

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

**ESTUDIO DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA DEL USO ENTRE
KETOCONAZOL Y PASIREOTIDA, Y SUS EFECTOS EN PACIENTES
CON SÍNDROME DE CUSHING ENDÓGENO**

CARRERA DE FARMACIA

JOSELYN VEGA BARRIENTOS

TUTORA: DRA. CLEMENCIA CRUZ DYACHKOV

SAN JOSÉ, MARZO, 2019

Dedicatoria

A Dios

Porque me dio la fuerza, la fe y la valentía para seguir adelante durante todo este tiempo de carrera, aún en momentos difíciles, y me dio la salud para poder culminar esta etapa de mi vida.

A mi papá

Que hoy no se encuentra conmigo, y desde el cielo se lo qué pensaría en este momento, pero que en todos estos años que estuvo fue un gran apoyo con sus palabras de sabiduría y siempre creyendo en mí y que lo podía lograr.

A mi mamá

Que ha pasado conmigo los momentos duros, y también en los que me llené de regocijo, gracias por el gran esfuerzo económico que hizo para que yo hiciera mi sueño realidad.

Agradecimientos

Primeramente le agradezco a Dios porque por Él pude terminar la carrera; así como a mis padres por ser mi ayuda emocional y económica para que yo continuara, gracias por enseñarme a ser mejor cada día, dándome el mejor regalo que podría recibir de estudiar lo que quería.

Les agradezco a mis hermanos, sobrina y cuñado que me han acompañado en este proceso y en lo que han podido me han apoyado y dado muchos momentos de alegría.

A mis amigas de muchos años, los de las iglesias (IDE y TRI) que han sido un gran soporte en la adversidad y ayuda espiritual; y las de la universidad que hicieron que cada día fuera un día diferente, positivo y lleno de risas, a pesar de las dificultades que atravesamos juntas.

A mis tías Kathia y Guiselle, y mi abuelita Mami Guiselle por siempre estar pendientes de mí y si las necesitaba ahí estaban; así como el resto de mi familia que fue parte de esto.

A cada profesor que me enseñó y preparó para este momento, llevando un aprendizaje diferente de cada uno, enseñándome a amar la profesión; en especial a mi tutora la Dra.

Clemencia gracias por ayudarme en todo el proceso para poder culminar la tesis.

“Todos nuestros sueños pueden convertirse en realidad si tenemos el coraje de perseguirlos”

Walt Disney

Contenido

Índice de Abreviaturas.....	10
Resumen	11
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN.....	13
Planteamiento del problema	13
Objetivos.....	16
Objetivo General.....	16
Objetivos Específicos	16
Justificación.....	17
Antecedentes.....	20
Internacionales	20
Nacionales	24
Proyecciones	25
CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL	26
Sistema endocrino	26
Cortisol.....	26
Síndrome de Cushing	28
Etiología	29
Síntomas	34
Diagnóstico.....	37
Mortalidad y morbilidad en la enfermedad de Cushing	39
Enfermedades vasculares	41
La diátesis hemorrágica	41
Enfermedades cardíacas	42
Trastornos neuropsiquiátricos	43
Síndrome de Nelson o progresión del tumor corticotropo.	43
Deterioro de la calidad de vida.....	44

Sospecha clínica	45
Examen físico	46
Demostración de la existencia de hipercortisolismo	48
Determinación de la causa del hipercortisolismo	49
Determinación basal de ACTH	49
Diagnóstico diferencial	53
Situaciones especiales	55
Tratamientos	56
Tratamiento quirúrgico	57
Cirugía suprarrenal	57
Cirugía hipofisaria	58
Tasas de curación por cirugía en el Síndrome de Cushing	60
Radioterapia	61
Tipo de radioterapia hipofisaria	61
Eficacia de la radioterapia hipofisaria	62
Terapia farmacológica	63
Aminoglutetimida y trilostano	63
Metirapona	64
Etomidato	65
Mifepristona	66
Bromocriptina	66
Cabergolina	66
Mitotano	67
LCI699	68
Ketoconazol	69
Pasireotida	72
Clasificación de la terapia médica	75

Determinantes en la elección del Fármaco	77
Efectos en la salud de Ketoconazol y Pasireotida	78
Efectos secundarios	78
Beneficios	78
Seguridad y efectividad	79
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	82
Enfoque de la investigación	82
Diseño metodológico	82
Instrumentos	83
Fuentes de información	83
Criterios de Inclusión y Exclusión	85
Categorías de análisis	86
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	88
Categoría 1. Elección de tratamiento	88
Categoría 2. Eficacia	91
Categoría 3. Seguridad	103
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	113
REFERENCIAS	116

Tablas

Tabla 1. Etiología del Síndrome de Cushing	31
Tabla 2. Prevalencia relativa de las distintas causa de Síndrome de Cushing endógeno.	32
Tabla 3. Síntomas y signos del Síndrome de Cushing.....	34
Tabla 4. Pruebas, según causa etiológica y su diagnóstico diferencial.....	54
Tabla 5. Medicamentos que inhiben la esteroidogénesis	70
Tabla 6. Afinidades de unión de los ligandos del receptor de somatostatina para SSTR1-5	73
Tabla 7. Características entre Ketoconazol y Pasireotida en Síndrome de Cushing endógeno.	88
Tabla 8. Eficacia del Ketoconazol en el tratamiento del Síndrome de Cushing	93
Tabla 9. Evidencia de la disminución de niveles de cortisol en orina tras el uso de Ketoconazol.....	93
Tabla 10. Estudios realizados con Pasireotida y su eficacia.....	97
Tabla 11. Comparación de eficacia entre Ketoconazol y Pasireotida.....	103
Tabla 12. Estudios realizados en Ketoconazol y su seguridad.....	104
Tabla 13. Estudios realizados en Pasireotida y su seguridad.....	107
Tabla 14. Comparación de seguridad entre Ketoconazol y Pasireotida	111

Figuras

Figura 1. Glándula suprarrenal normal y con Síndrome de Cushing	29
Figura 2. Causas de cirugía en pacientes con Síndrome de Cushing.....	33
Figura 3. Tipos de Síndrome de Cushing endógeno.....	37
Figura 4. Diagnóstico diferencial en Síndrome de Cushing	38
Figura 5. Comorbilidades y complicaciones clínicas asociadas a mortalidad en Síndrome de Cushing.....	40
Figura 6. Hallazgos físicos en Síndrome de Cushing.....	47
Figura 7. Medición del grosor del pliegue cutáneo	49
Figura 8. Paciente con tumor neuroendocrino pulmonar (carcinoide típico). ..	50
Figura 9. Imagen de Síndrome de Cushing ectópico	52
Figura 10. Adrenales normales	52
Figura 11. Cirugía Hipofisaria en Síndrome de Cushing.....	58
Figura 12. Radiocirugía estereotáctica en pacientes con Síndrome de Cushing	62
Figura 13. Niveles de cortisol urinario en 24 meses	67
Figura 14. Tratamiento con Ketoconazol antes y después.....	70
Figura 15. Representación de las afinidades de los análogos de la somatostatina	74
Figura 16. Categorías de medicamentos para Síndrome de Cushing	76
Figura 18. Guía para pacientes con hiperglucemia por Pasireotida	81
Figura 19. Reducción individual del cortisol en orina antes y después del tratamiento.....	95
Figura 20. Niveles de cortisol en orina después del tratamiento con Ketoconazol	96

Figura 21. Cambio de los niveles de cortisol libre en orina desde el inicio hasta el mes 6 en los pacientes.....	100
Figura 22. Promedio de valores obtenidos de los signos clínicos en los pacientes durante 60 meses.....	101
Figura 23. Promedio de los valores obtenidos de UFC, cortisol sérico y ACTH	102

Índice de Abreviaturas

ACTH	Hormona Corticotropina
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CLU	Cortisol Libre Urinario
EC	Enfermedad de Cushing
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (siglas en inglés)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (siglas en inglés)
GGT	Gama glutamil transpeptidasa
IMC	Índice de masa corporal
IRM	Resonancia magnética hipofisaria
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
SC	Síndrome de Cushing
SCE	Síndrome de Cushing Ectópico
SST	Somatostatina
TAC	Tomografía axial computarizada
TSS	Transfenoidal
UFC	Cortisol Libre Urinario (siglas en inglés)
LSN	Límite superior de normalidad
CRH	Hormona liberadora de Corticotropina

Resumen

El presente trabajo de graduación es titulado “Estudio de la terapia farmacológica del uso entre Ketoconazol y Pasireotida, y sus efectos en pacientes con Síndrome de Cushing endógeno” y tiene como objetivo general, comparar los estudios de eficacia y seguridad de las terapias farmacológicas entre Ketoconazol y Pasireotida en el tratamiento del Síndrome de Cushing endógeno; como objetivos específicos, identificar las principales características de los tratamientos farmacológicos y su elección en los pacientes con Síndrome de Cushing endógeno, distinguir la eficacia de los fármacos Ketoconazol y Pasireotida en el tratamiento del Síndrome de Cushing endógeno, y diferenciar la seguridad que poseen los fármacos de Ketoconazol y Pasireotida en el tratamiento del Síndrome de Cushing endógeno.

El Síndrome de Cushing es una enfermedad endocrina grave poco conocida, y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. El tratamiento de primera línea para el Síndrome de Cushing endógeno mayormente es la cirugía hipofisaria. Sin embargo; los pacientes con Síndrome de Cushing persistente o recurrente requieren tratamientos adicionales, que incluyen la terapia farmacológica.

El Ketoconazol es el fármaco más utilizado, principalmente, por su acción rápida. Pero existen los fármacos dirigidos a la hipófisis que tienen la ventaja de actuar en el sitio responsable, por ejemplo en un tumor hipofisario. Entre este grupo de fármacos la Pasireotida análogo de la somatostatina dan como resultado la remisión de la enfermedad. Recientemente, en el año 2012 fue aprobada para el tratamiento Síndrome de Cushing, cuando la cirugía ha fallado o no es una opción; pero es necesario conocer seguridad y eficacia de ambos para evaluar cuál es la mejor opción para el paciente.

En este trabajo se encuentran los tratamientos farmacológicos de Ketoconazol y Pasireotida disponibles para el Síndrome de Cushing endógeno, realizando un análisis mediante un enfoque cualitativo, con una recolección de información de distintas fuentes bibliográficas

como: artículos científicos, revistas y bases de datos electrónica. Con el fin de describir la eficacia, en términos de control sobre la secreción de hormonas; así como la seguridad relacionada con los diferentes tratamientos, y sus efectos específicos en el cuadro clínico, para evaluarlos como futuros tratamientos disponibles y los respectivos enfoques terapéuticos que pueden tener los medicamentos de Ketoconazol y Pasireotida con respecto de su eficacia y seguridad, basados en las características principales de cada uno y, los estudios clínicos realizados a lo largo de los años, para brindar una visión más desarrollada sobre las perspectivas en el manejo de la enfermedad.

Por esta razón en la investigación se determinó que según los resultados obtenidos de los estudios es importante evaluar la condición y necesidad de cada paciente para poder establecer cuál es el mejor medicamento evaluando el estilo de vida y salud del pacientes para conocer la posibles interacciones, efectos o repercusiones que pueden traer consigo ambos fármacos; llegando a la conclusión y demostrando comparativamente que el fármaco más seguro a largo plazo es Pasireotida, a pesar de sus costos elevados en los pacientes que la cirugía no funcionó o no es una opción viable, además que el fármaco más eficaz, económico, accesible y para efectos de tratamiento a corto plazo en pacientes con niveles muy elevados de cortisol en sangre es el Ketoconazol.

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En la actualidad, existen muchos tratamientos farmacológicos para la enfermedad de Síndrome de Cushing endógeno, de tantos tratamientos que existen algunos se aplican con más frecuencia; ya sea porque presentan más estudios o son más seguros. A pesar de eso con la tecnología y con el pasar de los años surge la innovación de medicamentos, permitiendo conocer nuevos fármacos que han salido al mercado que pueden resultar ser mejores a los que se utilizan con regularidad.

Según un estudio realizado por Lambert *et al* (2013), el Síndrome de Cushing confiere un aumento de 4 veces en la mortalidad y se asocia con morbilidades significativas. Aunque el riesgo de mortalidad excesiva puede persistir incluso después del tratamiento de la Síndrome de Cushing, los factores predictores de riesgo en la Síndrome de Cushing tratada no se conocen bien (p. 1022).

