

PRESENTACIÓN DE TRES CASOS Y REVISIÓN EN LA LITERATURA: SÍNDROME DE CUSHING

HERNÁN DAVID GARCÍA BOTINA¹, DARWIN RAÚL LARA BOTINA², FABIO MAURICIO SÁNCHEZ³, ALEJANDRO ROMÁN GONZÁLEZ⁴

Recibido para publicación: 20-09-2017 - Versión corregida: 24-10-2017 - Aprobado para publicación: 30-10-2017

Resumen

El hipercortisolismo es una enfermedad rara, con afección de múltiples sistemas, asociada a elevada morbilidad y mortalidad sino es tratada a tiempo. El sistema cardiovascular es uno de los que más se afecta en esta enfermedad. El pronóstico de la enfermedad se ve afectado principalmente por las dificultades en el diagnóstico y el tratamiento, los cuales siguen siendo un desafío actualmente. El síndrome de Cushing se clasifica como dependiente o independiente de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Los ACTH dependientes son los más comunes. Los ACTH independientes corresponden a menos de 15% de los casos y son causados por enfermedades suprarrenales. A continuación, describimos los casos de los tres pacientes, a quienes se les estableció el diagnóstico de síndrome de Cushing de origen adrenal y se realiza una revisión acerca de los tópicos principales en este tema.

Palabras clave: cortisol, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), glucocorticoide, síndrome de Cushing, glándula adrenal.

García-Botina HD, Lara-Botina DR, Sánchez FM, González AR. Presentación de tres casos y revisión en la literatura: Síndrome de Cushing. Arch Med (Manizales) 2017; 17(2):415-4. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.2403.2017>

Presentation of three cases and review in the literature: Cushing's syndrome

Summary

Hypercortisolism is an infrequent disease with multi-systemic compromise and increases morbidity and mortality. Cardiovascular disease is one of the most common complica-

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 17 N° 2, Julio-Diciembre 2017, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. García Botina H.D.; Lara Botina D.R.; Sánchez F.M.; González A.R.

- 1 Residente Medicina Interna y Geriátrica – Universidad de Caldas, Manizales *Correspondencia: davidgabo11@hotmail.com
- 2 Médico y Cirujano, AVIDANTI – Instituto del corazón, Manizales. Correo e: darwin.rlb@gmail.com
- 3 Internista y Geriatra, Hospital Departamental Santa Sofía, Manizales. Correo e: fsanchezcano8@gmail.com
- 4 Endocrinología Clínica y Metabolismo, Hospital San Vicente Fundación, Docente Cátedra Universidad de Antioquia, Medellín. Correo e: alejoroman@gmail.com

tions associated with Cushing syndrome. The prognosis of this disease is affected by the difficulties associated with its diagnosis and treatment. Clearly, Cushing syndrome is still a clinical challenge. Cushing syndrome can be classified in ACTH dependent or ACTH independent. ACTH-dependent causes are more frequent, however, ACTH-independent causes are responsible of less than 15% of Cushing's syndrome and are secondary to adrenal tumors. Three cases of adrenal Cushing are reported with a review of the main clinical points of Cushing syndrome

Keywords: cortisol, ACTH, glucocorticoid, Cushing síndrome, adrenal gland.

Introducción

El hipercortisolismo se presenta como resultado de la exposición crónica a altas concentraciones de cortisol y fue descrito por primera vez en 1932 por Harvey W. Cushing.

En la mayoría de los casos se debe al consumo de glucocorticoides exógenos seguido de lesiones tumorales hipofisarias, adrenales o en otras localizaciones. Su cuadro clínico es muy variable e incluye obesidad central, acumulación de grasa a nivel cervical y supraclavicular, estrías purpúreas en abdomen, irregularidades menstruales, alteraciones cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas y osteoporosis [1-3]. Para establecer el diagnóstico es necesario tener la sospecha clínica, la cual se debe confirmar por medio de estudios de tamización y confirmación, con pruebas tanto funcionales como de imagen [3], para así instaurar un tratamiento óptimo y oportuno que impacte sobre la morbilidad y mortalidad y logre una remisión completa del cuadro [1,3]. A continuación, se presentan los casos de tres pacientes evaluados en centros de alta complejidad de la ciudad de Manizales y Medellín (Colombia) con diagnóstico de síndrome de Cushing de origen adrenal.

