan la capacidad de estimular la secreción de ACTH tras la administración de CRH, a diferencia de los tumores ectópicos que, en principio, carecen de un receptor específico. Se puede utilizar CRH de origen ovino o humano, siendo este último algo menos potente, a dosis de 1 µg/kg o 100 µg en inyección intravenosa, que es lo más común. Se toma una muestra basal y luego a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de inyectar el péptido. Es una prueba segura, con efectos secundarios limitados a enrojecimiento facial y leve dificultad respiratoria transitoria.

El criterio habitual para una respuesta positiva, que indica un origen hipofisario, es un aumento de ACTH mayor del 50% del valor basal y/o un aumento del cortisol mayor del 20%, aunque estos criterios varían según las series (31).

En general, la respuesta del cortisol es más discriminativa que la de ACTH. Al igual que en otras pruebas, existen falsos positivos y negativos que representan alrededor del 10-15% de los casos. Entre los tumores ectópicos, los carcinoides muestran con mayor frecuencia una respuesta significativa de ACTH y cortisol al CRH (32).

La disponibilidad y el costo del CRH pueden limitar su uso práctico. Se ha reportado que la respuesta del cortisol salival puede ser incluso más efectiva que la del cortisol plasmático al CRH (32). En general, la estimulación con CRH es una de las pruebas no invasivas con mayor precisión diagnóstica, aunque no perfecta, para diferenciar el origen hipofisario del ectópico del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

- Prueba de desmopresina

Su utilidad para diferenciar el origen del síndrome de Cushing dependiente de ACTH es limitada, ya que hasta el 40% de los casos de origen ectópico poseen receptores V3 y muestran respuesta a la desmopresina. Por lo tanto, tiene un menor poder discriminativo que el CRH para este propósito. Los efectos secundarios y las características de la prueba son idénticos a los descritos para su uso en el diagnóstico diferencial del pseudo-Cushing. Se ha utilizado en combinación con el CRH, aunque no existe un consenso amplio sobre la eficacia de esta combinación para diferenciar entre el origen hipofisario y el ectópico. La sensibilidad es del 88% y la especificidad del 80% para distinguir entre el origen hipofisario y el ectópico (23).

- Otras pruebas

La supresión de la secreción de ACTH y cortisol tras la administración oral de 16 mg del agonista opiáceo loperamida, o la estimulación después de la administración de naloxona, no se han establecido como pruebas útiles debido en parte a la variabilidad de respuestas, incluso entre individuos normales. Del mismo modo, la administración de hexarelina no ha demostrado ser eficaz para este propósito. La prueba de metopirona no tiene un rendimiento superior a las pruebas mencionadas anteriormente, por lo que su uso ha sido relegado (23).

Estudio morfológico

Normalmente, se establece una sospecha diagnóstica basada en los resultados de las pruebas realizadas. Dado que ninguna prueba posee una precisión diagnóstica del 100%, es común emplear dos pruebas que evalúen diferentes mecanismos. Las más utilizadas son el test de CRH y la supresión con dosis altas de dexametasona (ya sea en un protocolo de 2 días o en dosis única nocturna). Según la respuesta a estas pruebas, se determina el origen más probable.

La concentración de ACTH ayuda a diferenciar entre un origen ACTH-dependiente (hipofisario o ectópico) y uno suprarrenal. En el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente, se sospecha un origen hipofisario cuando hay supresión con dexametasona y/o estimulación significativa con CRH. La falta de respuesta en ambas pruebas sugiere un origen ectópico. Una vez establecida la sospecha, se procede con un estudio morfológico mediante técnicas de imagen apropiadas.

Si se sospecha un origen suprarrenal, se debe realizar una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética. Generalmente, la TC es más económica y tiene un rendimiento comparable a la resonancia magnética para evaluar masas adrenales unilaterales o bilaterales. Si la masa es unilateral, el diagnóstico de adenoma cortical suprarrenal es concluyente. Si la masa es bilateral, es útil realizar una gammagrafía

adrenal para determinar si la actividad es unilateral (indicando que la masa contralateral no está relacionada con el síndrome) o bilateral, lo que puede llevar a investigar receptores aberrantes, lo cual implica diversas determinaciones hormonales, aumentando la complejidad y el coste (33). Este estudio debe realizarse si se considera el tratamiento médico con β -bloqueantes, análogos de gonadolibarina, antagonistas serotoninérgicos o análogos de somatostatina, aunque estas indicaciones no están bien consensuadas. Los casos raros de hiperplasia bilateral micronodular ACTH-independiente pueden presentar una morfología suprarrenal normal.

Si se sospecha un origen hipofisario, se debe realizar una resonancia magnética del área hipotálamo-hipofisaria. Si se detecta un adenoma > 6 mm y las pruebas sugieren un origen hipofisario, el diagnóstico de adenoma hipofisario productor de ACTH es concluyente (26).

En general, la resonancia magnética revela microadenomas en hasta el 60% de los casos, aunque hasta un 10% de las personas normales pueden presentar alteraciones hipofisarias en la resonancia magnética, generalmente < 6 mm(34). La sensibilidad de la TC para detectar adenomas hipofisarios en la enfermedad de Cushing es solo del 47%.

En niños y adolescentes, la resonancia magnética puede tener un rendimiento limitado, mejorable con la técnica de adquisición de gradientes (35). Si los resultados de la imagen no coinciden con las pruebas funcionales, es decir, no hay imagen o es menor de 6 mm con pruebas que indican origen hipofisario, o hay imagen pero las pruebas sugieren origen ectópico, se debe realizar un cateterismo de senos petrosos inferiores con toma de muestras basales y tras estimulación con CRH para establecer el origen de la hipersecreción de ACTH.

- Cateterismo de senos petrosos inferiores con toma de muestras

El cateterismo de los senos petrosos inferiores con toma de muestras es la prueba más precisa para determinar el origen del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. Sin embargo, debido a su naturaleza invasiva, debe reservarse para casos específicos, como se ha mencionado anteriormente. Es esencial que se realice en un centro con experiencia para garantizar resultados precisos y evitar posibles efectos secundarios, como la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar o los accidentes cerebrovasculares, que son menos comunes en centros con experiencia en este procedimiento. Para prevenir estos problemas, es necesario administrar profilaxis con heparina, ya que el estado de hipercortisolismo aumenta el riesgo de coagulación sanguínea (36).

Antes de realizar la prueba, es importante confirmar que el paciente está produciendo cortisol, lo que se logra documentando la presencia de cortisol en la orina para

descartar un síndrome cíclico en el que la producción de cortisol puede ser intermitente y no estar activa en el momento del procedimiento, lo que podría llevar a interpretaciones erróneas (37).

La técnica se lleva a cabo bajo sedación consciente. Es crucial verificar que los catéteres hayan alcanzado la ubicación correcta en los senos petrosos inferiores mediante la inyección de una pequeña cantidad de contraste. Esto ayuda a confirmar que no existen anomalías anatómicas en el drenaje venoso, las cuales podrían dar lugar a resultados incorrectos (37).

Una vez que se han colocado los tres catéteres, incluyendo el periférico, el del seno petroso derecho y el izquierdo, se espera un período de 5 minutos para minimizar la influencia del estrés. Luego, se procede a la extracción simultánea de muestras de los tres catéteres como determinación basal. Es fundamental asignar a cada catéter una persona encargada de la extracción y otra de recoger las muestras en los tubos previamente identificados, para luego colocarlas en hielo rápidamente y así evitar la degradación de la ACTH y posibles errores (37).