Un estudio realizado en Dinamarca demostró que de los 139 pacientes con Síndrome de Cushing (no maligno), 23 (16.5%) murieron durante el seguimiento de 8 años, con la mayor mortalidad durante el primer año después del tratamiento inicial, de la cuales 8 muertes ocurrieron antes del inicio del tratamiento (Feelders *et al*, 2015).

Por ello, se quiere evaluar mediante diferentes estudios realizados, tanto a nivel internacional como nacional las características y los efectos producidos en cuanto a eficacia y seguridad que presentan Ketoconazol y Pasireotida para poder tratar a los pacientes que presentan esta enfermedad.

Sin embargo, existen dos tipos de Síndrome de Cushing: el exógeno que es causado por factores externos al cuerpo tales como el uso de corticoesteroides, y el endógeno causado por factores dentro del cuerpo como adenomas o tumores hipofisarios, entre otras causas.

A pesar de que el Síndrome de Cushing exógeno es más común que el endógeno, no se tienen datos específicos de la prevalencia del mismo, debido a que depende de la frecuencia y el espectro de las afecciones médicas que requieren tratamiento con glucocorticoides en una población determinada (Thuy , 2018).

Según la Doctora Danilowicz (2017) el Síndrome de Cushing endógeno tiene regularmente un retraso en el diagnóstico propio al desconocimiento de la enfermedad y la falta de enseñanza en la población. Las complicaciones que pueden padecer los pacientes con esta condición dependen de la duración y progreso que tenga la enfermedad; cuanto más se prolonga el tiempo de la enfermedad antes de ser tratada, más arduas en poder revertir se vuelven sus complicaciones asociadas (pp. 6-12).

Al ser una enfermedad la cual es poco conocida tampoco se tiene comprensión de que el síndrome de Cushing pueden ser causado, tanto a nivel exógeno como endógeno por distintas causas, dificultando en gran manera el diagnóstico en los pacientes; ya que se deben llevar a cabo distintos procedimientos médicos para conocer si padece la enfermedad y cuál es la causa endógena que lo provoca.

En diferentes zonas del cuerpo se expresan o manifiestan diferentes tipos de patologías, llevando a cuadros clínicos específicos para cada una. La baja frecuencia con que se manifiestan estas patologías, dificulta tener datos epidemiológicos específicos y amplios. Se cuenta con la información de centros de referencia extranjeros los cuales son ayuda para el desarrollo de estos temas (Araya, 2013).

Además, existe la incertidumbre de la seguridad que pueden dar o no los tratamientos farmacológicos en el paciente para esta enfermedad y que pone en duda el uso de estos, y cuál es la mejor opción; como menciona Guaraldi y Salvatori (2012) en el caso del Ketoconazol su tratamiento, según el plazo utilizado puede causar daño hepático.

Por esta razón, es muy significativo realizar el tratamiento adecuado, igualmente, cuando la causa sea por un tumor secretor de cortisol; ya que antes de llevar a cabo la cirugía se debe dar el tratamiento farmacológico específico para evitar el progreso. De tal forma siendo primordial determinar la causa del hipercortisolismo para dar una terapia con el menor número de complicaciones posibles. (Mercado y Monteros, 1999).

Actualmente, la terapia farmacológica se usa como tratamiento prequirúrgico, particularmente para enfermedades graves como lo son algunas de las variantes de Síndrome de Cushing; o como tratamiento posquirúrgico, en casos de fracaso o resección incompleta del tumor quirúrgico; o como terapia de transición antes, durante y después de alguna radioterapia mientras se espera el control de la enfermedad.

Los tratamientos utilizados suelen ser de uso prolongado debido a que la enfermedad conlleva un proceso largo de mejora y al suspender los tratamientos pueden volver los síntomas, aunque en algunos casos puede tardar en volver tras el cese de este. Sin embargo, los fármacos mencionados anteriormente son fundamentales en el tratamiento de diversas causas del hipercortisolismo endógeno. (Díez, 1999)

Los métodos farmacológicos utilizados para la Síndrome de Cushing antes de realizar la cirugía son muy significativos, sin embargo, existen comparativamente escasos datos de la utilización a largo plazo de los medicamentos como el único tratamiento del Síndrome Cushing.

Por lo cual, al no existir una comparación entre el medicamento más usado y el más reciente para el Síndrome de Cushing surge la siguiente pregunta en esta investigación.

¿Cuáles son los criterios de elección de la terapia farmacológica entre Ketoconazol y Pasireotida según las características de seguridad y eficacia, para tratar a los pacientes con Síndrome de Cushing endógeno?

Objetivos

Objetivo General

- Comparar los estudios de eficacia y seguridad de las terapias farmacológicas entre Ketoconazol y Pasireotida en el tratamiento del Síndrome de Cushing endógeno.

Objetivos Específicos

- Comparar las principales características que influyen en la elección entre los tratamientos farmacológicos Pasireotida y Ketoconazol, en los pacientes con Síndrome de Cushing endógeno.
- Distinguir la eficacia de los fármacos Ketoconazol y Pasireotida en el tratamiento del Síndrome de Cushing endógeno.
- Diferenciar la seguridad que poseen los fármacos de Ketoconazol y Pasireotida en el tratamiento del Síndrome de Cushing endógeno.

Justificación

Esta investigación es realizada para comparar los beneficios que se obtienen de la terapia farmacológica entre Pasireotida y Ketoconazol en pacientes con Síndrome de Cushing endógeno, considerando de gran importancia que es una enfermedad poco conocida.

La elaboración de este estudio pretende analizar la importancia de conocer la enfermedad y sus síntomas, para poder utilizar el tratamiento que sea más eficaz y seguro, según la necesidad de cada paciente, evaluando las características que poseen los fármacos de Ketoconazol y Pasireotida. De esta manera se puede señalar las ventajas que se pueden obtener al tratarla a tiempo para mejorar la calidad de vida de los pacientes y conocer las diferencias entre ambos medicamentos para cada paciente.

El Síndrome de Cushing es una enfermedad la cual está aumentando; según Lahera y Varela (2009) cada año hay 2,4 casos nuevos por millón de habitantes. El acelerado aumento en la obesidad y con el incremento en la diabetes mellitus 2, amplía aún más la dificultad de su diagnóstico por lo que surge la necesidad de conocer adecuadamente nuestra población.

La incidencia del Síndrome de Cushing es de 2 a 4 casos por millón de habitantes al año en España. Para la mujer la frecuencia es de 3 a 8 veces mayor que el hombre, por lo que se considera que se debe generar conciencia en la población que su sintomatología se puede enmascarar con otras enfermedades como el cáncer de pulmón, afectando la calidad de vida de las personas (Vargas y Costa, 2009).

Según la Asociación Americana de Cirujanos Neurológicos (2018) se estima que en los Estados Unidos existen de 10 a 15 casos de Síndrome de Cushing por millón de personas cada año, siendo más frecuente en mujeres aproximadamente el 70 por ciento de todos los casos. En Dinamarca se encontró que la tasa de incidencia es de 1.2 a 1.7 casos por millón de habitantes al año de los cuales un 60% fue por hipercortisolismo (Lindholm *et al*, 2001).

El adenoma hipofisario es responsable de los macroadenomas en el Síndrome de Cushing endógeno y pueden adquirir ocasionalmente un comportamiento agresivo, caracterizado por un rápido crecimiento e invasión de las estructuras circundantes, por lo que fundamental tratar la enfermedad a tiempo con el tratamiento farmacológico más adecuado (Pivonello, Leo, Cozzolino y Colao, 2016).

Existen diferentes tratamientos para la enfermedad; sin embargo, el más usado y conocido a nivel internacional y nacional que es Ketoconazol; siendo un antimicótico que genera la inhibición de enzimas androgénicas que disminuye la producción de cortisol a nivel suprarrenal (Moreno, 2015).

No obstante; a pesar de ser el tratamiento más usado a lo largo de los años y el más aceptado por los pacientes y los médicos, con las nuevas tecnologías e innovaciones en el área de Farmacología y Medicina, surgen nuevos tratamientos farmacológicos para diferentes patologías; entre los cuales se creó el fármaco Pasireotida, el cual es utilizado exclusivamente para esta enfermedad.

Según la revista *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (2013), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha autorizado la Pasireotida, el cual es un análogo de la somatostatina (SST), para el tratamiento en pacientes adultos con Síndrome de Cushing en los que no son candidatos a cirugía, o para aquellos que la cirugía no ha resultado curativa. Sin embargo, se trata de un fármaco caro y con un riesgo elevado de producir hiperglucemia y diabetes (pp. 39-40).

En Costa Rica, con respecto al manejo del Síndrome de Cushing en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), el manejo farmacológico se da principalmente con Bromocriptina, solamente en algunos casos evaluado por el Servicio de Endocrinología se puede utilizar Ketoconazol debido a que su uso está restringido como lo indica la Lista Oficial de Medicamentos (LOM, 2019).

De igual manera, surge la importancia de comparar las características que poseen ambos fármaco como en cuanto a precio, debido a que el fármaco Ketoconazol se considera barato, sin embargo a partir del año 2013 posee restricción para su uso a nivel nacional e internacional, en comparación con Pasireotida que por ser un medicamento innovador el cual se administra vía subcutánea posee costos más elevados. (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015*).

De ahí, surge la importancia de conocer mejor los tratamientos en la terapia de esta enfermedad, y saber cuál medicamento entre Pasireotida y Ketoconazol es el que genera mayores beneficios para el paciente con Síndrome de Cushing endógeno. Considerando la seguridad en cuanto a los efectos secundarios que pueden provocar cada uno, así como el tratamiento que puede ser más efectivo para tratar los síntomas, ya que, depende del motivo por el cual se produce el cortisol.

Se piensa que se debe establecer el diagnóstico para ofrecer el tratamiento oportuno y estar alerta para poder realizar los estudios adecuados, ya que según el tipo de síndrome que padezca se hacen los estudios correspondientes (*Álvarez et al, 2014*).

Los autores Graversen *et al* (2011) recalcan la importancia de un seguimiento riguroso y temprano de pacientes con Síndrome de Cushing para disminuir la mortalidad asociada a esta patología.

Antecedentes

Internacionales

Botina *et al* en el estudio llamado “Presentación de tres casos y revisión en la literatura: Síndrome de Cushing” (2017), mencionan que hipercortisolismo es un resultado de la exposición crónica a elevadas concentraciones de cortisol, descrito por primera vez en el año 1932 por Harvey W. Cushing.

El Síndrome de Cushing, tanto endógeno como exógeno, es una enfermedad la cual es poco frecuente a nivel mundial, por lo que desconoce de este padecimiento para muchas personas (Thompson, Romito, Lau y Kim, 2017).

Según Nieman menciona en su investigación de “Actualizaciones recientes sobre el diagnóstico y manejo del síndrome de Cushing” (2018); que debido a la falta de información que se presenta de esta enfermedad y el conocimiento se dificulta su diagnóstico precoz; ya que sus síntomas varían, según cada persona y no los relacionan en un principio con la enfermedad de Cushing (EC), sino a otras enfermedades debido a que sus síntomas suelen ser comunes; tales como la ganancia de peso y la elevación de la tensión arterial, frecuentes en el resto de la población.

En el uso de la otra terapia con Pasireotida los pacientes experimentaron con una mayor frecuencia un evento adverso relacionado con la hiperglucemia (Petersenn *et al*, 2017). Esto demuestra de manera considerable que con ambos fármacos mencionados se pueden presentar efectos adversos no deseados al tratamiento por lo que es importante evaluar a tiempo cuál es el mejor, según la necesidad de cada paciente tomando en cuenta los efectos que pueden traer consigo.

Para el tratamiento, es necesario realizar el diagnóstico diferencial, representando todo un reto para los médicos, en especial para los especialistas de endocrinología, y poder

establecer la diferencia de las otras enfermedades y otros tipos del Síndrome de Cushing para seleccionar el tratamiento idóneo (Méndez *et al*, 2009).