Presentaciones de caso

Primer Caso:

Mujer de 67 años quien consultó inicialmente en octubre de 2016 por disnea de medianos esfuerzos, asociado a debilidad proximal en las cuatro extremidades de 16 meses de evolución.

Además, presencia de equimosis con traumas menores, aumento de perímetro abdominal con presencia de estrías y depósito de grasa en cara y cuello. Adicionalmente con hipertensión refractaria (manejo farmacológico con verapamilo, losartan, hidroclorotiazida y prazosina a dosis máximas). Con diagnóstico en el último mes de diabetes mellitus (hemoglobina glicosilada de 7,53%). Prueba de cortisol en orina 24 horas (no se midió cortisol sérico); con reporte es 184,59 ug/dL (2,8 veces en límite superior) y cortisol post supresión con 1 mg dexametasona de 21,59 ug/dl (Referencia normal < 1,8 ug/dl). Se confirmó hipercortisolismo, prueba de ACTH con resultado de 1,05 pg/ml (rango de referencia entre 5-60 pg/ml), lo que definió la independencia a esta hormona. TAC de abdomen que evidenciaba adenoma suprarrenal derecho de 40 * 47 * 27 mm. La paciente fue llevada a adrenalectomía laparoscópica; en postoperatorio inmediato presenta hipotensión refractaria a pesar de haber recibido esteroides y de reanimación con líquidos endovenosos, norepinefrina; hacia las 24 horas postoperatoria presenta parada cardíaca, sin respuesta a medidas de reanimación cardiopulmonar y fallece.

Segundo Caso:

Hombre de 29 años con historia de un año de evolución de bradipsiquia, mareo, astenia, adinamia, hipertensión arterial de difícil control, debilidad muscular, síndrome de apnea obstructiva de sueño y obesidad central (IMC 30). Por lo anterior se sospechó síndrome de Cushing, el cual se confirmó por cortisoluria en 626 mg (VN 4.3-176), el TAC de abdomen

mostraba lesión de 25 mm en glándula suprarrenal izquierda con 35 UH en la fase simple, lavado del 71% en la fase arterial. Se llevó a adrenalectomía laparoscópica en octubre de 2015, sin complicaciones. Reingresa en octubre de 2016 relatando mareo, ortostatismo e hiporexia. Para ese entonces tenía mejoría de la obesidad y desmonte total de antihipertensivos. Dentro de los paraclínicos se encontró nivel de cortisol ocasional de 0,4 ug/dL (Bajo). Por lo anterior se consideró falla adrenal por supresión contralateral de la supra-renal y se indicó suplementación con prednisolona 10 mg/día para desmonte progresivo. El paciente es nuevamente visto en febrero de 2017 ya en desmonte total de prednisolona, con cortisol sérico de 3,3 ug/dL (VR > 10 ug/dL), sin alteraciones electrolíticas. Se presenta asintomático, con peso normal; IMC 24,6 y sin uso de medicación antihipertensiva.

Tercer Caso:

Mujer de 49 años. Se presentó a un cuarto nivel de atención de la ciudad de Medellín en 2015; con historia de hipertensión arterial resistente y diabetes mellitus de difícil control a pesar del uso de insulina, además con obesidad e infiltración grasa de hígado. Se estableció el diagnóstico de síndrome de Cushing con cortisolemia en 812 mg (VN 4.3-176), con evidencia de lesión adrenal; adenoma de 2*7*2,97 cm. Fue llevada a adrenalectomía laparoscópica en septiembre de 2015, sin complicaciones. Es evaluada en mayo de 2016; se presenta asintomática, sin necesidad de medicación antihipertensiva, en manejo con monoterapia con metformina para control de diabetes.