Una vez obtenida la muestra basal, se administra por vía intravenosa 100 µg de CRH (ovino o humano) en la vía periférica, y se toma el tiempo para realizar nuevas extracciones a los 3 y 5 minutos después de la administración del estímulo (38). No se recomienda extender la prueba más allá de estos tiempos, ya que no aumenta su capacidad diagnóstica.

Se puede combinar la CRH con desmopresina para potenciar la respuesta, aunque la experiencia y los patrones de respuesta están mayormente establecidos para la administración exclusiva de CRH. Sin embargo, la administración exclusiva de desmopresina podría ser una alternativa a la CRH para la estimulación durante el cateterismo de senos petrosos, aunque los criterios de respuesta están estandarizados con CRH (39).

La evaluación de la prueba se realiza mediante el cálculo de gradientes. Los gradientes petroso-periféricos mayores de 2 en el valor basal o de 3 después del estímulo con CRH son indicativos de origen hipofisario. Un gradiente interpetroso mayor de 1,4 indica lateralización hacia la hemhipófisis desde donde drena la mayor concentración de ACTH (40).

La sensibilidad y la especificidad para diferenciar el origen hipofisario del ectópico son altas, alrededor del 100%. Sin embargo, la precisión del gradiente interpetroso para la lateralización es algo menor, alrededor del 70% según las series.

Es importante tener en cuenta las posibles causas de errores en la interpretación de los resultados de una prueba de alto rendimiento. La evaluación simultánea del gradiente de prolactina puede ayudar a corregir posibles resultados falsos (41).

Cuando este método no ha permitido aclarar el origen, se puede recurrir a una tomografía por emisión de positrones, aunque su utilidad depende del *turnover* metabólico del tumor, que no siempre es elevado, pero puede ser útil en algunos casos (42).

Tratamiento

Cirugía hipofisaria

La eliminación quirúrgica del adenoma hipofisario, mediante un abordaje transesfenoidal, es la única opción terapéutica que puede proporcionar una cura definitiva con una baja tasa de efectos adversos y es el tratamiento de primera línea para la enfermedad de Cushing (EC). Dado que la mayoría de los adenomas hipofisarios son microadenomas, la cirugía ideal es una adenomectomía selectiva que preserve la función hipofisaria normal. En los casos en los que no se identifica un adenoma durante la operación, existen varias opciones posibles, entre las cuales la hipofisectomía parcial/subtotal, es decir, la extirpación de 2/3 del tejido hipofisario lateral y posterior, parece ser la mejor opción en relación con una alta tasa de éxito y una baja incidencia de hipopituitarismo relacionado con la cirugía (43).

Un tema de debate importante es si se debe realizar cirugía en pacientes en los que no se identifica un adenoma hipofisario mediante resonancia magnética. Varios grupos, apoyan la cirugía una vez que el diagnóstico de EC se ha confirmado definitivamente mediante cateterismo de senos petrosos inferiores (43).

Aparte de la hiponatremia transitoria postoperatoria, las complicaciones ocurren en menos del 5% de los casos. Sin embargo, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son frecuentes después de la cirugía hipofisaria para EC, y se recomienda la terapia anticoagulante con heparina de bajo peso molecular durante el período postoperatorio. La aparición de hipopituitarismo está correlacionada con la extensión de la cirugía (43).

Después de una cirugía exitosa, hay que tener en cuenta que los pacientes experimentarán insuficiencia corticotrópica transitoria que durará varias semanas o meses, debido a la exposición prolongada de los corticotrofos normales al exceso de glucocorticoides. Además, y a pesar de la ocurrencia de insuficiencia corticotrópica, del 10 al 20% de los pacientes pueden experimentar recurrencia de la enfermedad, a veces más de 10 años después de una cirugía exitosa. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento de por vida para los pacientes con EC (43).

La segunda cirugía transesfenoidal (TSS) representa una opción de tratamiento eficaz para la enfermedad de Cushing persistente o recurrente, posiblemente logrando una remisión a largo plazo, aunque las tasas de resultado/remisión son más bajas tanto para la EC persistente como para la recurrente en comparación con la primera cirugía, y el riesgo de nuevo hipopituitarismo es mayor debido a una cirugía más agresiva en estas situaciones, como la hipofisectomía. (44)

Radioterapia y radiocirugía

La radioterapia es una opción de tratamiento de segunda línea eficaz para la enfermedad de Cushing con el fin de lograr la remisión bioquímica. En general, se pueden distinguir dos tipos diferentes de radiación: la radioterapia convencional (radioterapia estereotáctica/fraccionada) y la radiocirugía estereotáctica (no fraccionada) (44).

Cuando las dos primeras líneas de tratamiento no han dado los resultados esperados o no son opciones viables por las características del paciente entrarían en juego los tratamientos farmacológicos. Irían enfocados a tratar el hipercortisolismo en pacientes con síndrome de Cushing persistente o recurrente o aquellos que no son candidatos a la cirugía o que rechazan esta opción. También tienen una aplicación muy importante como terapia puente en aquellos pacientes que son tratados con radioterapia o radiocirugía para controlar los niveles de cortisol (45).

Tratamiento farmacológico

Los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente para el tratamiento de la enfermedad de Cushing se pueden dividir en tres grupos: medicamentos dirigidos a las glándulas suprarrenales (inhibidores de la síntesis de cortisol), un antagonista del receptor de glucocorticoides (GR) y medicamentos dirigidos a la hipófisis.

Fármacos inhibidores de la esteroidogénesis

- Ketoconazol

El ketoconazol es un antifúngico, compuesto por una mezcla racémica de dos enantiómeros (2S,4R-ketoconazol y 2R,4S-ketoconazol) que ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del síndrome de Cushing en adultos y adolescentes a partir de 12 años (45).

Presenta una fuerte capacidad para inhibir la producción de esteroides tanto en la glándula adrenal como en las gónadas, lo que afecta la función testicular de manera negativa. Este efecto se debe a la inhibición de varias enzimas del citocromo P450, la 17,20-liasa, la 11 β -hidroxilasa y la 17 α -hidroxilasa (46).

Se administra vía oral en dosis de entre 200-1200 mg/día. Presenta una vida media de 3,3h lo que implica una pauta de administración de 3 veces al día (45). Aún faltan estudios prospectivos sobre la eficacia de este tratamiento pero en general, el tratamiento con este fármaco mejora la clínica del síndrome y las comorbilidades. Consigue mejoría en el peso corporal, la tensión arterial, las cifras de glucosa, niveles de potasio, masa muscular y masa ósea y también se ha observado mejoría de síntomas psiquiátricos. En mujeres, también se ha observado mejoría del hirsutismo y las irregularidades menstruales (46).

En lo que se refiere al perfil de seguridad del fármaco, los efectos adversos más frecuentemente reportados son la hepatotoxicidad, problemas gastrointestinales, insuficiencia suprarrenal y rash cutáneo. También se han observado alargamiento del intervalo QT y, en varones, casos de ginecomastia, que puede indicar potencialmente un hipogonadismo secundario al fármaco (46).

- **Levoketoconazol**

El Levoketoconazol es un enantiomero del ketoconazol. Está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del síndrome de Cushing en aquellos pacientes en los que la cirugía no se contempla como opción o bien, esta no ha funcionado (45).