Como menciona Prague *et al* en el artículo llamado “¿Se pierde fácilmente? Síndrome de Cushing” (2013): “La lenta progresión de la enfermedad, sus síntomas no específicos pueden pasar inadvertidos en una serie de consultas breves en atención primaria o pueden atribuirse a otras enfermedades comunes, como la depresión y la menopausia.” (p.1)

Al ser una enfermedad que no posee síntomas específicos una vez que se diagnostica no se le da la importancia a la enfermedad, dejando en muchos de los pacientes incertidumbres, y por ello, la decisión propia de seguir o no con el tratamiento, provocando falta de adherencia que resulta grave ya que es una enfermedad que tiene altas tasas de mortalidad si no se detiene a tiempo el progreso de la misma.

Por eso se debe educar a las personas sobre la enfermedad y el deterioro que genera de la calidad de vida, de manera que se favorece la adherencia al tratamiento y una disminución de los recursos consumidos. (Momblán, 2013).

Muchos de los tratamientos utilizados en el Síndrome de Cushing se pueden utilizar combinados o con medicamentos inevitables para otras patologías que, también, padece el paciente, obstaculizando diagnosticar rápidamente los efectos adversos y las interacciones medicamentosas relacionadas con los fármacos que son utilizados en específico para el síndrome de Cushing. (Aguirre *et al*, 2012).

Broersen *et al* en el estudio de la “Eficacia del tratamiento médico para el síndrome de Cushing: una revisión sistemática y un metanálisis” (2018), comentan que al comparar diferentes agentes médicos, parece que un alto porcentaje de pacientes corresponde a un alto número de pacientes con efectos secundarios. No obstante, las dosis utilizadas y estudiadas estaban dentro de los límites de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la administración de alimentos y medicamentos (FDA). Lo que podría parecer que las dosis

utilizadas comúnmente utilizadas no son las dosis óptimas para el tratamiento del síndrome de Cushing. Lo que lleva a considerar que debe existir un equilibrio entre el efecto del tratamiento y los efectos secundarios; sin embargo, puede significar que, en muchos casos, se sobrestima los efectos secundarios de los fármacos utilizados.

Además, entre sus efectos secundarios, también, puede detener el aumento masa ósea normal en un paciente en crecimiento, favoreciendo el aumento de fracturas osteoporóticas a largo plazo, manifestando el valor que conlleva disminuir estos efectos secundarios producidos en los pacientes y evitar posibles enfermedades futuras a causa de la terapia farmacológica utilizada. (Aulinas, Valassi y Webb, 2013)

Se debe poder realizar un tratamiento en el momento preciso; pues algunos efectos que puede producir la enfermedad en las personas son los trastornos psiquiátricos y aumento de peso generando obesidad en los pacientes. Según Tiryakioglu *et al* (2010) argumentan que los pacientes obesos deben ser examinados de forma rutinaria para detectar el síndrome de Cushing.

Algunos de los posibles efectos secundarios y complicaciones a la enfermedad se asocian a mayor morbilidad, como complicaciones metabólicas, cardiovasculares y deterioro cognitivo. A pesar de la curación por medio de los medicamentos y la mejora clínica tras tratamiento eficaz, estas complicaciones solo son parcialmente reversibles, observándose, también, un aumento de las enfermedades autoinmunitarias. (Aulinas, Valassi y Webb, 2014)

Como indican Gutiérrez, Latorre y Campuzano (2009): “a pesar de que se considera una enfermedad rara, se caracteriza por la alta morbilidad y mortalidad, si no se trata; por lo tanto, el diagnóstico y la identificación de su causa son indispensables para un manejo adecuado del paciente” (p.411)

El tratamiento que se debe llevar a cabo representa un cambio grande a nivel internacional y su detección a tiempo; debido a que es catalogada en algunos casos como una enfermedad mortal, generando una gran preocupación en los pacientes y, por lo tanto, dejando

muchas dudas en el camino debido a la falta de enseñanza por considerarse como una enfermedad rara.

Según estudios realizados de detección de poblaciones de alto riesgo se encontró que los pacientes que fueron referidos para atención secundaria por diabetes mal controlada (0.6%) y de 0.5% en los referidos para hipertensión presentaban síndrome de Cushing sin saberlo. (Prague, May y Cameron, 2013)

Para establecer el diagnóstico, es necesario tener la sospecha clínica y determinar un tratamiento óptimo y oportuno. Debido a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad de Cushing no tratada se requiere un tratamiento rápido, eficaz y específico; con el fin de corregir el aumento de cortisol en el cuerpo. (Botina *et al*, 2017).

Con respecto a la morbilidad y mortalidad Feelders, Sharma y Nieman (2015) en el artículo llamado “Síndrome de Cushing: epidemiología y desarrollos en el manejo de la enfermedad” señalan lo siguiente:

El Síndrome de Cushing, un trastorno raro, se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas. La presentación clínica puede ser amplia y establecer el diagnóstico puede ser difícil. El reconocimiento temprano y el control rápido de la hipercortisolemia es necesario para disminuir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes. La cirugía sigue siendo el tratamiento óptimo en todas las formas del síndrome de Cushing, pero puede no ser curativo. Se necesitan tratamiento médico individualizado y un enfoque multidisciplinario para el control óptimo de la hipercortisolemia y el manejo de las comorbilidades. Se necesitan nuevas modalidades alternativas de tratamiento médico (p. 289).

Un estudio poblacional de Dinamarca informó un diagnóstico de síndrome de Cushing en 166 pacientes durante un período de 11 años (1985–1995). De los 139 pacientes con enfermedad no maligna, 23 (16.5%) murieron durante el seguimiento aproximadamente en 8

años con una tasa de mortalidad de 3,7. Un estudio similar España informó 49 casos de síndrome de Cushing a lo largo de 18 años, con una tasa de mortalidad estándar de 3,8. (Feelders *et al*, 2015)

Nacionales

En Costa Rica el diagnóstico, usualmente, se retarda varios años luego de haberse iniciado los cambios, por lo lento que se ocasionan las manifestaciones clínicas. De igual manera, existen diferentes terapias y métodos para atacar la enfermedad, según el tipo y la fase en la que se encuentre.

En el estudio titulado “Tumores de Hipófisis, Síndrome de Cushing”, se habla de la gran importancia analizar en forma exhaustiva la Enfermedad de Cushing y volver a establecer en nuestro país el conocimiento de esta enfermedad para conseguir refinar el diagnóstico incentivar en el personal médico el diagnóstico precoz de las diferentes patologías que conllevan a esta enfermedad. (Mejía *et al*, 1999).

Según Ruiz (2014) en su investigación sobre “Síndrome de Cushing endógeno en Costa Rica: experiencia Clínica del Hospital México en los últimos 20 años” los cambios físicos y síntomas se corrigen entre los 2 a 12 meses de que se controló el hipercortisolismo de manera exitosa. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus ocasionada por la enfermedad mejoran. La osteoporosis mejora después de los 6 meses, pero el paciente puede ser candidato a bifosfonatos transitoriamente si el déficit se considera severo (p.25).

En un estudio realizado en el Hospital México en el año 2014 en Costa Rica se determinó que en el transcurso de 20 años (1993-2013) se diagnosticaron 35 casos de pacientes con Síndrome de Cushing, siendo en su mayoría por enfermedad de Cushing (24 pacientes), de los cuales 23 pacientes se curaron a la fecha de la última cita. (Ruiz, 2014)

Es fundamental conocer los métodos que se pueden utilizar para el diagnóstico temprano del Síndrome de Cushing. De esta manera, el empleo de la ultrasonografía y tomografía

computarizada, ha logrado ser fundamental para confirmar con mayor certeza el diagnóstico de estas enfermedades, debido a que una de las causas más comunes del Síndrome de Cushing son los tumores clínicamente silenciosos hasta en un 1,3% de las personas sometidas a tomografía abdominal alta, realizadas por otros motivos. Por lo que si se realizara en la población regularmente permitiría detectar tumores de forma más temprana y mejorar así la supervivencia de estos casos como se muestra en el libro “El Cáncer: Fundamentos de Oncología”. (Antillón, 1991)

Proyecciones

Esta investigación se basa en estudios realizados a nivel nacional e internacional para evaluar los beneficios del uso de Ketoconazol y Pasireotida en el Síndrome de Cushing endógeno, por lo que se pretende que la investigación sea de carácter significativo para revistas de relevancia clínica y farmacológica.

Se pretende desarrollar nuevos criterios para la mejor elección farmacológica del tratamiento en los pacientes basados en las características de los medicamentos de Pasireotida y Ketoconazol según el diagnóstico clínico de cada caso, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

También se procura concientizar tanto a nivel nacional como internacional sobre la importancia del uso y accesibilidad de estos medicamentos en los pacientes siempre y cuando sea bajo control médico.

De igual manera, se procura orientar a los estudiantes de las áreas de la salud de Farmacia y Medicina de la Universidad Internacional de las Américas, con el fin de brindar un instrumento accesible de información, en cuanto al mejor tratamiento para los pacientes con esta patología y difundir las diversas recomendaciones obtenidas en la investigación. Sin embargo, esta investigación no va presentar análisis químicos realizados en el laboratorio de la eficacia de los fármacos de Ketoconazol y Pasireotida entre sí.

CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL

La farmacología clínica realiza una unión entre la práctica médica y las ciencias de laboratorio; trabaja directamente con los pacientes, participa en estudios experimentales e investiga reacciones e interacciones adversas que se puedan dar. Este campo de la ciencia se basa en el estudio de farmacocinética, farmacodinámica y metabolismo de fármacos.

Por lo tanto, con el conocimiento adecuado se puede aplicar la farmacoterapia, la cual según Cotillo (2004) “En consecuencia la Farmacoterapia viene a ser aquella parte de la Terapéutica en la que se busca curar las enfermedades mediante el medicamento o fármaco lo cual implica una gran responsabilidad de la profesión farmacéutica por la relación que existe entre farmacéutico–medicamento y entre farmacéutico-paciente.”

A partir de ello nace la necesidad de tratar distintas enfermedades con los medicamentos adecuados; tal como el Síndrome de Cushing endógeno.

Sistema endocrino

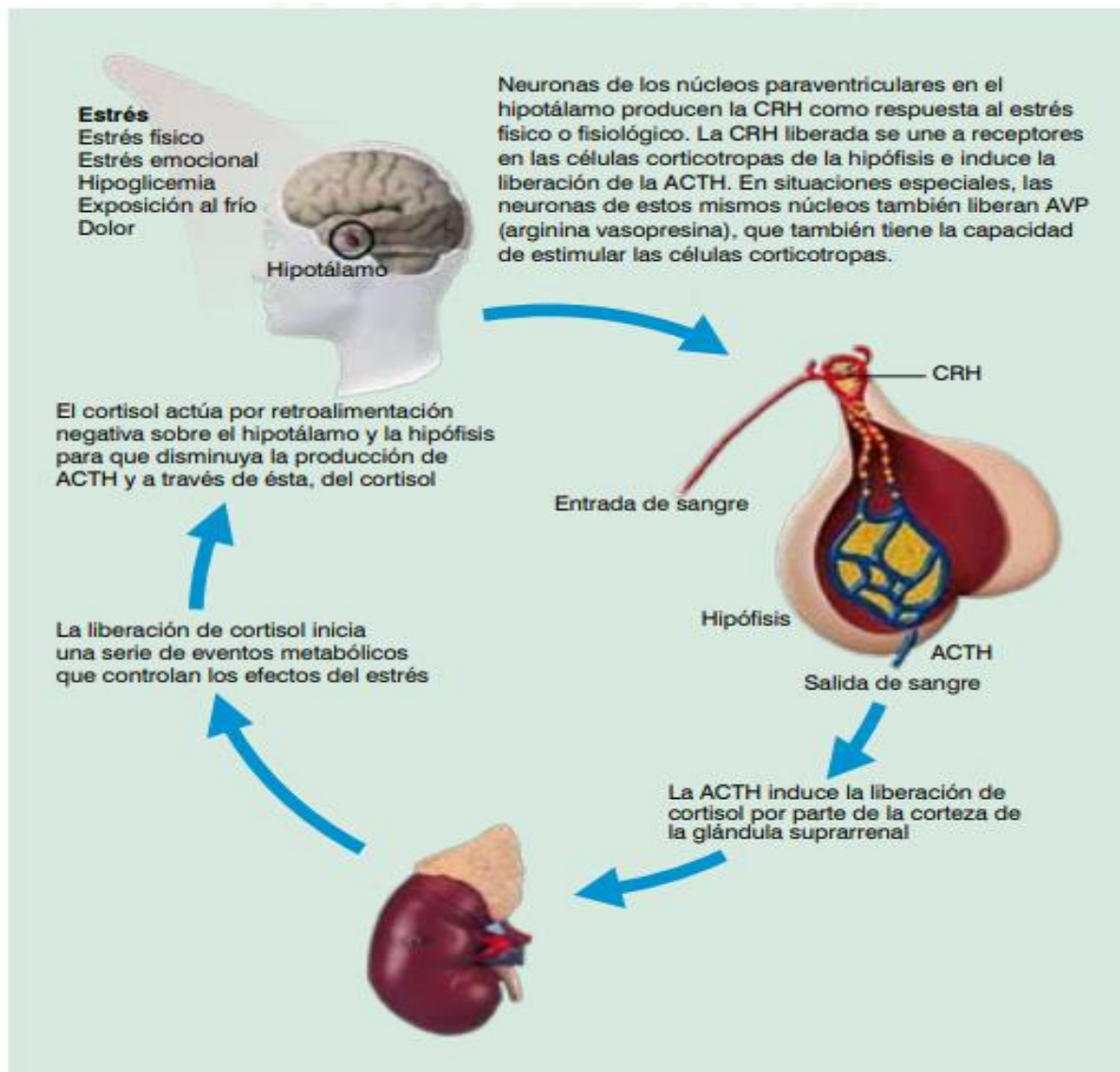
El sistema endocrino es el que se encarga de controlar la producción de hormonas. Dentro de este sistema, las glándulas trabajan juntas y producen diferentes tipos de hormonas. Entre estas glándulas se incluyen; las glándulas suprarrenales, la glándula pituitaria, la glándula tiroides, las glándulas paratiroides, el páncreas, los ovarios y los testículos. Las glándulas suprarrenales están justo por encima de los riñones, las cuales producen cortisol. El cortisol es la principal hormona del estrés, importante glucocorticoide natural en los seres humanos. (Nordqvist, 2018)