Revisión en la literatura

El hiperkortisolismo es una entidad clínica inducida por una exposición crónica a un exceso de los niveles plasmáticos de glucocorticoides, su incidencia es mayor en mujeres con una relación de 3:1, la edad de diagnóstico varía con la etiología, con una media de 41,4 años;

algunos estudios sugieren aumento de su prevalencia en personas que padecen de diabetes mellitus tipo 2 no controlada, obesidad, hipertensión arterial u osteoporosis precoz [1-5]. La causa más común de hiperkortisolismo es la administración exógena de glucocorticoides, aunque se presenta una subestimación en el registro de casos [1]. El síndrome de Cushing endógeno se divide en dos presentaciones: dependiente de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y ACTH independiente. El ACTH dependiente es responsable de aproximadamente 80% de los casos y la causa más frecuente de este subtipo es la hipersecreción hipofisaria de ACTH por un adenoma corticotropo, entidad que se denomina enfermedad de Cushing [1,3]. El ACTH independiente responde por cerca del 20% de los casos y hay una secreción elevada de cortisol e hiperplasia adrenal, con la consiguiente pérdida del ritmo circadiano de cortisol, con un posterior freno en la producción de CRH (hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa) y ACTH [1,3]. Sus principales causas se enumeran en la tabla 1 [1,4,5].

La presentación clínica es florida, depende del sexo y edad del paciente, así como de la gravedad y duración de la enfermedad, su característica más común es la obesidad central, asociado atrofia muscular proximal [2], a continuación, se realiza una descripción de las manifestaciones clínicas más importantes según el sistema afectado [1,3] (Ver tabla 2).

Composición corporal

Obesidad central, que se debe a depósitos excesivos de grasa visceral en el abdomen, lipohipertrofia toracocervical, facies redondeada y pletórica. [1,4]

Metabolismo y sistema cardiovascular

Es común la presencia de intolerancia a la glucosa, la cual es secundaria al aumento de la neoglucogénesis inducida por cortisol y a la resistencia a la insulina atribuida a la obe-

sidad central, la hiperglicemia franca ocurre en el 10-15%, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de diabetes. la hipertensión arterial (75% de los casos), se presenta por un aumento de la sensibilidad periférica a los agonistas beta-adrenérgicos, aumento en la producción de renina y a la activación de los receptores del túbulo renal tipo 1, células ubicadas en el túbulo colector cortical (mineralocorticoides) [5,6], esto a la vez puede conllevar a remodelamiento positivo (no solo produce hipertrofia, también cambio en la geometría cardíaca) y eventualmente a insuficiencia cardíaca [4]; el riesgo cardiovascular en los que padecen este síndrome está aumentado, los cual es un determinante en su morbilidad y mortalidad [5], donde su principal representante es el síndrome metabólico [2], según las guías de la Sociedad Internacional de Hipertensión/OMS el 85% eran hipertensos, el 47% diabéticos y el 41% obesos [5], asimismo concluyó que los parámetros de riesgo cardiovascular se reducen después de mejorar el estado de hipercortisolismo, aunque no llegan a alcanzar valores normales [1,5]. En otras de las manifestaciones frecuentes encontramos la dislipidemia mixta, fenómenos tromboembóli-

cos como tromboflebitis y tromboembolias [1], probablemente por aumento en el factor VIII y factor de Von Willebrand, y disminución de la actividad fibrinolítica [5].

Disfunción reproductora

La disfunción gonadal es una característica común, estando presente en más del 75% de los pacientes [2], donde encontramos hipogonadismo hipogonadotrofo reversible asociado a oligomenorrea - amenorrea, pérdida de libido, disfunción eréctil, hirsutismo, infertilidad, reducción del tamaño del testículo y alopecia [1,2,4,7].

Trastornos psiquiátricos y neurológicos

Se asocia con un gran abanico de síntomas neuropsiquiátricos. Se destacan la labilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico e incluso paranoia o brotes psicóticos e insomnio. Este último se ha explicado por las elevadas concentraciones de cortisol durante las horas de sueño. La depresión está presente en dos tercios de los pacientes y en los casos más graves incluso lleva al suicidio [1,4,5].

Tabla 1. Etiología del síndrome de Cushing.