Este fármaco se administra vía oral en dosis de entre 300-1200 mg/día. Presenta una vida media de 4-6h, más larga que la del ketoconazol, lo que permite una pauta de administración más cómoda que la anterior de solo dos veces al día (47).

El levoketoconazol ha demostrado normalizar de manera reversible el cortisol urinario en pacientes con síndrome de Cushing (48). Este tratamiento también mejora la clínica del síndrome de Cushing, en lo que concierne el peso corporal, el metabolismo de la glucosa, el perfil lipídico, el edema periférico, la calidad de vida y el estatus depresivo además de mejorar el hirsutismo y el acné en mujeres (47).

Analizando el perfil de seguridad, con el levoketoconazol encontramos casos de náuseas, dolor de cabeza, hipocalcemia e hipertensión. También se ha observado aumento de las enzimas hepáticas con este tratamiento, específicamente la alanina-amino transferasa (ALT), la gamma-glutamil transferasa (GGT) y la aspartato-amino transferasa (AST) y prolongación del intervalo QT (48, 49).

- **Metirapona**

La metirapona está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de síndrome de Cushing. Es un compuesto derivado de la piridina que tiene la capacidad de detener la producción de cortisol al inhibir la actividad de la 11 β -

hidroxilasa, la enzima responsable de la etapa final en la síntesis del cortisol y en menor medida las otras enzimas de la esteroidogénesis (46).

Igual que los fármacos anteriores, también presenta una administración vía oral a dosis de entre 500-6000 mg/día pero en este caso, debido a su corta vida media, de tan solo 2h, requiere una pauta de administración de 4-6 veces al día (46).

Según el estudio PROMPT, un estudio prospectivo realizado en 50 pacientes con síndrome de Cushing, la metirapona a una dosis media final de 1500 mg/día, en la semana 12 induce la remisión en el 47% de los pacientes. El tratamiento con metirapona consigue mejoría de los síntomas clínicos y las comorbilidades del síndrome de Cushing, incluido el peso corporal, la presión arterial, el metabolismo de la glucosa, el perfil lipídico, la miopatía y los síntomas psiquiátricos (50).

Este tratamiento se ha utilizado en pacientes embarazadas con síndrome de Cushing, sin aparentes complicaciones fetales que presentaban hipertensión y pre-eclampsia (51).

Durante la terapia con metirapona, se ha observado un aumento compensatorio en los niveles de ACTH después de la reducción del cortisol en algunos pacientes con CD, así como un aumento en la secreción de precursores de esteroides (11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona y andrógenos). Esto explica los efectos adversos relacionados con el aumento de mineralocorticoides, como son la hipertensión por hiperaldosteronismo, edema e hipopotasemia y también aquellos efectos adversos relacionados con el aumento de andrógenos entre los que se encuentran el acné y el hirsutismo en mujeres. Otros efectos adversos descritos incluyen mareos, náuseas, diarrea y trastornos gastrointestinales (52).

- **Osilodrostat**

El Osilodrostat ha sido aprobado también por la Agencia Europea del medicamento para adultos con síndrome de Cushing y por la FDA para adultos con enfermedad de Cushing en pacientes que no eran candidatos a cirugía hipofisiaria o aquellos en los que dicha cirugía no ha dado buenos resultados. Curiosamente, el Osilodrostat no tuvo su origen como un fármaco destinado específicamente para tratar la enfermedad de Cushing. Este compuesto es una modificación del fadrozol, un inhibidor no esteroideo de la aromatasas utilizado en Japón para tratar el cáncer de mama. Durante las primeras fases de desarrollo del osilodrostat, se exploró su potencial como tratamiento para pacientes con hipertensión y aldosteronismo primario (53).

El Osilodrostat funciona inhibiendo dos enzimas. La primera, la 11 β -hidroxilasa. Al inhibir esta enzima, se reduce la conversión de 11-desoxicortisol a cortisol. La segunda enzima es la 18-hidroxilasa que contribuye directamente a la síntesis de aldosterona.

En este caso, la inhibición de este enzima bloquea la conversión de 11-desoxicorticosterona en aldosterona. Aunque inicialmente se desarrolló como un posible agente antihipertensivo para pacientes con hipertensión esencial o aldosteronismo primario, el osilodrostat mostró una eficacia limitada en pacientes hipertensos y un efecto significativo en la reducción de los niveles de cortisol. Esto desvió el interés hacia su posible uso como tratamiento para la enfermedad de Cushing (53).

En una serie de estudios (LINC 1 a 4), se evidenció que el osilodrostat logra normalizar los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas (UFC) en la mayoría de los pacientes tratados y controlar la producción de cortisol durante un período prolongado, lo que conlleva mejoría de los síntomas clínicos y las manifestaciones físicas del hipercortisolismo. Este fármaco se presenta como una terapia eficaz a largo plazo para pacientes con enfermedad de Cushing (54).

Se administra vía oral, como los fármacos anteriores a dosis muchos menores de entre 2-60 mg/día con mayor potencia y una vida media más larga que la metirapona y el ketoconazol (4h), lo que permite una pauta de administración de dos veces al día. La dosis inicialmente recomendada para el osilodrostat es de 2 mg dos veces al día, excepto para poblaciones asiáticas o pacientes con hipercortisolismo más leve, donde la dosis inicial se reduce a 1 mg dos veces al día. Esta dosis generalmente se ajusta cada 2-4 semanas y no debe exceder los 60 mg dos al día (53).

En ensayos clínicos se observó que el principal efecto adverso del osilodrostat es la hipocortisolemia, la cual se asocia con vómitos, mareos, fatiga, náuseas, dolor abdominal y disminución del apetito. Debido a que el osilodrostat tiene un efecto dependiente de la dosis en la prolongación del intervalo QT, los pacientes con factores de riesgo adicionales para la prolongación del intervalo QT, requieren un monitoreo más cercano del electrocardiograma. Además, dado que este fármaco causa un aumento en los niveles de 11-desoxicorticosterona, produce un mayor riesgo de hipertensión, hipopotasemia y edema. Además, los niveles elevados de testosterona pueden causar hirsutismo y acné en pacientes femeninas. Otros eventos adversos reportados incluyeron influenza, infecciones del tracto urinario, nasofaringitis y neutropenia. La causa de estos eventos no está clara (55).

- **Mitotano**

El mitotano está actualmente autorizado para el tratamiento del carcinoma suprarrenal por la EMA en la UE y por la FDA en los Estados Unidos, aunque en algunos países está autorizado para el uso en casos graves de síndrome de Cushing independientemente de su asociación con un carcinoma suprarrenal (46).

Este fármaco se comporta como droga adrenolítica. Inhibe varias enzimas participantes en la esteroidogénesis como pueden ser la 11 β -hidroxilasa y el citocromo P450 (56). Su uso da lugar a lo que se puede denominar una “adrenalectomía química” ya que tiene efectos citotóxicos sobre la corteza adrenal.

El mitotano tiende a acumularse en el tejido adiposo por lo que presenta una larga vida media pero la insuficiencia adrenal derivada de su uso puede ser reversible pasados varios meses o años desde que se suspende el tratamiento (57). Los pacientes a los que se les pauten mitotano deberán tratar la insuficiencia adrenal con dosis de hidrocortisona mayores a las habituales debido a que el mitotano es un potente inductor enzimático. Concretamente del CYP3A4 que se encarga entre otros del metabolismo de la hidrocortisona y puede provocar una insuficiencia adrenal (58).