Cortisol

La producción de cortisol se produce por la liberación de la corticotropina (ACTH) de la glándula pituitaria, ubicada en la base del cerebro. El cortisol ayuda a regular cómo el cuerpo transforma las proteínas, los carbohidratos y las grasas de los alimentos en energía. Del mismo modo, ayuda a controlar la presión arterial y los niveles de glucosa en la sangre. Además puede

suprimir el sistema inmunológico, y afecta la forma en que el cuerpo responde al estrés. En el caso de que los niveles de cortisol son persistentemente elevados, puede producirse el Síndrome de Cushing. (Nordqvist, 2018)

Figura 1. Función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal normal



Nota: (Gutiérrez, Latorre, y Campuzano, 2009)

En la figura 1, se aprecia que la ACTH tiene acción directa sobre la corteza suprarrenal, estimulando la producción de cortisol en la zona fasciculada. Una vez liberado el cortisol ejerce retroalimentación negativa en el hipotálamo y en la hipófisis, permitiendo regular las concentraciones hormonales en la sangre.

Síndrome de Cushing

El Síndrome de Cushing (SC) es un término clínico que abarca un conjunto de trastornos en el organismo causados por un aumento crónico de las concentraciones sanguíneas de cortisol o corticoides relacionados. Dentro de este tipo de síndromes se encuentra la enfermedad de Cushing la cual es provocada por una producción hipofisaria excesiva de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y, usualmente, es secundaria a la presencia de un adenoma hipofisario (Grossman, 2015).

Es una enfermedad considerada potencialmente letal debido a comorbilidades importantes, afectando en gran manera la calidad de vida de los pacientes. Esta representa una gran dificultad diagnóstica, tanto del hipercortisolismo como encontrar la localización del origen del exceso de ACTH (Alfonso, Biagetti, Oreja y Rodríguez, 2014).

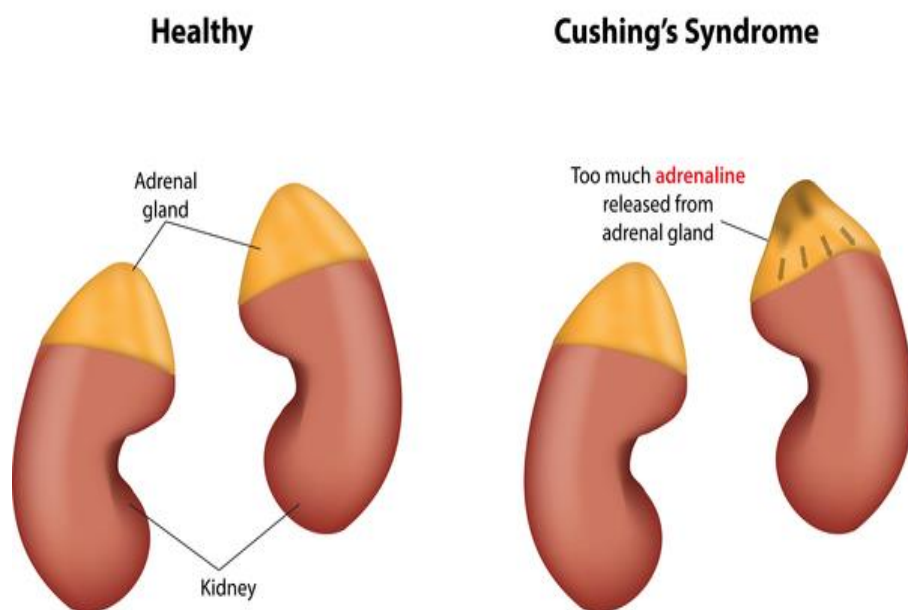
El 70% de los casos es de origen hipofisario, específicamente, denominado enfermedad de Cushing y se conoce como síndrome de Cushing cuando existen adenomas, carcinomas o alguna hiperplasia en la corteza de la glándula suprarrenal (10%), y de un 10% a 20% de producción ectópica por tumores no suprarrenales como los de pulmón, colon y páncreas. El síndrome de Cushing exógeno un 90% es por la exposición continua a esteroides, en pacientes que presentan ciertas enfermedades consideradas mayormente crónicas como las reumatológicas, dermatológicas y asma bronquial (López *et al*, 2012).

Algunas de las características típicas del síndrome de Cushing, según Prague *et al* (2013) son las siguientes:

- Piel: Fácil aparición de moretones, estrías púrpura, mala cicatrización de heridas e hirsutismo.
- Sistema músculo-esquelético: debilidad muscular proximal y osteoporosis.
- Ganancia de peso.
- Almohadilla de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo").

- Plenitud facial conocido como cara de luna llena
- Irregularidad menstrual o infertilidad.
- Psiquiátricos: depresión, psicosis, irritabilidad e insomnio.
- Efectos metabólicos: Diabetes.
- Efectos cardiovasculares: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial y trombosis.
- Trastornos del sistema inmunológico: inmunosupresión causando infecciones recurrentes y atípicas. (p.3)

Figura 2. Glándula suprarrenal normal y con Síndrome de Cushing



Nota: *Genetics Home References* (2019)

En la figura 1, se muestra la diferencia que existe entre una glándula suprarrenal normal (imagen de la izquierda) y una con Síndrome de Cushing (imagen de la derecha).

Etiología

El síndrome de Cushing se puede dividir en dos grupos:

1) Síndrome de Cushing dependiente de un aumento de la secreción de ACTH, puede ser de origen hipofisario o por un tumor ectópico, y 2) Síndrome de Cushing independiente de

la acción de la ACTH, cuando es a causa de una secreción mantenida y autónoma de cortisol por las glándulas suprarrenales o administración exógena de glucocorticoides y la secreción de ACTH está inhibida. La causa más frecuente de Síndrome de Cushing en la infancia es la administración exógena de glucocorticoides sintéticos a dosis suprafisiológicas (SC exógeno o iatrogénico). La hipercortisolemia puede ser subclínica o asociarse a Síndrome de Cushing con virilización e hipertensión. Existe una forma conocida como Síndrome de Cushing periódico que cursa con ciclos de hipercortisolismo y de producción normal. (Aizpún *et al*, 2016, pp. 2-3)

Tabla 1. Etiología del Síndrome de Cushing

Etiología	Epidemiología/clínica	Enfermedades asociadas	Genética
Formas ACTH-dependientes			
Enfermedad de Cushing	Causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno en la infancia (80% de los casos) Casi siempre son microadenomas Edad media de presentación: 14 años En edad prepuberal es más frecuente en varones; en edad pospuberal en mujeres	Puede ir asociado a síndrome <i>MEN1</i> (multiple endocrine neoplasia) de herencia autosómico dominante Excepcional asociado a adenoma hipofisario familiar	<i>Menina (MEN1)</i> , <i>AIP</i> (adenoma hipofisario familiar)
Secreción ectópica de ACTH	Extremadamente raro en la infancia (< 1% de los casos de SC en la infancia)	Tumores carcinoides (origen bronquial, timo, renal, páncreas, duodeno), carcinoma medular de tiroides, neuroblastoma, tumor de Wilms y otros de origen neuroendocrino	
Formas ACTH-independientes			
Adenocarcinoma corticosuprarrenal	0,3-0,4% de las neoplasias infantiles Causa frecuente de SC por debajo de 4 años Asocia virilización e hipertensión y aumento de otras hormonas suprarrenales La mayoría son unilaterales (masa suprarrenal)	Síndrome de Li Fraumeni, síndrome de Beckwith-Wiedemann, Rubinstein Taybi Frecuente Sur de Brasil	<i>TP53, IGF-II, H19, CDKN1C</i>
Adenoma corticosuprarrenal	Habitualmente unilaterales Causa más frecuente de SC-ACTH independiente en adolescentes	<i>MEN1</i> , síndrome de McCune-Albright, poliposis adenomatosa familiar Complejo de Carney (lentiginosis, machas café con leche, mixomas cardiacos y predisposición a tumores, herencia autosómico dominante)	<i>Menina, GNAS1, APC, PRKAR1A</i>
Hiperplasia adrenocortical bilateral macronodular	Múltiples nódulos, la mayoría de > 1 cm no pigmentados y suprarrenal de gran tamaño La mayoría son formas esporádicas Clínica insidiosa, inicio en la adolescencia y se hace evidente en la edad adulta	Hiperplasia bilateral macroadenomatosa puede asociarse a <i>MEN1</i> , síndrome de McCune-Albright, poliposis adenomatosa familiar	<i>Menina, GNAS1, APC</i>
Enfermedad adrenocortical micronodular o Enfermedad adrenocortical pigmentada primaria	Múltiples nódulos (< 1 cm) pigmentados con atrofia cortical (hay formas aisladas micronodulares sin pigmentación) Glándula suprarrenal tamaño normal Edad adolescente Clínica variable existiendo formas subclínicas o cíclicas con fases de cortisolemia normal	Complejo Carney (lentiginosis, machas café con leche, mixomas cardiacos y predisposición a tumores, herencia autosómico dominante)	<i>PRKAR1A, PDE11A</i>
Síndrome de McCune-Albright	Presentación en la primera infancia, severa Predominante en mujeres	Asocia pseudopubertad precoz, manchas café con leche, displasia fibrosa poliostótica, otras endocrinopatías	<i>GNAS1</i>
Iatrogénico	Administración oral, tópica o inhalada Causa más frecuente de SC Susceptibilidad variable		

Nota: (Aizpún, Martín, Quinteiro y Aguilar, 2016, pp. 2-3)

En la tabla 1, se puede observar las distintas causas por las que se puede presentar el Síndrome de Cushing endógeno y de la manera como se manifiesta, según la causa etiológica.

En cuanto a la prevalencia la enfermedad de Cushing es la principal causa del Síndrome de Cushing endógeno, siendo unas 5 ó 6 veces más frecuente que el Síndrome de Cushing de

origen suprarrenal, con una incidencia entre 1,2 y 2,4 casos por millón de habitantes al año. La distribución entre sexos es distinta dependiendo de la etiología. Hace 25 años, era más frecuente en el varón, con una relación 3:1. Sin embargo, el aumento del cáncer de pulmón relacionado con el tabaco en la mujer en las últimas décadas ha igualado esta relación. Con una frecuencia 3 a 8 veces mayor que el varón para desarrollar una enfermedad de Cushing y 3 veces mayor para padecer enfermedad tumoral suprarrenal. (Vargas y Costa, 2009).