Dependiente de ACTH (85%)	
• Enfermedad de Cushing o adenoma hipofisario productor de ACTH (70%) • ACTH ectópica: dentro de los cuales el más habitual es el carcinóide bronquial, seguido por los tumores neuroendocrinos pancreáticos, los carcinomas microcíticos de pulmón y los tumores de origen desconocido • CRH ectópica: muy rara, hipotalámica o ectópica • Hiperplasia suprarrenal macronodular • Iatrógena (ACTH 1-24)	
Independiente de ACTH (15%)	
• Adenoma suprarrenal 10% • Carcinoma suprarrenal 5%, más frecuente en niños • Hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada primaria • Hiperplasia adrenal macronodular bilateral con expresión aberrante de receptores • Síndrome de Carney (Hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada primaria) • Síndrome de McCune-Albright (pubertad precoz periférica, manchas café con leche características y displasia fibrosa ósea) • Iatrógena (cortisol)	
Pseudocushing	
• Alcoholismo, patologías psiquiátricas (depresión, trastorno bipolar), obesidad, gestación	

Fuente: C Guillín et al - Medicine 2016 [1]

Sistema osteomuscular

Las manifestaciones típicas son inhibición del crecimiento lineal en la infancia, la osteoporosis presente en el 50% de los casos, que conlleva a fracturas patológicas, necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral [1,5]. A nivel muscular aparece con frecuencia miopatía proximal [1], atrofia muscular particularmente en extremidades inferiores [4]. El aumento en la reabsorción ósea se puede acompañar de hipercalciuria y litiasis renal [5].

Tabla 2. Signos y síntomas del síndrome de Cushing.

Signos y síntomas	Prevalencia (%)
Obesidad central	79-97
Plétora facial	50-94
Intolerancia a la glucosa	39-90
Debilidad, miopatía proximal	29-90
Hipertensión arterial	74-87
Cambios psicológicos	31-86
Fragilidad capilar	23-84
Hirsutismo	64-81
Oligomenorrea o amenorrea	55-80
Impotencia	55-80
Acné o seborrea	26-80
Estrías abdominales	51-71
Edema maleolar	28-60
Dolor de espalda, colapso vertebral o fractura	40-50
Polidipsia, poliuria	25-44
Cálculos renales	15-19
Hiperpigmentación	4-16
Cefalea	0-47
Exoftalmos	0-33
Tiña versicolor	0-30
Dolor abdominal	0-21

Fuente: autores

Piel

El adelgazamiento cutáneo y la reducción en la producción de colágeno otorgan a la piel un aspecto de piel senil, con estrías púrpuras, localizadas principalmente en la región axilar, abdominal e interna de los muslos [2,4], puede haber

hiperpigmentación en especial en los síndromes de ACTH dependientes, por procesamiento periférico aberrante de la proopiomelanocortina [1], edema en miembros inferiores por aumento de la permeabilidad capilar [4], acné faciotroncular, y tendencia a la aparición de múltiples hematomas ante mínimos traumatismos [5].

Ojos

Exoftalmos por acumulación de grasa retroorbitaria, glaucoma [1].

Sistema inmunitario

Existe un riesgo elevado de infecciones bacterianas y oportunistas, especialmente en aquellos con mayor grado de hipercortisolismo, secundario a una inhibición de la inmunidad y de la secreción de citocinas, mediada por glucocorticoides, y a la atrofia tímica [1,5].

Enfoque diagnóstico:

Dado su expresión clínica variable y su escasa frecuencia, es necesario una alta sospecha clínica, y el empleo de pruebas analíticas y de imagen de forma escalonada para cumplir con las fases de diagnóstico [8], las cuales se deben realizar bajo condiciones controladas, evitando situaciones estresantes o patológicas que puedan alterar el eje hipotálamo – hipófisis – adrenal [1,4], por lo que se recomienda:

1. Descartar la posible existencia de un hipercortisolismo exógeno, generalmente secundario al uso de esteroides o fármacos con actividad glucocorticoide; asimismo se debe evaluar situaciones que se relacionen con el desarrollo de pseudocushing, tales como alcoholismo, depresión u obesidad [1,7,8].
2. Buscar síntomas y signos sugestivos de hipercortisolismo [1,2,8].
3. Inicio de las fases del diagnóstico, las cuales se clasifican en:

Tamización: En los pacientes con las características clínicas de sospecha, se utilizan diferentes herramientas diagnósticas con

el objetivo de evidenciar hipercortisolismo. La alteración de cualquiera de las pruebas implica la necesidad de pasar a la fase de confirmación [8]. Para la tamización la sociedad americana de endocrinología recomienda búsqueda activa de la enfermedad en los siguientes grupos de pacientes: 1. pacientes con entidades inusuales para el grupo etario ejemplo hipertensión arterial, osteoporosis, 2. pacientes con características múltiples y progresivas del espectro del hipercortisolismo, particularmente aquellas con mayor valor predictivo, 3. niños con percentil bajo de crecimiento y con sobrepeso u obesidad, 4. pacientes con indicentaloma adrenal. Dentro de estos estudios contamos con:

Cortisol libre urinario en 24 horas, esta prueba permite establecer si hay hiperproducción suprarrenal de cortisol, un valor 2-3 veces mayor al límite superior de normalidad se considera diagnóstico. Su determinación ofrece una valoración íntegra de la concentración plasmática de cortisol en 24 horas, que no se ve afectada por las variaciones en la proteína transportadora de cortisol (CBG), ni por la edad; la cifra de cortisol libre urinario (CLU) aumenta cuando la ingesta de líquidos y el volumen urinario es muy elevado (aumento del 64% si la ingesta es mayor de 5.000 ml) y desciende si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/min. Una de cada 4 determinaciones es normal hasta en el 15% de los pacientes con síndrome de Cushing, lo que obliga a realizar 2 o 3 determinaciones seriadas, se requiere al menos dos valores elevados para otorgarle un valor diagnóstico confirmatorio, con sensibilidad del 80-98% y especificidad del 45-98% [1,8,9].

Prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona, se fundamenta en que estos pacientes han perdido la capacidad de supresión de cortisol tras la administración de dosis bajas de un glucocorticoide sintético como la dexametasona, expresando una alteración en los mecanismos de retroalimentación [8]. En condiciones normales, tras la administración oral de 1 mg de dexametasona (En nuestro

medio la presentación disponible es de 0,75 mg también para administración oral) a las 23.00, el cortisol plasmático a las 08.00 del día siguiente debe ser inferior a 1,8 µg/dl, resultados iguales o mayores se consideran positivos. Esta prueba puede presentar falsos positivos en relación con uso concurrente de medicaciones que induzcan las enzimas hepáticas (CYP3A4) principalmente fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina u otros fármacos antidepresivos o usados en el manejo del paciente con VIH. También se ve afectada por medicamentos y/o enfermedades que alteren el metabolismo o eliminación de la dexametasona como la cimetidina, fluoxetina, diltiazem e insuficiencia renal. Además, se pueden presentar dificultades en síndromes malabsortivos, hiperestrogenismo y casos de pseudocushing. Sólo se requiere de un valor elevado para ser considerado diagnóstico, con sensibilidad del 85-90% y especificidad del 95-99% [1,8,9].

Cortisol nocturno salival, el cortisol salival representa el 70% del cortisol libre en plasma, la determinación de cortisol nocturno (00.00 h) es el marcador del ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que se encuentra ausente en el síndrome de Cushing; es importante instruir al paciente sobre las condiciones previas a la toma de la muestra tales como lavado de boca, no comer con 3 horas de antelación, no hacer ejercicio, no estimular con cítricos; en relación a su interpretación es necesario establecer los límites de normalidad propio de cada laboratorio [8,10], pero valores inferiores a 3 nmol/l a medianoche descartan su diagnóstico, y valores superiores a 5,5 nmol/l se consideran anormales. Algunos autores proponen su repetición como elemento confirmatorio de hipercortisolismo, requiere al menos dos valores elevados para confirmar el diagnóstico, con sensibilidad del 92-100% y especificidad 93-100% [1,3,4].