La dosis requerida de mitotano variará dependiendo de la etiología del síndrome de Cushing de cada paciente. En caso de tratarse de una enfermedad de Cushing la dosis necesaria es menor que en aquellos casos de carcinoma adrenocortical. Sin embargo, cabe destacar que el efecto del tratamiento con mitotano presenta una latencia media de seis meses hasta que comienza a hacer efecto por lo que no es apropiado para situaciones que requieren un control rápido del hipercortisolismo.

Las limitaciones del mitotano son principalmente la frecuencia de efectos adversos que en su caso consisten en problemas gastrointestinales, astenia, rash cutáneo, problemas neurológicos, aumento de las enzimas hepáticas. Aunque las dosis indicadas para el tratamiento de la enfermedad de Cushing son mejor toleradas que aquellas pautadas para tratar el carcinoma adrenocortical, se estima que el 30% de los pacientes no toleran el tratamiento y no mantienen la adherencia. Por último destacar sus potentes efectos teratogénicos que lo contraindican totalmente durante el embarazo (57).

- **Etomidato**

El etomidato es un agente anestésico intravenoso con acción hipnótica ultracorta y no pertenece a la clase de los barbitúricos. No posee propiedades analgésicas y se administra exclusivamente por vía intravenosa. Durante la inducción, presenta un perfil hemodinámico favorable, con una mínima reducción en la presión arterial, lo que lo convierte en una opción ideal para pacientes en estado de shock traumático, hipovolémico o con enfermedad cardiovascular significativa (59).

Consiste en un imidazol carboxilado que se sintetizó por primera vez en 1964 y se introdujo para su uso en 1972. En un primer momento fue desarrollado como un

agente anestésico dado sus efectos en el sistema nervioso central. Estos se producen mediante la activación de los receptores tipo A del ácido γ -aminobutírico (GABA) (60). Se une directamente a sitios específicos y aumenta la afinidad del neurotransmisor inhibitorio. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio dentro del sistema nervioso central (SNC) y trabaja con el sistema adrenérgico para contrarrestar la acción de los neurotransmisores excitatorios (59).

El etomidato también inhibe la enzima 11β -hidroxilasa adrenal dependiente del citocromo p450 mitocondrial, que cataliza la producción de cortisol a partir de la desoxicortisol y comparte un 95% de homología con la enzima aldolasa en la vía de síntesis de aldosterona, lo que resulta en la reducción de los niveles de cortisol sérico en un período de 12 horas. Basándose en esto, se sugirió que el etomidato podría ser una terapia beneficiosa para el hipercortisolismo grave en pacientes que no toleran o no pueden tomar medicación oral. Fuera de indicación, se ha utilizado para inhibir la esteroidogénesis en pacientes con síndrome de Cushing (59, 60).

La tasa de infusión intravenosa de etomidato a dosis baja para el tratamiento de la hipercortisolemia oscila entre 0,04 y 0,05 mg/kg por hora, lo que corresponde aproximadamente a 2,5-3 mg/h, con ajuste de la dosis según los niveles de cortisol en suero. De acuerdo con la farmacocinética del etomidato, los niveles de cortisol tienden a disminuir entre 12 a 24 horas. Es crucial monitorear los niveles de cortisol en suero para lograr un bloqueo completo o parcial y prevenir la insuficiencia suprarrenal. Si se busca un bloqueo completo en lugar de uno parcial (conocido como "bloquear y reemplazar"), se recomienda la administración de hidrocortisona intravenosa a una dosis de 0,5-1 mg/h, ya que suele ser más práctico que ajustar continuamente la tasa de infusión de etomidato para lograr solo un bloqueo parcial. No obstante, ambos enfoques pueden considerarse válidos. El objetivo del cortisol sérico basado en los niveles medios de cortisol durante 24 horas en pacientes en una unidad de cuidados intensivos se sitúa entre 500 y 800 nmol/l, lo cual es más elevado que el rango aceptado para individuos no sometidos a estrés fisiológico en un entorno no agudo, donde se establece entre 150 y 300 nmol/l. Es evidente que el nivel al que se apunta depende mucho del contexto clínico (60).

Antagonistas de los receptores de glucocorticoides (GR)

- Mifepristona

La mifepristona, fármaco aprobado para el tratamiento del síndrome de Cushing en 2012 por la FDA, es el único antagonista del receptor de glucocorticoides disponible actualmente. Consiste en un derivado del progestágeno sintético noretindrona, fue descubierta en la década de 1980 en la empresa farmacéutica francesa Roussel-Uclaf como parte de un proyecto especial de investigación para desarrollar compuestos

antiglucocorticoides. Sus efectos antiprogéstágenos fueron rápidamente reconocidos, por lo que inicialmente fue destinada como fármaco abortivo. Sin embargo, diversos informes de casos han demostrado su efectividad como bloqueador del receptor de glucocorticoides desde 1985 (61).

A nivel molecular, la mifepristona actúa como antagonista selectivo del receptor de progesterona a dosis bajas y como bloqueador del receptor de glucocorticoides a dosis más altas. Se une a los receptores de glucocorticoides con una afinidad significativamente mayor que la dexametasona y el cortisol, inhibiendo la activación de la transcripción de estos receptores y reduciendo así los efectos de la hipercortisolemia. Esta acción afecta tanto a las respuestas centrales (*feedback* negativo sobre la CRH y la ACTH) como periféricas del cortisol, aumentando los niveles circulantes de ACTH y cortisol al bloquear la retroalimentación negativa del cortisol lo que complica el manejo del paciente (61).

Este fármaco se administra vía oral. La dosis recomendada es de 300 mg al día, con la posibilidad de aumentarla en incrementos de 300 mg cada 2 a 4 semanas, hasta un máximo de 1200 mg al día o 20 mg por kilogramo de peso corporal al día. Sin embargo, en pacientes con daño renal o hepático leve a moderado, la dosis máxima debe ser de 600 mg al día. En caso de utilizar un inhibidor de CYP3A junto con la mifepristona, la dosis máxima no debe exceder los 300 mg al día. En este caso, las dosis se ajustan según los síntomas clínicos, no los niveles hormonales (62).

Ha demostrado tener beneficios en la regulación de la glucemia, presión arterial, debilidad muscular, peso corporal y otras manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing (63).

Pueden provocar efectos secundarios como insuficiencia suprarrenal, hipocalcemia y menorragia. Para tratar la insuficiencia suprarrenal severa inducida por la mifepristona, se requieren altas dosis de dexametasona (63). Dada la vida media de la mifepristona (85h) el tratamiento con glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal debe mantenerse durante, al menos, 2 semanas (61). Se están investigando otros antagonistas del receptor de glucocorticoides sin acción sobre el receptor de progesterona. Además, también puede interactuar con enzimas hepáticas, lo que requiere prestar especial atención para evitar interacciones medicamentosas. Este tratamiento se reserva mejor para pacientes con enfermedad grave o aquellos que no responden a otras terapias (63).

Fármacos dirigidos a la hipófisis

Los fármacos dirigidos a la hipófisis tienen como objetivo principal el tumor hipofisiario, que es la causa fundamental de la enfermedad y la fuente de la

sobreproducción de ACTH que conduce al exceso de cortisol en las glándulas suprarrenales. Su propósito es regularizar la producción de cortisol al controlar la liberación excesiva de ACTH y reducir el tamaño del tumor hipofisario (64).