En el caso del Síndrome de Cushing a pesar de que posee distintas causas etiológicas existen algunas de ellas que poseen mayor prevalencia como se observa en la tabla 2, no obstante la enfermedad de Cushing causa la gran mayoría de los casos con síndrome de Cushing. (Vargas y Costa, 2009).

Tabla 2. Prevalencia relativa de las distintas causa de Síndrome de Cushing endógeno.

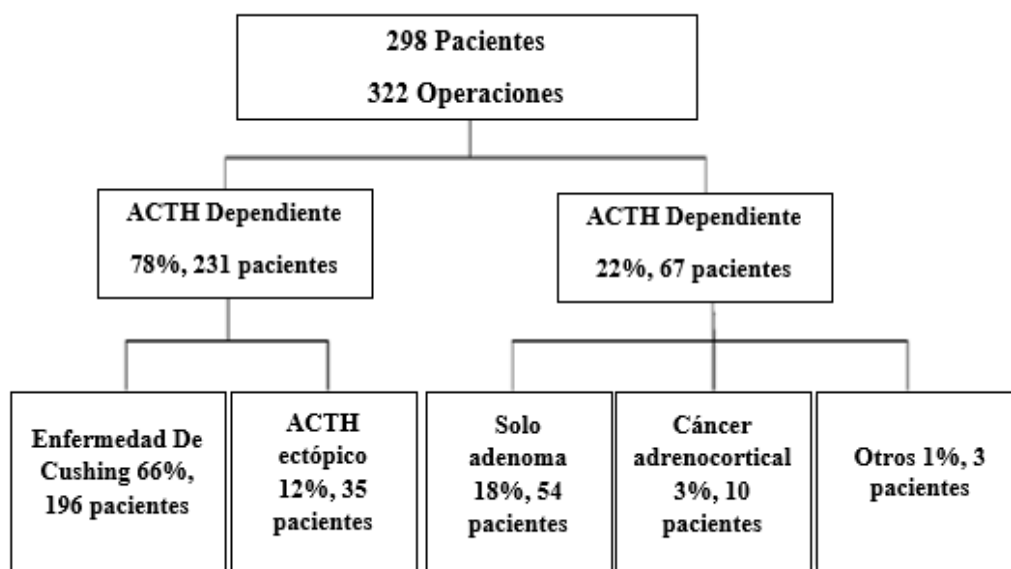
Diagnóstico	Pacientes (%)
SC dependiente de corticotropina	80
Enfermedad de Cushing	68
Síndrome de secreción ectópica de corticotropina	12
Síndrome de secreción ectópica de CRH	< 1
SC independiente de corticotropina	20
Adenoma	10
Carcinoma	8
Hiperplasia bilateral micronodular	1
Hiperplasia macronodular	< 1

Nota: (Vargas y Costa, 2009)

En la tabla 2, se muestra que el Síndrome de Cushing independiente de ACTH sucede en un 20% de los casos, siendo en su mayoría provocado por adenomas (10%) o carcinomas (8%) suprarrenales. La hiperplasia micronodular bilateral y la hiperplasia macronodular son raras teniendo un 1% de los casos, siendo de esta manera los tumores productores de CRH ectópica considerablemente raros (menor al 1%).

Como mencionan los autores Vargas y Costa (2009), la edad de diagnóstico varía con la etiología; en el caso de tumores microcíticos de pulmón aumenta a partir de los 50 años. Los tumores carcinoides pueden surgir a edades tempranas, pero son raros en niños. La enfermedad de Cushing ocurre en mujeres entre los 25 y los 45 años. Los tumores suprarrenales aparecen con una distribución bimodal, con un máximo en la primera década de la vida y otro a los 52 años para adenomas y 39 años para carcinomas suprarrenales.

Figura 3. Causas de cirugía en pacientes con Síndrome de Cushing.



Nota: (Porterfield *et al*, 2008)

Según Porterfield *et al* (2008) se realizó un estudio en pacientes con Síndrome de Cushing, lo cuales iban a tener una cirugía, y se determinó con una muestra de 298 pacientes estudiados, 231 pacientes que equivalen al 78% su causa era por ACTH dependiente y solamente 67 pacientes (22%) fueron ACTH independiente como se muestra en la Figura 2.

Síntomas

Algunos de los síntomas que pueden presentar los pacientes con síndrome de Cushing son: la cara enrojecida y redondeada (cara de luna llena), obesidad de distribución central, hipertensión arterial, dislipidemias e intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus; todos ellos componentes del llamado síndrome metabólico, asociado a un mayor riesgo cardiovascular. De la misma manera pueden presentar otros síntomas los cuales son menos frecuentes como insomnio, piel fina, depresión, tendencia a fracturas e hinchazón en las piernas. (Momblán *et al*, 2013)

No todos presentan todos los síntomas. Existen personas que presentan pocos, o de forma leve, tales como sólo aumento de peso o la menstruación irregular. Otros de forma más severa de la enfermedad pueden tener la mayoría de los síntomas. Los que suelen ser más comunes en adultos son la ganancia de peso hipertensión, cambios en la memoria y concentración o debilidad muscular por la pérdida de proteínas en los tejidos corporales. (Nieman y Swearingen, 2005)

Tabla 3. Síntomas y signos del Síndrome de Cushing

Síntomas frecuentes	Síntomas menos frecuentes
Aumento de peso	Insomnio
Hipertensión arterial	Infecciones recurrentes
Mala memoria a corto plazo	Piel fina y estrías
Irritabilidad	Hematomas
Crecimiento de vello en exceso (mujeres)	Depresión
Cara enrojecida	Tendencia fracturas
Excesiva grasa alrededor del cuello	Acné
Cara redondeada	Calvicie (mujeres)

Fatiga	Debilidad en hombros y caderas
Mala concentración	Hinchazón de pies piernas
Irregularidad menstrual	Diabetes

Nota: (Nieman y Swearingen, 2005)

En la tabla 3, se muestran los síntomas que son más frecuentes y los que se son poco comunes en los pacientes al principio de la enfermedad y que forman parte para poder realizar un diagnóstico.

Según Guerrero (2010) el cuadro clínico basado en los síntomas más comunes se puede explicar de la siguiente manera:

- **Obesidad:**

Cuando el paciente presenta Síndrome de Cushing se pueden formar depósitos de grasa en torno al estómago y la parte superior de su espalda, pero se puede apreciar que los brazos y las piernas son delgadas; afecta a la cara (cara de luna llena), cuello (giba de búfalo) y tronco.

- **Nivel dermatológico:**

La piel del paciente se vuelve más fina y se hacen hematomas fácilmente, aparecen estrías rojizas en el abdomen y menos común en mamas, muslos, axilas todo en sujetos jóvenes. Hay adelgazamiento del estrato córneo y disminución de la grasa subcutánea, dejando la posibilidad de ver los vasos sanguíneos subcutáneos.

- **Debilidad Muscular Proximal:**

Puede presentar debilidad muscular, como resultado de los efectos catabólicos de los glucocorticoides sobre la musculatura esquelética. Se asocia a una atrofia muscular proximal

en la zona del glúteo o cintura escapular. El paciente puede requerir ayuda de los brazos para levantarse al estar sentado o de cuclillas, también puede presentar dificultad para subir escaleras.

- **Alteraciones hematológicas:**

Al realizar un hemograma en el paciente puede haber policitemia, neutrofilia y linfocitopenia. Según el paciente pueden incrementar los glóbulos rojos y neutrófilos, de igual manera, disminuir los linfocitos y eosinófilos.

- **Nivel Óseo:**

Hay aumento de la calciuria, interfiere en la actividad osteoblástica y puede producir necrosis aséptica en los huesos. Se da un aumento de la reabsorción y disminución de la formación ósea. Las fracturas por una compresión vertebral o fracturas ya sean costales o de huesos largos son frecuentes en los pacientes.

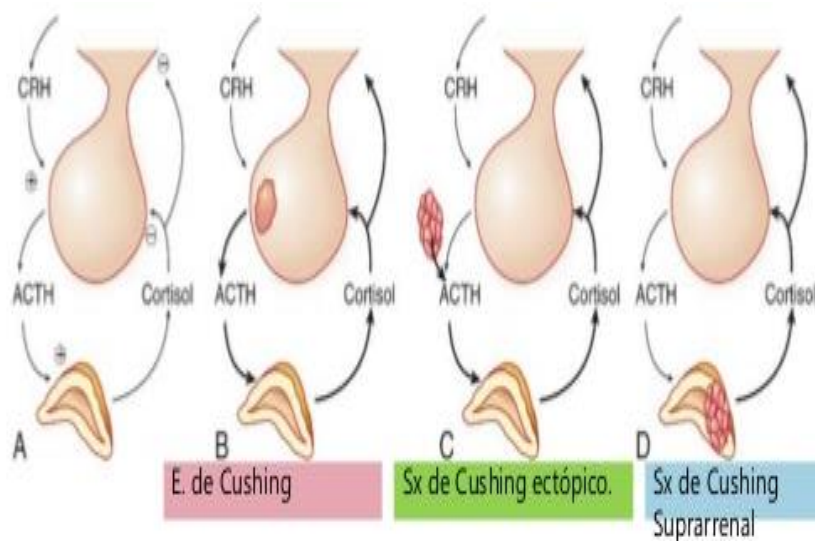
- **A nivel de Lípidos:**

El síndrome de Cushing favorece el aumento de colesterol, aumento en la síntesis de ácidos grasos libres. Al producirse el aumento de la síntesis de lipoproteínas en el hígado, se produce el aumento de colesterol y triglicéridos en plasma, y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

- **A nivel Gastrointestinal:**

Con una mayor incidencia se presenta a nivel gastrointestinal la úlcera péptica, igualmente hay una disminución en la absorción intestinal de calcio.

Figura 4. Tipos de Síndrome de Cushing endógeno.



Nota: (Goldman y Schafer, 2013)

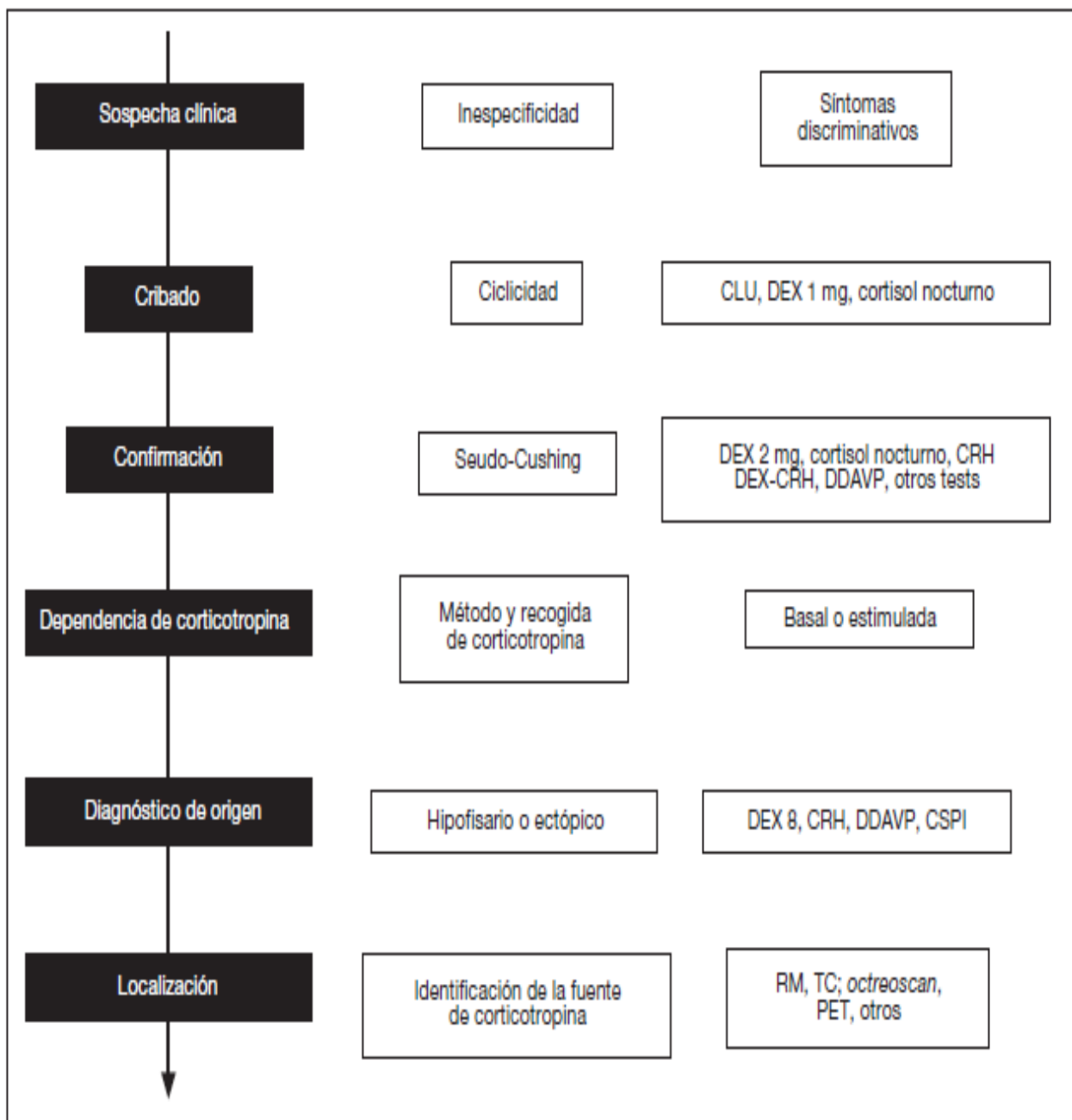
La figura 3, muestra la diferencia que existe entre los diferentes tipos de Síndrome de Cushing endógeno a nivel suprarrenal.