Confirmación, tienen como fin establecer qué pacientes presentan hipercortisolismo endógeno, buscando diferenciarlos de los pseudo-Cushing [8]. En esta fase se incluyen:

Supresión tras 2 mg/día por 2 días de dexametasona, se inicia a las 12.00 del mediodía administrando 0,5 mg de dexametasona cada 6 horas, para terminar el tercer día a las 06:00 de la mañana y obtener 2 horas más tarde, es decir a las 08:00, una muestra para cortisol plasmático, que debe ser menor de 1,8 µg/dl en condiciones normales, un valor mayor es indicativo de supresión defectuosa, sensibilidad del 91-98% y especificidad 70-95% [1,8,10,11].

Prueba de estímulo con CRH, Aunque no está en el medio, es una prueba útil para diferenciar enfermedad de Cushing de un tumor ectópico y del pseudocushing. Para esta prueba se usa CRH bovina (1 microgramo por kilogramo) o humana (100 microgramos) aplicada por vía intramuscular a las 9 AM, posteriormente se mide ACTH y cortisol desde los 15 minutos hasta los 60 a 120 minutos post aplicación. Se espera un aumento de ACTH mayor al 35% con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%. También se puede ver un aumento del cortisol del 14% al 20%, con una sensibilidad del 98-100% y especificidad del 60-100%. Es importante recalcar que algunos tumores ectópicos pueden ser estimulados por CRH [14].

Evaluación de dependencia a ACTH, tiene por objeto diferenciar los que cursan con síndrome de Cushing ACTH dependiente de los ACTH independiente (de causa primariamente suprarrenal). Si la concentración es mayor a 20 pg/ml, se establece la ACTH-dependencia [2-4,8], si es menor a 5 pg/ml, se concluye en ACTH-independencia [3,8] [2,4]; si se encuentra entre 5 y 20 pg/ml o intervalo 5-15 pg/ml [10] se debe hacer una estimulación con CRH para ver si la concentración de ACTH aumenta tras la estimulación, en cuyo caso se debe considerar ACTH-dependencia, o sigue una trayectoria plana si se trata de un síndrome de Cushing de origen adrenal [3,4,8].

Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, busca discriminar entre el origen hipofisario y ectópico del síndrome de Cushing dependiente de

ACTH, por lo que es necesario la realización de pruebas dinámicas, no hay ninguna que sea absolutamente acertada para establecer la diferencia entre ambas entidades, por lo que se efectúan al menos dos pruebas [3,4,8]. Las dos pruebas más utilizadas son las siguientes:

Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona, mide la reducción de la concentración plasmática y/o urinaria de cortisol en respuesta a la administración de dexametasona, que habitualmente está presente en la enfermedad de Cushing, y no en los tumores ectópicos secretores de ACTH. Existen dos estrategias para llevarla a cabo, una de ellas es la administración de 2 mg de dexametasona cada 6 horas por vía oral durante 2 días, se considera como supresión positiva un descenso del 50% de la concentración de cortisol a las 08:00, 2 horas después de recibir la última dosis de dexametasona; la otra es la administración de 8 mg por vía oral en dosis única nocturna a las 23:00, el criterio de supresión es el mismo que para la prueba anterior [3,4,8]. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con adenomas hipofisarios no suprimen tras la administración de dexametasona oral, especialmente en los macroadenomas, y un porcentaje similar de ectópicos lo hacen, por lo que las pruebas de supresión con dexametasona no son definitivas [3,8].

Prueba de CRH (hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa), la mayoría de los adenomas hipofisarios productores de ACTH tienen la capacidad de estimular la secreción de ACTH tras CRH, lo que no sucede con los tumores ectópicos; se emplea CRH a dosis de 1 µg/kg o 100 µg intravenosa, se toma una muestra basal y a los 30, 60, 90 y 120 minutos posterior a su administración, un aumento de ACTH mayor al 50% del valor basal o un aumento mayor del 20% del cortisol se configura como positiva e indicativa de origen hipofisario [3,4,8].

Determinación anatómica del origen de hipercortisolismo, como se dijo anteriormente

el hipercortisolismo se puede dividir según la dependencia a ACTH; como dependiente (hipofisario o ectópico) o independiente (suprarrenal); en el primero la sospecha de origen hipofisario está dado cuando hay supresión con dexametasona y/o estimulación con CRH, la ausencia de respuesta a ambas sugiere un origen ectópico [3,8].