Entre los medicamentos disponibles con este enfoque se encuentran la pasireotida, un análogo de somatostatina, y la cabergolina, un agonista de dopamina (DA). Se han realizado estudios clínicos internacionales y multicéntricos para investigar diversas formulaciones de pasireótida, mientras que la cabergolina ha sido mayormente probada en estudios clínicos realizados en centros individuales, aunque también se ha llevado a cabo un ensayo clínico internacional y multicéntrico sobre la combinación de cabergolina con pasireótida (64).

- **Pasireotida**

Pasireotida, un análogo de la somatostatina (SSA) que se administra por vía subcutánea, es un medicamento reciente que cuenta con la aprobación tanto de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en abril de 2012 como de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en diciembre de 2014 para tratar la enfermedad de Cushing en pacientes para quienes la cirugía no es una opción viable o en quienes la cirugía ha sido infructuosa (64).

La somatostatina es un modulador hipotalámico que desempeña un papel fundamental en la función hipofisaria, especialmente en la regulación de la secreción de la hormona del crecimiento. Investigaciones experimentales han sugerido que la somatostatina podría estar implicada en la supresión de la secreción de ACTH en la hipófisis al activar los receptores de somatostatina tipo 2 (SSTR2) y tipo 5 (SSTR5), los cuales se encuentran en las células corticotropas de la glándula pituitaria (64).

Los análogos de somatostatina de primera generación, como octreotida y lanreotida, se dirigen principalmente al receptor de somatostatina tipo 2 y, en menor medida, al tipo 5. Aunque los adenomas hipofisarios suelen expresar receptores de somatostatina, los adenomas corticotropos reducen la expresión del SSTR2, lo que hace que los tratamientos de primera generación no sean efectivos para estos tumores (46).

La pasireotida, por otro lado, tiene una afinidad significativamente mayor por el SSTR5 en comparación con los análogos de somatostatina de primera generación, lo que explica su mayor eficacia en la enfermedad de Cushing. En casos de enfermedad persistente o recurrente, el tratamiento con pasireotida de liberación prolongada normaliza los niveles de CLU en el 60% de los pacientes y reduce el volumen del resto adenomatoso en el 30-40% de los casos. La respuesta hormonal al fármaco es rápida, de modo que si el hipercortisolismo persiste después de 1 o 2 meses de tratamiento, la probabilidad de alcanzar el control bioquímico posteriormente es muy baja, incluso en

presencia de la mutación USP8, debido a la mayor densidad de SSTR5 en estos casos (46, 65).

La principal limitación del uso de pasireotida en la enfermedad de Cushing es el desarrollo de hiperglucemia (incluida diabetes franca) en hasta el 70% de los casos. Por lo demás, su perfil de efectos adversos es similar al de otros análogos de somatostatina, excepto por la hiperglucemia, que es mucho más frecuente con pasireotida debido a su capacidad para inhibir la secreción de insulina y de incretinas (64).

- **Cabergolina**

La dopamina es una catecolamina crucial para la neurotransmisión, los efectos vasorreguladores y otras funciones neurológicas. Sus receptores, acoplados a proteínas G, se dividen en cinco subtipos: los receptores estimulantes tipo D1 (D1, D5) y los inhibidores tipo D2 (D2, D3, D4). El receptor D2 se encuentra en aproximadamente el 80% de los adenomas corticotropos y su expresión parece ser esencial para que los agonistas de dopamina sean efectivos (66).

La cabergolina es el agonista de dopamina preferido debido a su larga vida media en plasma, su alta afinidad por el receptor D2 y su mejor tolerancia en comparación con la bromocriptina. Las dosis típicas para la enfermedad de Cushing son de 1.5 a 5 mg por semana y, según estudios iniciales, se espera que entre el 30% y el 50% de los pacientes con enfermedad leve o moderada respondan a corto plazo. Este porcentaje se reduce a la mitad en estudios a largo plazo, con un 20-25% de los pacientes manteniendo la respuesta a los 2-3 años (66). Además, un estudio prospectivo sobre el uso de cabergolina como terapia de primera línea mostró una tasa de respuesta parcial (definida como una disminución de más del 50% en CLU) del 25% a las 6 semanas; solo el 10% mostró mejoría tanto en LNSC como en CLU (67).

Los efectos secundarios comunes incluyen hipotensión ortostática debido a los efectos vasodilatadores de la dopamina, náuseas, dolores de cabeza y mareos. Se ha reportado valvulopatía cardíaca asociada con agonistas de dopamina cuando la cabergolina se utilizó principalmente para tratar la enfermedad de Parkinson (EP). Las dosis utilizadas en la enfermedad de Cushing son menores que en la EP, pero mayores que en prolactinomas. Se recomienda precaución (66).

La cabergolina es beneficiosa para mujeres que están embarazadas o planean estarlo, ya que las opciones terapéuticas son limitadas en estos casos. Su perfil de seguridad durante la gestación ha sido confirmado con un número creciente de embarazos sin complicaciones, principalmente en prolactinomas (66).

Adrenalectomía bilateral

La adrenalectomía bilateral es un tratamiento de tercera línea decisivo y eficaz para la enfermedad de Cushing, y se lleva a cabo generalmente cuando otras terapias, como la cirugía transesfenoidal y la radiación, han fallado o no son viables. Cuando las probabilidades de alcanzar la remisión mediante cirugías repetidas o radiación son bajas, y el riesgo de hipopituitarismo es alto, o si el tratamiento médico no es bien tolerado, debe interrumpirse debido a complicaciones o falta de eficacia, la adrenalectomía bilateral debe realizarse sin demora. En situaciones de complicaciones potencialmente mortales por hipercortisolismo, este tratamiento puede emplearse como un "tratamiento de emergencia" con resultados excelentes.

La consecuencia inevitable de la adrenalectomía bilateral es la dependencia crónica de la terapia de reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides, así como el riesgo de desarrollar una crisis adrenal (44).

Aunque en la actualidad no contamos con pruebas, ni métodos de evaluación diagnóstica 100% fiables para confirmar todos los casos de síndrome de Cushing lo primordial es conseguir identificar en la práctica clínica el mayor número de casos posibles, dado que en estos pacientes es fundamental instaurar un tratamiento adecuado con prontitud para evitar el gran abanico de efectos secundarios y comorbilidades que lleva asociados y que, en última instancia, son los verdaderos causantes de la pérdida de calidad de vida y la mortalidad de los pacientes. Por esto, los casos menos floridos que corresponden a pacientes con síndrome de Cushing más leve son los que peor pronóstico tienen debido a la demora en la instauración de tratamiento.

En relación al tratamiento, actualmente contamos con varias opciones terapéuticas relativamente bien toleradas pero aún es necesario continuar la investigación de los fármacos que se encuentran en desarrollo ya que la mayoría no están exentas de efectos adversos o complicaciones que sería conveniente pulir.

OBJETIVOS

Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con síndrome de Cushing persistente o recurrente que han necesitado tratamiento farmacológico para su control.

También valoraremos los tipos de tratamiento farmacológico administrado, las dosis y los resultados farmacológicos y bioquímicos y la respuesta de la enfermedad al tratamiento.