Diagnóstico

A causa de que no todas las personas que padecen Síndrome de Cushing ni tienen los mismos síntomas y muchos en la población, en general, pueden presentar hipertensión o aumento de peso es difícil en el momento de realizar el diagnóstico basándose solamente en los síntomas del paciente. Por tal motivo, es que los médicos realizan distintas pruebas de laboratorio para poder hacer un diagnóstico certero. Las pruebas realizadas determinan si existe un exceso de cortisol de forma autónoma en las glándulas suprarrenales, o si la regulación hormonal no funciona correctamente.

Las pruebas más usadas miden el cortisol en sangre, orina o saliva; sin embargo, estas pruebas no siempre permiten diagnosticar de manera definitiva el síndrome de Cushing, porque hay otras enfermedades y problemas que pueden ser similares a los síntomas del Síndrome de Cushing. Las enfermedades que emulan el síndrome de Cushing se llaman estados de “pseudo Cushing” (Nieman y Swearingen, 2005).

Figura 5. Diagnóstico diferencial en Síndrome de Cushing



Nota: (Santos *et al*, 2009)

En la figura 4, se muestran los pasos que se consideran esenciales para poder realizar un diagnóstico diferencial del Síndrome de Cushing con lo que se estiman retos en cada fase y sus respectivas pruebas necesarias para el diagnóstico.

Es debido a la poca frecuencia del síndrome de Cushing y la especificidad de su tratamiento, que es necesario contar con un protocolo o una serie de pasos para proceder con

un diagnóstico bien establecido y de esta manera poder determinar el tipo de hipercortisolismo endógeno que presenta el paciente basándose en los datos clínicos y pruebas sencillas en un principio para proceder más adelante con pruebas más complejas o específicas.

Mortalidad y morbilidad en la enfermedad de Cushing

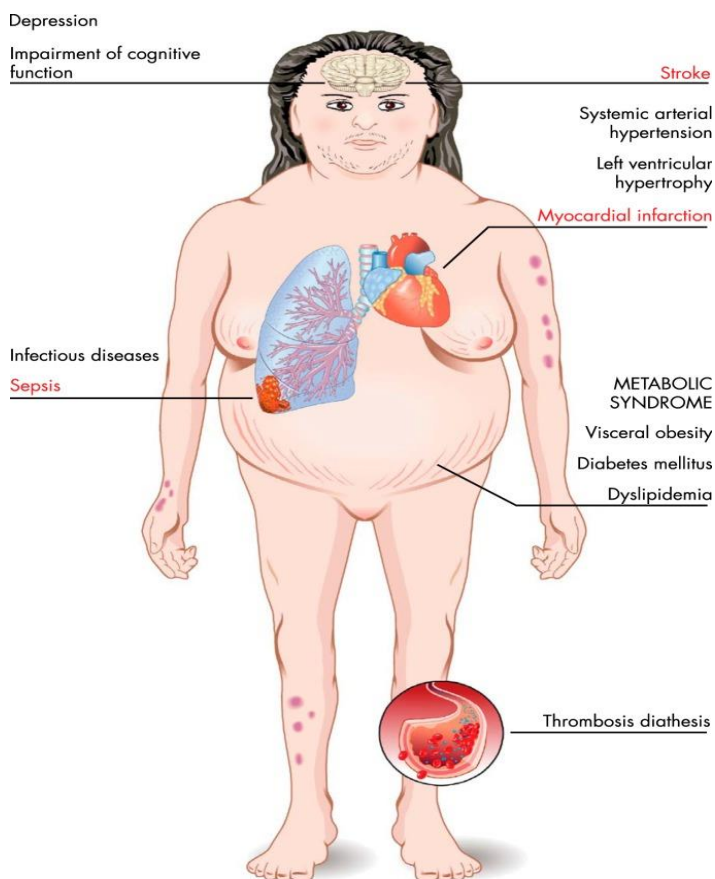
Una de las principales causas de muerte en pacientes con Síndrome de Cushing está representada por la enfermedad cardiovascular y los eventos cardiovasculares consecuentes, no obstante, las enfermedades infecciosas y la sepsis, también, parecen jugar un papel importante en la determinación o precipitación de la muerte, de igual manera, como otra causa de muerte se describe el suicidio asociado con trastornos psiquiátricos por la enfermedad de Cushing.

Los factores predictivos de mortalidad no se han identificado claramente en pacientes con SC. Mientras que la edad en el diagnóstico de la enfermedad parece tener un claro papel negativo en la determinación de la muerte prematura, la evidencia sobre el papel del género es discordante debido a un aumento de la mortalidad en las mujeres. Mortalidad similar en mujeres y hombres, y una mayor mortalidad en hombres han sido reportadas. Además, la mayor prevalencia de muertes es en pacientes durante la enfermedad activa, en comparación con los pacientes después de la remisión quirúrgica en la mayoría de los estudios, sugiere un papel fundamental para la exposición al cortisol en la mortalidad. La presencia y la duración de la enfermedad activa se han confirmado claramente como un factor predictivo importante para la mortalidad. Sin embargo, el papel de la exposición al exceso de cortisol, en términos de extensión y duración, aún necesita ser aclarado. (Pivonello *et al*, 2013)

En cuanto a la presencia de comorbilidades, incluida la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus, se ha indicado que actúa como factor predictivo de mortalidad en diferentes estudios. La edad en el momento del diagnóstico, duración de la enfermedad y complicaciones clínicas que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. La duración de la exposición al exceso de cortisol y la concentración plasmática de ACTH preoperatoria elevaron el riesgo de

muerte; por otro lado, la depresión fueron los principales determinantes de la mortalidad en los pacientes que lograron la remisión inmediata después de la cirugía hipofisaria o la remisión tardía después de los tratamientos de segunda línea. Se demostró que la mortalidad asociada con el síndrome de Cushing era fuertemente dependiente de la morbilidad multisistémica, aunque especialmente la enfermedad cardiovascular y las enfermedades infecciosas. (Pivonello *et al*, 2013)

Figura 6. Comorbilidades y complicaciones clínicas asociadas a mortalidad en Síndrome de Cushing.



Nota: (Pivonello *et al*, 2016, p.389)

En la figura 5 se muestran las principales comorbilidades y complicaciones clínicas asociadas con la mortalidad en pacientes con Síndrome de Cushing tales como: infarto de miocardio, sepsis y algunas de las características más importantes del síndrome metabólico.

Enfermedades vasculares

La aterosclerosis arterial es la principal enfermedad vascular asociada al Síndrome de Cushing. Se observó que el grosor de la pared de la arteria carótida, un fuerte predictor de aterosclerosis sistémica, incrementó significativamente y se asoció con el desarrollo prematuro de placas en pacientes con Síndrome de Cushing, que persistió parcialmente después de una remisión a corto plazo. También, se encontró una mayor prevalencia de lesiones pre-ateroscleróticas después de la remisión a largo plazo. El daño vascular carotídeo se correlacionó de forma significativa e independiente con el grado de obesidad visceral y la resistencia a la insulina, lo que demuestra que estos dos factores contribuyen, principalmente, a la presencia y la persistencia del daño vascular en pacientes con Enfermedad de Cushing, tanto antes como después de la remisión de la enfermedad (Pivonello *et al*, 2016).

Hipertensión arterial sistémica.

La hipertensión es común en los casos de Síndrome de Cushing, aproximadamente de 55 a 85% de los pacientes, constituyendo un factor importante para el desarrollo de daño vascular y cardíaco. El mecanismo más importante que subyace a la hipertensión asociada se encuentra en la activación del receptor mineralcorticoide por los niveles excesivos de cortisol. Además, múltiples factores que incluyen la activación del sistema renina-angiotensina, junto con una mayor reactividad del vasoconstrictor y una menor reactividad al sistema vasodilatador, un aumento del gasto cardíaco y la resistencia periférica, principalmente, la consecuencia de una mayor sensibilidad a las catecolaminas, pueden contribuir a la desarrollo de la hipertensión (Isidori *et al*, 2015).

La diátesis hemorrágica

La diátesis hemorrágica es una característica peligrosa asociada con el Síndrome de Cushing endógeno, donde se han descrito anomalías de la hemostasia en un 54% de los pacientes y los relacionados eventos vasculares en el 10% de los pacientes. El aumento en el

riesgo de trombosis asociado con el Síndrome de Cushing no solo es una consecuencia del síndrome metabólico, sino además, consecuencia de una coagulopatía específica, figurando como otro factor importante que contribuye al aumento del riesgo cardiovascular en pacientes. El exceso de cortisol estimula las síntesis de factores de coagulación, tales como fibrinógeno por el hígado y el factor de von Willebrand por las células endoteliales, también induce la síntesis de inhibidor del activador del plasminógeno, que es el principal inhibidor de la fibrinólisis. El estado de hipercoagulación se considera un factor crucial que predispone a los pacientes con Síndrome de Cushing a eventos tromboembólicos, principalmente después de la cirugía, lo que sugiere la utilidad de una profilaxis con anticoagulantes en pacientes con Síndrome de Cushing antes de someterse a cirugía para prevenir eventos trombóticos postoperatorios (Pas *et al*, 2013).

Enfermedades cardíacas

Se ha descrito que debido a una geometría anormal del ventrículo izquierdo, se asocia con un aumento de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con Síndrome de Cushing. Estas anomalías estructurales se asociaron con disfunción diastólica y, con una función sistólica conservada. Se ha informado que las anomalías en la morfología cardíaca y el rendimiento son reversibles, tras la normalización del hipercortisolismo y la remisión de la enfermedad, independientemente del cambio en la presión arterial. También, se ha encontrado que una alteración del simpato-vagal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se asocia con un mayor riesgo de eventos cardíacos, lo que sugiere la posible aparición de arritmias silenciosas o isquemia miocárdica en pacientes con Síndrome de Cushing. Se ha argumentado de una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria en pacientes curados, por lo que los pacientes, especialmente los pacientes jóvenes y mujeres, siguen teniendo riesgo de infarto de miocardio, incluso después de una cura a largo plazo. (Barahona *et al*, 2013)

Enfermedades infecciosas

Son una complicación importante, y la sepsis consecuente es una de las causas más comunes y graves de muerte en el Síndrome de Cushing. La susceptibilidad a la infección, que caracteriza al Síndrome de Cushing, es una consecuencia directa de la inmunosupresión inducida por el hipercortisolismo. El Síndrome de Cushing se caracteriza por un estado de inmunodeficiencia transitoria. Los glucocorticoides influyen en el tráfico y la función de los leucocitos y las células inmunes accesorias; como resultado, el exceso de glucocorticoides se asocia con la inmunosupresión y la susceptibilidad a las infecciones. Desde hace tiempo se reconoce que el hipercortisolismo predispone a los pacientes a infecciones virales, bacterianas, parasitarias y principalmente micóticas, que representan las infecciones oportunistas típicas que complican el Síndrome de Cushing (Pivonello *et al*, 2016).