Estudios de imagen, su finalidad es confirmar las alteraciones, que constituyan el origen del trastorno bioquímico [2]; si la sospecha es suprarrenal, el estudio de elección es la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética de abdomen con contraste, buscando masas o hiperplasia en adrenal [8]. Una alternativa es el muestreo venoso adrenal mediante radiología intervencionista, esta estrategia es de gran ayuda en caso de adenomas bilaterales, dado que se puede identificar la glándula responsable y programar su extracción quirúrgica, dejando preservada la glándula contralateral [12].

Si la sospecha es hipofisaria, se debe realizar una resonancia magnética cerebral, en busca de masa hipofisaria, el 90% de los tumores pituitarios secretores de ACTH son microadenomas, una lesión mayor de 6 mm sumado a test positivos para origen hipofisario, hacen el diagnóstico de enfermedad de Cushing [3,8,12,13].

Si el estudio de imagen es discordante con las pruebas funcionales y continua la alta sospecha de causa hipofisaria, se debe someter al paciente a 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, ante dificultad para realizar estímulo con CRH se ha realizado con éxito la estimulación con desmopresina 10 µg intravenoso; la valoración de la prueba se lleva a cabo mediante el cálculo de gradientes, unos gradientes petroso-periféricos mayores de 2 en el valor basal o de 3 tras estímulo con CRH son indicativos del origen hipofisario. Su

sensibilidad y especificidad para diferenciar origen hipofisario de ectópico es cerca del 100% [4,8,10,13,14].

Valoración de origen en el síndrome de Cushing ACTH-dependiente de origen ectópico Una vez se establezca su sospecha diagnóstica mediante pruebas funcionales, se debe efectuar estudios de imagen para tratar de localizar el tumor; la tomografía de cuello, tórax y abdomen contrastadas son la primera elección; sin embargo, estas no localizan el origen ectópico en el 30-50% de los casos, por lo que es necesario la gammagrafía con análogos de somatostatina marcados [8].

Otras técnicas disponibles son la tomografía con emisión de positrones (PET/CT), donde el marcador galio (68 Ga-DOTATATE) ha demostrado que puede ser útil en la localización de tumores no detectados en otras imágenes, con una mayor sensibilidad en comparación al marcador tradicional 18 fluorodeoxiglucosa (FDG-PET, 82% vs. 66%) en tumores bien diferenciados. En tumores de alto grado o indeterminados la combinación de 68 Ga-DOTATATE con PET/CT con 18 fluorodeoxiglucosa (FDG) podría mejorar la sensibilidad diagnóstica a un 92%. También se ha usado el marcador 18 F-DOPA con buenos resultados [14].

Tratamiento

La morbilidad y la mortalidad del hipercortisolismo crónico no tratado exigen un tratamiento rápido, oportuno y específico, cuyos objetivos son corregir la sobre-secreción adrenocortical, suprimir o destruir el tumor primario y restaurar el eje hipofisis-adrenal, y eventualmente revertir las manifestaciones periféricas del exceso de esteroides [15].

La adrenalectomía unilateral, es el manejo de elección en los adenomas suprarrenales unilaterales secretores de cortisol, otras opciones terapéuticas se resumen en la Tabla 3 [15-17].