Será importante determinar la tolerancia al tratamiento farmacológico crónico en relación con las secuelas o a las complicaciones que puedan surgir de otras variedades de tratamiento ante el Cushing persistente o recurrente.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes con Síndrome de Cushing

Es un estudio de la cohorte retrospectiva de los pacientes diagnosticados y tratados por síndrome de Cushing en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en los últimos 10 años aunque haya pacientes que están en tratamiento desde hace más tiempo.

En total, hemos conseguido reclutar 25 pacientes diagnosticados y tratados por síndrome de Cushing de cualquier causa, que han recibido tratamientos farmacológicos durante este período. 24 pacientes han recibido tratamientos con Ketoconazol y 5 pacientes con Osilodrostat hasta el momento del cierre del estudio.

Parámetros de estudio y determinaciones clínicas y bioquímicas

Desde el punto de vista clínico se analizaron las variables clínicas habituales como el IMC y la tensión arterial, registrados en la historia clínica de los pacientes para determinar los factores de riesgo cardiovascular y complicaciones vasculares venosas como el TEP que están más asociados con este síndrome.

Se valoraron los resultados de cortisol, cortisoluria, ACTH y todo el patrón bioquímico adrenal y los estudios bioquímicos y hematológicos habituales. Se revisaron los estudios radiológicos para determinar si el tratamiento farmacológico tiene alguna influencia en la evolución tumoral, prestando atención a si dicho tratamiento estimula el crecimiento.

Los resultados se expresan como media o como porcentaje del total de los casos analizados.

RESULTADOS

Características de los pacientes, diagnósticos y duración del tratamiento, tanto con ketoconazol (más antiguos), como con Osilodrostat que está disponible desde hace un año en nuestro medio.

N	Edad/genero	Diagnóstico	Cirugía	Radioterapia	Ketoconazol (dosis/día)	Duración de tto	Osilodrostat
1	58 a/ Mujer	Adenoma Hipofisario	Transesfenoidal 2004	Si (2005)	2004 (400 mg)	19,49 años	Si
2	57 a / Mujer	Adenoma Hipofisario	2023	No	2023 (400 mg)	5,6 meses	No
3	67 ^a / Mujer	Adenoma Hipofisario	2001	Si (2003)	2003 (500 mg /día)	18,9 años	Si
4	53/Varón	Adenoma Hipofisario	1994	Si (1997)	1996 (400 mg/día)	22,6 años	No
5	78/varón	Adenoma Hipofisario	2004	Si (2006)	2010 (400 mg/día)	14,5 años	No
6	74/Mujer	C de Carney, adrenal e Hipofisaria	1988/1999	No	2022	9 meses	No
7	42/Mujer	Adenoma Hipofisario	29/05/2019	No	2018	6 meses	No
8	62/Mujer	Hiperplasia Macronodular	01/10/2011	No	2011	11,7 años	Si
9	73/Mujer	Adenoma Hipofisario	27/06/2008	Si	2017	5,6 años	Si
10	78/mujer	Adenoma Hipofisario	18/10/2018	Si	2017	2,6 años	No
11	67/Mujer	Adenoma Hipofisario	01/02/2020	No	2019	7,6 meses	No
12	34/Mujer	Adenoma Hipofisario	22/06/2016	No	2016	49 días	No
13	41/Mujer	Adenoma Hipofisario	30/05/2016	No	2016	51 días	No
15	73/Mujer	Adenoma Hipofisario	06/03/2020	No	2020	46 días	No
16	25/Varón	Adenoma Hipofisario	18/10/2020	No	2020	5,27 meses	No
17	67/Mujer	Adenoma Hipofisario	08/03/2023	No	No	NA	Si
18	69/Varón	Microcítico Pulmón	Quimioterapia	NA	2018	8,8 meses	No
19	59/Varón	Microcítico Pulmón	Quimioterapia	NA	2019	35 días	No

20	72/Varón	Adrenal/Hipofisario	16/10/2018	NO	2020	16,23 meses	Si
21	73/Mujer	Carcinoma adrenal	Quimioterapia	No	2023	8,83 meses	No
22	33/mujer	Adenoma adrenal	28/03/2019	No	2019	29 días	No
23	63/Mujer	Adenoma adrenal	16/05/2022	No	2022	8,30 meses	No
24	40/Mujer	Adenoma adrenal	22/02/2018	No	2018	30 días	No
25	65/Mujer	Carcinoma adrenal	1808/2023	No	2023	62 día	No

Tabla 1. En esta tabla representamos y describimos los 25 pacientes de nuestra base de datos, que han recibido tratamiento médico para el síndrome de Cushing, donde se expresan las causas que son habituales en los casos de necesitar tratamiento.

Factores de riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas que justifican el tratamiento y normalización de las cifras de cortisol en el Síndrome de Cushing.

FRCV: Alteración metabólica relacionada	Frecuencia
DIABETES, HIPERGLUCEMIA	80% (20 PACIENTES)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	80% (20 PACIENTES)
SOBREPESO, OBESIDAD	85% (21 PACIENTES)
DISLIPEMIA (TRATAMIENTO)	65% (16/25)
OSTEOPOROSIS	56% (14 PACIENTES)
Cardiopatía Isquémica	20% (5 pacientes)
Trombosis venosa, tromboflebitis	16% (4 pacientes)

Tabla 2. Expresamos la frecuencia de los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes que aparecen relacionados con el Síndrome de Cushing

Respuesta hormonal al tratamiento farmacológico con Osilodrostat en los 5 pacientes tratados recientemente. Variación en el tiempo de observación de 6 meses en relación con la respuesta hormonal tras el tratamiento de primera línea.

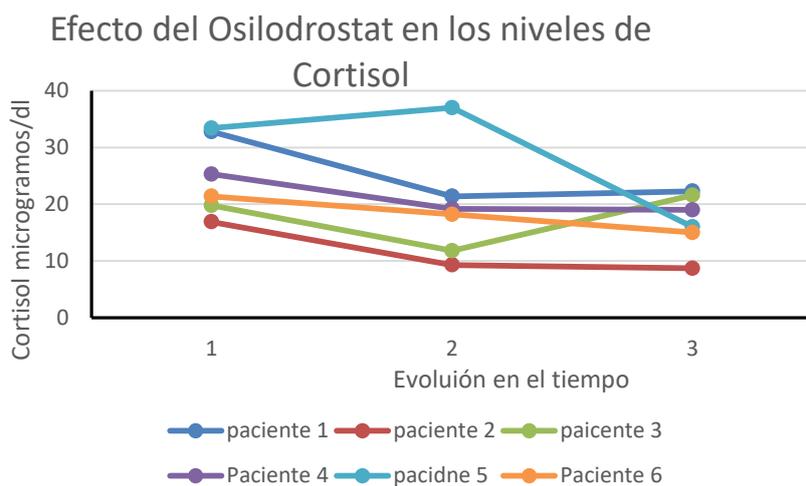


Figura 2. Cambios en la concentración de cortisol en sangre durante el período de seguimiento con el tratamiento con Osilodrostat

Efecto de Osilodrostat en Cortisoluria de 24 h ($\mu\text{g}/24\text{h}$)