Trastornos neuropsiquiátricos

Los trastornos neuropsiquiátricos, que incluyen trastornos psiquiátricos y neurocognitivos, significando una complicación grave que se desarrolla con frecuencia en pacientes con Síndrome de Cushing. Son difíciles de manejar durante el curso de la enfermedad, también son responsables de un deterioro significativo en la calidad de vida y pueden resultar en el suicidio, una causa importante de muerte en Síndrome de Cushing. (Pereir *et al*, 2010)

Síndrome de Nelson o progresión del tumor corticotropo.

Síndrome de Nelson o progresión del tumor corticotropo representa la complicación más importante después de una suprarrenalectomía bilateral. El Síndrome de Nelson se define histórica y clásicamente como la asociación de la masa hipofisaria en expansión y las altas concentraciones de ACTH en circulación después de una suprarrenalectomía bilateral en pacientes con Síndrome de Cushing. Como consecuencia, los pacientes pueden presentar perfiles clínicos y hormonales, que se relacionan con una masa hipofisaria en expansión o los efectos de la hipersecreción de ACTH, principalmente la hiperpigmentación de la piel. Los

efectos de masa incluyen la compresión del aparato óptico y defectos del campo visual, cefalea e hipopituitarismo. (Assie, Bahurel y Coste, 2007)

La prevalencia varía de 0 a 34.6% en los estudios, lo que indica claramente esta complicación de la suprarrenalectomía bilateral, con un intervalo de tiempo entre la suprarrenalectomía bilateral y un diagnóstico de Síndrome de Nelson de 0,5 a 24 años. Sin embargo, los estudios que han evaluado la incidencia de Síndrome de Nelson se caracterizan generalmente por varias limitaciones importantes:

- 1) El tumor hipofisario a menudo se diagnosticó, especialmente, por rayos X o en función de defectos visuales
- 2) La definición de hipersecreción de ACTH a menudo se basa en una evaluación de la pigmentación de la piel o en varios puntos de corte arbitrarios para el nivel de ACTH en plasma.
- 3) Los cohortes de pacientes a menudo recibieron tratamientos diferentes, algunos de los cuales pueden haber interferido directamente con el crecimiento del tumor hipofisario. Alternativamente, durante el período de inclusión para estos estudios, se produjeron importantes avances técnicos, como la resonancia magnética hipofisaria (IRM). Resultando que los datos de estos estudios son difíciles de interpretar y comparar. (Pivonello *et al*, 2016)

Deterioro de la calidad de vida.

El Síndrome de Cushing se caracteriza claramente por un deterioro de la calidad de vida. Se ha demostrado que el síndrome clínico y las comorbilidades del Síndrome de Cushing tienen un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes física, mental y emocionalmente, y parece persistir incluso después de una cura exitosa a largo plazo. El mecanismo a través del cual Síndrome de Cushing determina la calidad de la discapacidad de la vida es probablemente multifactorial, involucrando características físicas y

psicológicas. La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en estos pacientes está ganando importancia, y se han utilizado varios cuestionarios y diferentes criterios. (Colao *et al*, 2012)

Sospecha clínica

En el momento de realizar el diagnóstico del síndrome de Cushing endógeno, debe comenzar con la realización de una cuidadosa historia clínica y que observe con especial atención a las situaciones causantes de síndrome de pseudo-Cushing que pueden dar lugar a un cuadro clínico similar como la depresión.

Pueden dividirse los síntomas y signos en los que son frecuentes y poco específicos para distinguir el síndrome de Cushing de la obesidad complicada o el síndrome del ovario poliquístico. Los síntomas y signos que expresan en los pacientes con síndrome de Cushing son muchos, y de todos ellos, los que reflejan el efecto catabólico de la hipercortisolemia mantenida (hematomas, miopatía, estrías vinosas) son los que, apuntan a la sospecha clínica de síndrome de Cushing de una forma más específica. Entonces, se debe explorar su aparición de pacientes obesos, hipertensos y diabéticos al diagnóstico de hipercortisolismo. Habiendo gran importancia en la historia de ganancia de peso y alteraciones en la presión arterial resistente al tratamiento en personas jóvenes (Santos *et al*, 2009).

Las fases del diagnóstico bioquímico del síndrome de Cushing se clasifican en:

- Cribado. Tiene como fin realizar la primera selección de casos que potencialmente pueden presentar síndrome de Cushing. Son pruebas sencillas, sensibles y poco específicas que pueden llevarse a cabo ambulatoriamente dado que deben aplicarse en una proporción elevada de población.

- Confirmación. Son pruebas más complejas que tienen como fin establecer firmemente qué pacientes presentan síndrome de Cushing independientemente de cuál sea su origen.
- Evaluación de dependencia a ACTH. Tiene por objeto diferenciar a los pacientes con síndrome de Cushing que cursan con valores detectables o elevados de ACTH de aquellos que son ACTH-independientes y, por lo tanto, de causa primariamente suprarrenal.
- Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. Esta fase tiene como objetivo separar a los pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario de los que reconocen un origen ectópico.
- Estudio morfológico. Su finalidad es confirmar mediante técnicas de imagen las alteraciones, ya sean hipofisarias, hipotalámicas, suprarrenales o en otros órganos, que constituyan el origen del trastorno bioquímico identificado en las fases anteriores. (Santos *et al*, 2009)

Examen físico

El diagnóstico del síndrome de Cushing era el físico y solía ser el aspecto más certero del manejo de este trastorno debido a que la obesidad es característica en esta enfermedad; sin embargo, en la actualidad, una gran parte de la población presenta obesidad debido a otros factores como el cambio en el estilo de vida y alimentación, por lo que se complica diagnosticarlo de esa manera.

El síndrome metabólico causado por la hipersecreción de glucocorticosteroides consigue ser diferenciado del síndrome metabólico asociado a la obesidad mediante una evaluación detallada de los efectos antianabólicos del cortisol. De igual manera, los pacientes en los que se diagnostica osteoporosis radiográficamente tienen más probabilidad de tener

síndrome de Cushing que aquellos que no tienen osteoporosis por lo que es un factor importante por tomar en cuenta. (Loriaux, 2017)

Figura 7. Hallazgos físicos en Síndrome de Cushing



Nota: (Nguyen, 2018)

Como se aprecia en la figura 6 el paciente presenta las características físicas más prominentes en el Síndrome de Cushing, tales como la cara de luna llena, estrías color rojizo y obesidad de distribución central.

Demostración de la existencia de hipercortisolismo

- **Cortisol libre urinario**

El cortisol libre urinario (CLU) también conocido por sus siglas en inglés como UFC, consiste en la determinación del cortisol libre de su proteína ligante. Se han establecido hasta una sensibilidad de 100% y especificidad de 98%, no obstante, hay que considerar que hasta un 15% de los Síndromes de Cushing puede tener al menos una determinación dentro del rango normal, por lo que es aconsejable en los casos con alta sospecha clínica, realizar mínimo 2 mediciones en muestras de orina recolectadas en días diferentes. Es determinante del SC el hallazgo de un cortisol libre en orina (CLU) aumentado dos o más veces por encima del límite superior del rango normal, el cual dependerá de la técnica utilizada en el laboratorio. Se debe medir creatinina en la misma muestra para asegurarse que la recolección de orina fue completa. (Araya, 2013, p.769)

- **Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona**

Se utiliza usualmente para el diagnóstico del SC, para distinguir el síndrome de Cushing corticotrofina-dependiente del mismo Síndrome, pero corticotrofina-independiente. Se realiza midiendo el nivel de corticotrofina plasmática. Para esta prueba comprende a los pacientes con obesidad en quienes la secreción de cortisol no se suprime en respuesta a una dosis oral de 1 mg de dexametasona a la medianoche. En la mitad de estos pacientes, la prueba de supresión con dexametasona será negativa. (Loriaux, 2017)

- **Medición del grosor del pliegue cutáneo.**

“La medición se hace con un calibre y un micrómetro o regla milimétrica (Panel A). Se crea un pliegue cutáneo (Panel B) y se mide con el calibre (Panel C). El grosor del pliegue cutáneo se lee en la regla. En este caso, el grosor es de 3 mm (Panel D). Se considera que la piel es delgada si el grosor es <2 mm. Los pacientes con la piel más delgada son más proclives a tener síndrome de

Cushing, con un cociente de probabilidad positivo de 116. Finalmente, los pacientes que tienen ≥ 3 equimosis >1 cm de diámetro y no están asociadas a traumatismos como la venopunción son más propensos a tener el síndrome de Cushing.” (Loriaux, 2017)

Figura 8. Medición del grosor del pliegue cutáneo



Determinación de la causa del hipercortisolismo

Determinación basal de ACTH

Según Arce, Catalina y Mallo (2006) la determinación basal es el parámetro más confiable para conocer la causa del hipercortisolismo. Clasifica el hipercortisolismo ACTH dependiente (valores de ACTH normales o elevados) y ACTH independiente (valores bajos o indetectables). Cuando se logra medir el ACTH, el problema más importante está en diferenciar

entre el origen hipofisario (adenoma) del ectópico (carcinoide oculto). Las exploraciones utilizadas son:

Test de estimulación con CRH: se utiliza en el diagnóstico diferencial de Síndrome de Cushing ACTH dependiente. En el cual la administración intravenosa a CRH va a producir en los pacientes con Síndrome de Cushing un aumento de ACTH y cortisol, mientras que este incremento no se va producir en los pacientes con secreción ectópica de ACTH (Arce *et al*, 2006).

Pruebas de imagen: la resonancia magnética es una buena elección en la identificación de adenomas hipofisarios. La tomografía axial computarizada (TAC) abdominal representa la opción más barata y útil en la identificación de lesiones suprarrenales, al igual que la resonancia magnética, pero con un costo más elevado (Arce *et al*, 2006).

Figura 9. Paciente con tumor neuroendocrino pulmonar (carcinoide típico).



Nota: (Gutiérrez y Román, 2014)

En la figura 8, se observa el algoritmo de diagnóstico utilizado en el Síndrome de Cushing y todos sus tipos, el cual es un paciente con un tumor neuroendocrino pulmonar (carcinoide típico) con metástasis hepáticas y síndrome de Cushing. Se aprecia hiperplasia suprarrenal bilateral (flechas). Cabe recalcar que el síndrome de Cushing ectópico, los valores

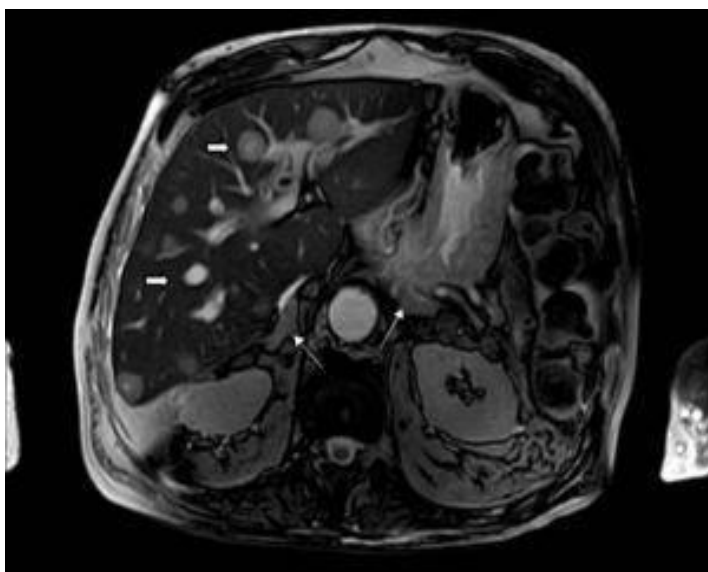
de cortisol libre en orina y las concentraciones de ACTH son mucho mayores con respecto, del Síndrome de Cushing causado por algún adenoma hipofisario. En el caso de origen ectópico, se debe tomar en cuenta que puede aparecer en un 10% de la población normal incidentalomas hipofisarios, por lo que es importante, en muchas ocasiones, hacer pruebas complementarias para realizar un diagnóstico diferencial apropiado y evitar cirugías transesfenoidales innecesarias.