Tabla 3. Opciones terapéuticas

Medicamento	Efectos secundarios
Dirigidos a causa Hipofisiaria Cabergolina (agonistas dopaminérgicos) dosis de 0,5 a 7 mg / semana oral Pasireotide (análogo de la somatostatina) dosis de 750-2400 µg diarios subcutáneos	Nauseas, dolor de cabeza, mareos y fibrosis valvular cardiaca, que se puede observar en dosis elevadas. Hiperglicemia, dolencias gastrointestinales y cálculos biliares.
Inhibidores de la síntesis de cortisol Metirapona (bloquea la producción de esteroides por inhibición de la 11B hidroxilasa) dosis de 0.5 a 4.5 gr día vía oral Ketoconazol (disminuye la síntesis del cortisol) dosis 400-1600 mg por día por vía oral Mitotane (actividad citotóxica a nivel de la corteza suprarrenal) 3-5 g por día orales Etomidato (bloquea la 11B-hidroxilación del desoxicortisol en cortisol) dosis de 0. 1 a 0.3 mg / kg / hora por vía intravenosa	Dolores gastrointestinales, erupción cutánea, hirsutismo, hipertensión e hipokalemia. Dolores gastrointestinales, ginecomastia, hipogonadismo, hepatotoxicidad. Dolor gastrointestinal, ginecomastia, hepatotoxicidad, hipercolesterolemia, Insuficiencia suprarrenal y neurotoxicidad. Enfermedades gastrointestinales, mioclonus y dolor en el lugar de la inyección.
Antagonistas de los glucocorticoides Mifepristona (antagonistas de los receptores glucocorticoides) dosis de 300-1200 mg al día por vía oral. Aprobado para el tratamiento de la hiperglicemia en síndrome de cushing endógeno y diabetes mellitus tipo 2	Insuficiencia suprarrenal clínica, hiperplasia endometrial, hipertensión, edema y hipokalemia

Fuente: Autores

El pronóstico se basa en la gravedad del hipercortisólico y la agresividad del tumor responsable [4], y del mosaico de las diferentes manifestaciones clínicas, que se traducen en un mayor riesgo cardiovascular, el cual persiste en el 40-60% a pesar de la remisión de la enfermedad; los principales factores predictivos de mortalidad identificados son la edad avanzada al momento del diagnóstico, y la presencia de comorbilidades, como hipertensión arterial y diabetes mellitus [18], y las causas de muerte encontradas son la sepsis secundaria a un estado de inmunosupresión que causa susceptibilidad a infecciones principalmente por agentes oportunistas, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca, la tromboembolia pulmonar, el accidente cerebrovascular y el suicidio, la cual es mayor en aquellos que no alcanzan la remisión quirúrgica inicial o presentan enfermedad persistente o recurrente [3,19,20].

Conflictos de interés: los autores no tienen conflictos de interés para declarar

Fuentes de financiación: ninguna

Literatura citada

- Guillina C, Bernabeu I, Rodríguez-Gómez IA, Casanueva F. **Hipercortisolismo de origen adrenal.** *Medicine* 2016; 12(14):781-6.
- Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. **Cushing's Syndrome.** *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:135-49.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. **Cushing's síndrome.** *The Lancet* 2015; 386:913-27.
- Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. **Cushing's disease.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:607-23.
- Lahera M, Varela C. **Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing.** *Endocrinol Nutr* 2009; 56(1):32-9.
- Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. **Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:117-23.
- Orth DN. **Cushing's syndrome.** *N Engl J Med* 1995; 332:791- 803.

8. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. **Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing.** *Endocrinol Nutr* 2009; 56(2):71-84.
9. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. **Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-602.
10. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. **Cushing's syndrome.** *The Lancet* 2006; 367:1605-17.
11. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. **The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo- Cushing's states.** *Endocr Rev* 1998; 19:647-72.
12. Builes-Montañó CE, Villa-Franco CA, Román-González A, Velez-Hoyos A, Echeverri-Isaza S. **Adrenal venous sampling in a patient with adrenal Cushing syndrome.** *Colomb Med* 2015; 46:84-87.
13. Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller FH. **Adrenal Imaging: A Comprehensive Review.** *Radiol Clin N Am* 2012; 50:219-43.
14. Allen BC, Francis IR. **Adrenal Imaging and Intervention.** *Radiol Clin N Am* 2015; 53:1021-35.
15. Gutiérrez-Restrepo J, Roman-Gonzalez A. **Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura.** *Rev Colomb Cancerol* 2016; 20(4):175-82.
16. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JOL. **Mortality in Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis.** *Eur J Intern Med* 2012; 23(3):278-82.
17. Germaine A, Kleinb M, Brunauda L. **Surgical management of adrenal tumors.** *J Visc Surg* 2011; 148: 250-61.
18. Gutiérrez J, Román A. **Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura.** *Rev Colomb Cancerol* 2016; 20:175-82.
19. Pivonello R, Isidori A, De Martino MC, Newell-Price J, Biller B, Colao A. **Complications of Cushing's syndrome: state of the art.** *The Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:611-29.
20. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB. **Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-602.