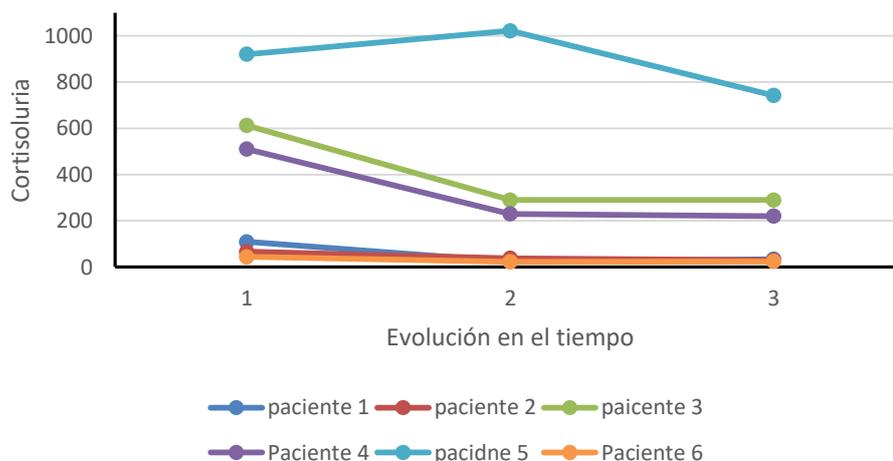


Figura 3. Cambios en la concentración de la cortisoluria de 24 horas durante el período de seguimiento con el tratamiento con Osilodrostat.

Efectos secundarios frecuentes y complicaciones del tratamiento (insuficiencia adrenal aguda)

Efectos secundarios	Ketoconazol	Osilodrostat
Cansancio, astenia	15 (60%)	4 (60%)
Anorexia, intermitente	13 (52%)	3 (50%)
Artralgias	8 (32%)	3 (50%)
Mialgias	8 (32%)	3 (50%)
Náuseas y/o Vómitos	5 (25%)	2 (30%)
Lesiones cutáneas, ras	2 (8%)	0%
Alteraciones de PFH	2(8%)	0%
Insuficiencia adrenal aguda	2 (8%)	0%

Tabla 3. Efectos secundarios más frecuentes observados en nuestros pacientes tras el tratamiento farmacológico

DISCUSIÓN

Este pequeño estudio de pacientes tratados farmacológicamente por enfermedad de Cushing, después de haber sido tratados primariamente de la causa de su enfermedad, demuestra que el tratamiento es útil, seguro y eficaz para los pacientes durante muchos años. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que hay un alto número de casos en los que la indicación del tratamiento viene determinada por la necesidad de controlar la secreción hormonal los meses previos al tratamiento primario que generalmente es el tratamiento quirúrgico. Este trabajo quiere resaltar la importancia que tiene el tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing en el manejo práctico de la enfermedad mediante su aplicación en la práctica clínica, por su seguridad y por la rapidez de su efecto.

El ketoconazol es uno de los primeros fármacos aprobados para el tratamiento médico del síndrome de Cushing. Actualmente en España se utiliza con esa indicación en pacientes por encima de los 12 años de edad. Se administra por vía oral en dosis de 200 a 1200 miligramos diarios divididos en 3 dosis (68). En nuestros pacientes las dosis habituales suelen ser de 400 a 600 miligramos diarios, no hemos necesitado dosis más altas excepto en los casos de Cushing ectópico por tumor neuroendocrino. Nuestro rango de dosis son las que han sido publicadas como habituales en los tratamientos crónicos (69). En estos estudios retrospectivos amplios han demostrado que el tratamiento con unas dosis moderadas de ketoconazol, inducen remisión en más del 60% de los pacientes de síndrome de Cushing, en periodos inferiores a 24 meses. Esta respuesta hormonal se acompaña de una mejoría clínica en la sintomatología característica del síndrome y de sus complicaciones endocrino-metabólicas. Esto incluye una disminución del peso corporal, de la presión arterial, del metabolismo de la glucosa, y de las alteraciones óseas y musculares características, así como de los síntomas neuropsiquiátricos como el nerviosismo e intranquilidad y la ansiedad (70). Las indicaciones de tratamiento, no solamente están referidas a los pacientes con recurrencia o persistencia de la enfermedad sino también en aquellos casos en los que se requiere la normalización de las cifras de cortisol previos a la cirugía (71).

En nuestros pacientes la mayoría de ellos son pacientes con enfermedad de Cushing, que tienen un adenoma hipofisario, dónde la inhibición de la secreción de cortisol a nivel de la glándula adrenal podía haber sido un estímulo para el crecimiento, proliferación o para la progresión de la enfermedad hipofisaria. Sin embargo, este hecho no ha sido demostrado en los estudios previos en tratamiento con ketoconazol por enfermedad de Cushing, lo que confirma la seguridad del tratamiento en este tipo de diagnósticos que son, por otro lado, los más frecuentes (71).

En cuanto al perfil de seguridad no hemos observado un aumento de la incidencia de efectos secundarios importantes en el tratamiento durante muchos años con este fármaco. Aunque están descritos efectos secundarios graves y frecuentes a nivel hepático, esto no se ha confirmado en nuestro grupo de tratamiento (46). Aunque está descrito el aumento o la aparición de ginecomastia en varones en tratamiento con ketoconazol, la baja frecuencia de síndrome de Cushing en varones y la poca necesidad de tratamiento para el control de la enfermedad hacen de esta complicación, secuela o efecto secundario poco frecuente y de poca consideración clínica (72).

El tratamiento con Osilodrostat ha demostrado ser eficaz, rápido y con pocos efectos secundarios aunque hemos seguido las indicaciones de aprobación que están en este momento activas en nuestra área sanitaria, lo que implica la necesidad de que el paciente esté previamente en tratamiento con Ketoconazol. La necesidad de suspender el tratamiento previo durante varias semanas antes de iniciar el tratamiento con Osilodrostat permite valorar la respuesta hormonal. Tanto los estudios pivótales como los ensayos clínicos han demostrado que el Osilodrostat es eficaz en la normalización del tratamiento de los pacientes con síndrome de Cushing. Estos estudios han demostrado que más del 75% de los pacientes consiguen normalización de los valores de cortisoluria en las 12 semanas (73). Y al igual que en nuestros pacientes, el fármaco se tolera bien, sin afectación hepática significativa. Los efectos secundarios más importantes fueron la anorexia, las artralgias y la sensación nauseosa. No hay evidencia de que el tratamiento signifique progresión o crecimiento de adenomas productores de ACTH (74).

CONCLUSIONES

El tratamiento primario del síndrome de Cushing es quirúrgico. Pero la necesidad de controlar la secreción hormonal ante la persistencia o recidiva, junto con el desarrollo de nuevos fármacos seguros y eficaces, hacen del tratamiento farmacológico una alternativa válida en los casos en que se requiera demorar o suspender el procedimiento quirúrgico. La tolerancia es buena y permite tratar a los pacientes durante años, tal y como hemos demostrado en nuestro pequeño estudio en vida real.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, and Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):135-49, ix.
2. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A, Gaudio A, Gennari L, Scillitani A, et al. Management and Medical Therapy of Mild Hypercortisolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21).
3. Lahera Vargas M, and da Costa CV. [Prevalence, etiology and clinical findings of Cushing's syndrome]. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(1):32-9.
4. Miller WL. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):212-23.
5. Lightman SL, Birnie MT, and Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev.* 2020;41(3).
6. Hopkins RL, and Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):371-84, ix.
7. Gilis-Januszewska A, Boguslawska A, Rzepka E, Ziaja W, and Hubalewska-Dydejczyk A. Individualized medical treatment options in Cushing disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1060884.
8. Lodish MB, Keil MF, and Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):451-62.
9. Stratakis CA. Skin manifestations of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):283-6.
10. Erden F, Borlu M, Simsek Y, and Kelestemur HF. Differences in skin lesions of endogenous and exogenous Cushing's patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(3):272-5.
11. Hasenmajer V, Sbardella E, Sciarra F, Minnetti M, Isidori AM, and Venneri MA. The Immune System in Cushing's Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(9):655-69.
12. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnan J, Newell-Price JD, Perry LA, Grossman AB, Besser GM, et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3083-8.
13. Mazziotti G, Delgado A, Maffezzoni F, Formenti A, and Giustina A. Skeletal Fragility in Endogenous Hypercortisolism. *Front Horm Res.* 2016;46:66-73.
14. Ferrau F, and Korbonits M. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome Patients. *Front Horm Res.* 2018;49:85-103.
15. Nieman LK. Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(4):717-25.
16. Miller BS, and Auchus RJ. Evaluation and Treatment of Patients With Hypercortisolism: A Review. *JAMA Surg.* 2020;155(12):1152-9.
17. Cicala MV, and Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:44-9.
18. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, and Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(6):768-77.
19. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2527-33.
20. Bauduin S, van der Wee NJA, and van der Werff SJA. Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(4):285-9.
21. Lin TY, Hanna J, and Ishak WW. Psychiatric Symptoms in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci.* 2020;17(1-3):30-5.

22. Androulakis, II, Kaltsas G, and Chrousos G. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al. eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA); 2000.
23. Santos S, Santos E, Gaztambide S, and Salvador J. [Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome]. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(2):71-84.
24. Ceccato F, and Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):209-15.
25. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB, Jr., et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med*. 1994;331(10):629-36.
26. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, and Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.
27. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Ferasin S, Occhi G, Daniele A, et al. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):31-6.
28. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, and Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1163-7.
29. Beuschlein F, and Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(1):191-234.
30. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, and Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4955-62.
31. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1640-5.
32. Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, Carney JA, Pairolero PC, and Carey RM. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor. *Am J Med*. 1988;84(4):760-4.
33. Costa MH, and Lacroix A. Cushing's syndrome secondary to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1226-37.
34. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, and Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994;120(10):817-20.
35. Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH, Griffin KJ, Keil M, Patronas NJ, et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5134-40.
36. Diez JJ, and Iglesias P. Complications of inferior petrosal sinus sampling for the etiological diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(2):195-6.
37. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3752-63.
38. Gonzalez Fernandez L, Anez Ramos RJ, Rivas Montenegro AM, Brox Torrecilla N, Miguelez Gonzalez M, Munoz Moreno D, et al. Inferior petrosal sinus sampling and stimulation with CRH: 15 years of experience in a tertiary hospital. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(6):381-8.
39. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Jaquet P, Conte-Devolx B, Girard N, et al. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3):271-7.
40. Parro IM, Sánchez DO, Moreno RG, Rioja RG, Martínez RF, and Álvarez-Escolá C. Cateterismo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico del síndrome de Cushing

- ACTH-dependiente: experiencia en un hospital terciario. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2022;3(3):288-94.
41. Sharma ST, and Nieman LK. Is prolactin measurement of value during inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's Syndrome? *J Endocrinol Invest*. 2013;36(11):1112-6.
 42. Pacak K, Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, and Nieman LK. The role of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [(111)In]-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2214-21.
 43. Ferriere A, and Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101381.
 44. Rubinstein G, Osswald A, Zopp S, Ritzel K, Theodoropoulou M, Beuschlein F, et al. Therapeutic options after surgical failure in Cushing's disease: A critical review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101270.
 45. Pivonello R, Simeoli C, Di Paola N, and Colao A. Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors. *Pituitary*. 2022;25(5):726-32.
 46. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, and Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486.
 47. Fleseriu M, Pivonello R, Elenkova A, Salvatori R, Auchus RJ, Feelders RA, et al. Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre, open-label, single-arm trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):855-65.
 48. Pivonello R, Zacharieva S, Elenkova A, Toth M, Shimon I, Stigliano A, et al. Levoketoconazole in the treatment of patients with endogenous Cushing's syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study (LOGICS). *Pituitary*. 2022;25(6):911-26.
 49. Capatina C, Hanzu FA, Hinojosa-Amaya JM, and Fleseriu M. Medical treatment of functional pituitary adenomas, trials and tribulations. *J Neurooncol*. 2024.
 50. Nieman LK, Boscaro M, Scaroni CM, Deutschbein T, Mezosi E, Driessens N, et al. Metyrapone treatment in endogenous Cushing's syndrome: results at week 12 from PROMPT, a prospective international multicenter, open-label, phase III/IV study. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(Supplement_1):A515-A.
 51. Azzola A, Eastabrook G, Matsui D, Berberich A, Tirona RG, Gray D, et al. Adrenal Cushing Syndrome Diagnosed During Pregnancy: Successful Medical Management With Metyrapone. *J Endocr Soc*. 2021;5(1):bvaa167.
 52. Ceccato F, Zilio M, Barbot M, Albiger N, Antonelli G, Plebani M, et al. Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study. *Endocrine*. 2018;62(3):701-11.
 53. Perosevic M, and Tritos NA. Clinical Utility of Osilodrostat in Cushing's Disease: Review of Currently Available Literature. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:1303-12.
 54. Gadelha M, Snyder PJ, Witek P, Bex M, Belaya Z, Turcu AF, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extension. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1236465.
 55. Dougherty JA, Desai DS, and Herrera JB. Osilodrostat: A Novel Steroidogenesis Inhibitor to Treat Cushing's Disease. *Ann Pharmacother*. 2021;55(8):1050-60.
 56. Hescot S, Seck A, Guerin M, Cockenpot F, Huby T, Broutin S, et al. Lipoprotein-Free Mitotane Exerts High Cytotoxic Activity in Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2890-8.
 57. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):473-81.

58. Thijs E, Wierckx K, Vandecasteele S, and Van den Bruel A. Adrenal insufficiency, be aware of drug interactions! *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019.
59. Williams LM, Boyd KL, and Fitzgerald BM. *StatPearls.* Treasure Island (FL); 2024.
60. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, and Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):137-43.
61. Morgan FH, and Laufgraben MJ. Mifepristone for management of Cushing's syndrome. *Pharmacotherapy.* 2013;33(3):319-29.
62. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2039-49.
63. Molitch ME. Glucocorticoid receptor blockers. *Pituitary.* 2022;25(5):733-6.
64. Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:648.
65. Wanichi IQ, de Paula Mariani BM, Frassetto FP, Siqueira SAC, de Castro Musolino NR, Cunha-Neto MBC, et al. Cushing's disease due to somatic USP8 mutations: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2019;22(4):435-42.
66. Langlois F, Chu J, and Fleseriu M. Pituitary-Directed Therapies for Cushing's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:164.
67. Broersen LHA, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, and Dekkers OM. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2018;21(6):631-41.
68. Varlamov EV, Purnell JQ, and Fleseriu M. Glucocorticoid Receptor Antagonism as a New "Remedy" for Insulin Resistance-Not There Yet! *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):e2447-e9.
69. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1623-30.
70. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-75.
71. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, and Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(1):91-9.
72. Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, Mantero F, and Ziliotto D. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35(4):347-52.
73. Gadelha M, Bex M, Felders RA, Heaney AP, Auchus RJ, Gilis-Januszewska A, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2882-e95.
74. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):748-61.