Los estudios convencionales (figura 9) ayudan a localizar estos tumores, pero en caso de salir negativos que suele ocurrir hasta en un 20% de los casos se pueden llegar a utilizar imágenes de medicina nuclear, con el fin de lograr un diagnóstico en algunos casos no identificados por los medios que se usan normalmente. No obstante, si se realizan estudios de análogos de la somatostatina radiomarcados se debe tomar en cuenta que no todos los tumores tienen los receptores a los cuales los análogos de la somatostatina son más afines, tales como receptores 2 y 5, por lo que pueden existir falsos positivos en casos de ciertas patología no neoplásicas como neumonía o enfermedades granulomatosas; demostrando que pueden tener una sensibilidad de un 50 a 60%, ya que de igual manera en los casos que la tomografía y la resonancia fueron negativas, también ocurrió con el estudio de medicina nuclear (Gutiérrez y Román, 2014).

Recientemente, se ha venido utilizando la tomografía con emisión de positrones (PET/CT), donde el marcador galio (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 Ga-DOTATATE con PET/CT con 18 fluorodeoxiglucosa (FDG) podría mejorar la sensibilidad diagnóstica a un 92%. También, se ha usado el marcador F-DOPA con buenos

resultados. En estos estudios, también se pueden presentar falsos positivos, como en el caso de procesos inflamatorios (colecistitis, enfermedades granulomatosas, cicatrices previas) y falsos negativos (lesiones menores de 1cm, insulinomas benignos, TNE malignos). En una revisión sistemática de la literatura se comparó la eficacia de diferentes estudios de imágenes en la localización de TNE causantes del SCE: tomografía 66,2%; RM 51,5%; Indio-octreotido 48,9%; FDG-PET 51,7%; F-DOPA-PET 57,1%; MIBG 30,8%, y Ga con análogo de somatostatina-PET 81,8%. Los estudios con galio tuvieron una sensibilidad del 100% para la localización del TNE en SCE con tumores ocultos (figura 9).

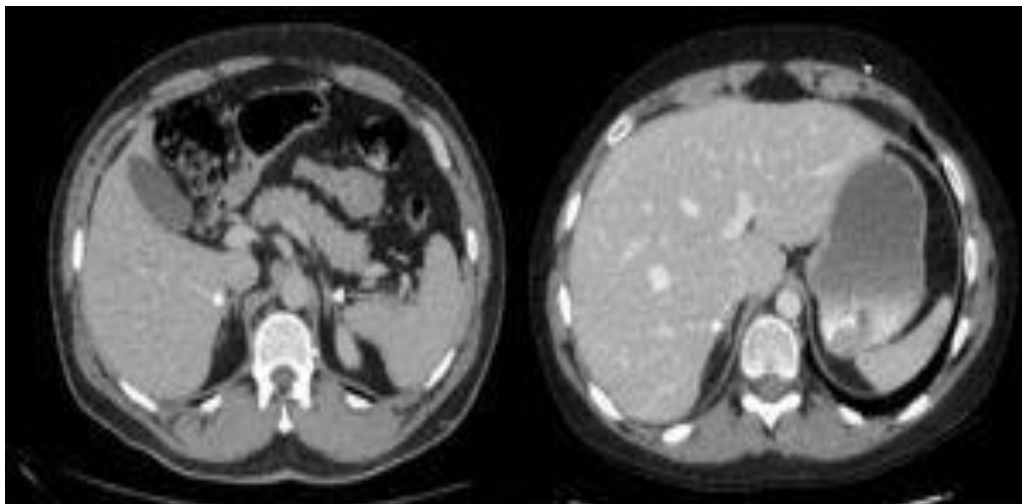
Figura 10. Imagen de Síndrome de Cushing ectópico



Nota: (Gutiérrez y Román, 2014)

Como se muestra en la figura 9 es una resonancia abdominal con Síndrome de Cushing ectópico por carcinoma neuroendocrino pancreático con metástasis hepáticas (flecha gruesa) y síndrome de Cushing con hiperplasia suprarrenal bilateral (flecha delgada).

Figura 11. Adrenales normales



Nota: (Gutiérrez y Román, 2014)

En la figura 10, se puede realizar una comparación con las figuras 5 y 6 debido a que es una tomografía realizada a un paciente de 18 años donde se aprecian las glándulas suprarrenales de tamaño normal.

Diagnóstico diferencial

El autor Thuy (2018) indica que en pacientes que abusan de manera crónica del alcohol, se encuentra a nivel clínico y bioquímico que indican un posible Síndrome de Cushing. La interrupción del alcohol causa la desaparición de estas anomalías; este síndrome se conoce como síndrome de pseudo-Cushing inducido por el alcohol.

De igual manera, los pacientes con depresión a menudo tienen perturbación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), con hipersecreción de cortisol anormal. Estos pacientes rara vez desarrollan el síndrome de Cushing clínico. Debido a que el exceso de glucocorticoides puede llevar a la depresión, y distinguir entre depresión y síndrome de Cushing leve es a menudo un desafío diagnóstico. También, la obesidad en especial la obesidad central se debe hacer el diagnóstico diferencial y se conoce como una causa del estado de pseudo-Cushing. (Thuy, Iatrogenic Cushing Syndrome Differential Diagnoses, 2018)

Tabla 4. Pruebas, según causa etiológica y su diagnóstico diferencial

Prueba	Indicación	Valor normal	Ventajas	Limitaciones
Supresión con dosis altas de dexametasona (2 mg/6 h 2 días) (8 mg a las 23.00 en dosis única)	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Cortisol a las 8.00 < 50% de valor basal indica origen hipofisario	Metodología establecida. Método no invasor	Inconvenientes de pruebas de dexametasona. Sensibilidad y especificidad subóptimas. El 20-30% de los casos muestran respuestas contrarias a las esperadas
Prueba de CRH (ovino o humano 100 µg i.v.)	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Aumento de ACTH > 50% y/o aumento de cortisol > 30% sobre el valor basal indican origen hipofisario. Mayor rendimiento con la valoración de cortisol	Metodología establecida. Método no invasor. Bien tolerada. Precisión aceptable	Cara. Disponibilidad limitada de CRH. El 10-15% de falsos positivos y negativos
Prueba de desmopresina (10 µg i.v.)	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Máximo de ACTH > 6 pmol/l o elevación de ACTH > 50% y/o de cortisol > 20% indican origen hipofisario	Metodología establecida. Método no invasor. Bien tolerada	Escasa especificidad. Hasta el 40% de las respuestas en origen ectópico. Rendimiento inferior a prueba de CRH. Favorece agregabilidad plaquetaria
Prueba de CRH + desmopresina (ovino o humano 100 µg + 10 µg i.v.)	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Respuesta de cortisol > 38% respecto al basal indica origen hipofisario. Criterios no uniformes	Método no invasivo. Bien tolerada	Escasa experiencia. Rendimiento variable según las series
Cateterismo de senos petrosos inferiores con toma de muestras para ACTH	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Gradiente petroso-periférico basal > 2 o tras CRH > 3 indica origen hipofisario. Gradiente interpetroso > 1,6 indica lateralización. Rendimiento superior a cateterismo yugular	Sensibilidad y especificidad máxima para diagnóstico de origen (95-100%)	Requisitos propios de la prueba. Rendimiento inferior para lateralización (60-90%). Necesidad de selección estricta de casos. Requiere personal experimentado
Resonancia magnética hipofisaria	Valoración de adenoma secretor de ACTH	Ausencia de imagen patológica basalmente y tras gadolinio	Revela adenoma en el 60% de los casos de enfermedad de Cushing	Correlación con hallazgos quirúrgicos del 75-98% según series. El 10% de los individuos normales tienen anomalías
TC de cuerpo entero	Búsqueda de tumor ectópico secretor de ACTH/CRH	Ausencia de imagen anómala	Las técnicas de imagen convencionales no localizan el origen ectópico en el 30-50% de los casos	Los carcinoides bronquiales son especialmente difíciles de detectar
Gammagrafía con análogos de somatostatina	Búsqueda de tumor ectópico secretor de ACTH/CRH	Ausencia de captación patológica	Método no invasor. Puede detectar lesiones no visibles y/o asignar valor patológico a imágenes indicativas obtenidas con técnicas convencionales	Lesiones inflamatorias, adenopatías, procesos infecciosos producen falsos positivos. Hay tumores productores de ACTH no captantes
Gammagrafía adrenal	Evaluación de actividad de masa detectada por técnica de imagen	Masa captante es compatible con formación hiperfuncionante. Masa no captante es compatible con formación no funcionante	Discriminar hiperfunción cuando hay masas bilaterales e hipercortisolismo habitualmente ACTH-independiente	Cara. Procedimiento largo. Radiactividad

Nota: (Santos, Santos, Gaztambide y Salvador, 2009, pp.80-81)

En la tabla 4, se muestran las causas etiológicas del síndrome de Cushing y su diagnóstico diferencial que representa un proceso complicado para la resolución por medio de diversas pruebas, tanto funcionales como de imagen, cuyo beneficio todavía no es el mejor.

La gran sensibilidad y la variabilidad de la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal al estrés y la variedad del comportamiento de corticotropinomas y tumores productores de ACTH ectópica son, causales de que el abordaje diagnóstico del Síndrome de Cushing continúe representando un reto aún no resuelto. Aumentar el rigor metodológico en el diagnóstico, junto con el desarrollo de nuevas técnicas analíticas y de imagen, permitirá avanzar de forma significativa en la valoración de esta enfermedad endocrina de gran impacto en la calidad y la expectativa de los pacientes. (Santos *et al*, 2009, p.82)

Situaciones especiales

Se ha establecido la opción de hacer diferentes pruebas con el fin de disminuir errores en el diagnóstico. En el embarazo, el diagnóstico que debe ser utilizado es Cortisol Libre Urinario (CLU) y no sobre pruebas de dexametasona que pueden dar falsos resultados, debido a que la supresión de este corticoide se encuentra alterado en el estado de embarazo y la concentración estrogénica la cuales se encuentra aumentada afecta la medición de cortisol plasmático. Y en el caso de pacientes epilépticos el tratamiento con la metabolización de dexametasona se acelera por los anticonvulsivos, por lo que es mejor realizar las pruebas de cortisol nocturno y Cortisol Libre Urinario (CLU) como pruebas de cribado y confirmación.

Para la insuficiencia renal avanzada los valores de Cortisol Libre Urinario (CLU) se alteran, por lo que el diagnóstico no se debe basar únicamente en esta prueba. (Santos *et al*, 2009, p.76)

Tratamientos

Existen diferentes tratamiento, según la causa por la que se dé la enfermedad y los síntomas que pueda presentar el paciente ya que, según sea la gravedad de la enfermedad o lo desarrollada que se encuentre se va a llevar a cabo el procedimiento más adecuado.

Los autores Momblán, Santos, Resmini, Gómez y Webb (2013) mencionan que existen tres tipos principales de tratamiento en el síndrome de Cushing:

- 1) Tratamiento quirúrgico. Es un tratamiento que suele ser curativo cuando se logra extirpar el tumor causante de enfermedad. En lo pacientes que la causa es un adenoma en la hipófisis se opera casi siempre, se hace a través de la nariz. Si el tumor es en la suprarrenal, se puede extirpar mediante laparoscopia, si es pequeño, o con cirugía abierta por la zona lumbar o en algunas ocasiones por vía abdominal si la lesión es grande.
- 2) Radioterapia. Si la cirugía no alcanza a normalizar totalmente la secreción de cortisol puede aplicarse radioterapia en la hipófisis para que conforme pasa el tiempo la producción excesiva de la hormona ACTH se vaya normalizando. En la actualidad se utilizan técnicas muy precisas que minimizan la irradiación de tejidos cercanos a la hipófisis como la radiocirugía estereotáxica fraccionada.
- 3) Tratamiento con medicación. La utilización de medicamentos no es un tratamiento curativo; sin embargo, es capaz de normalizar los niveles de cortisol, lo cual mejora los síntomas y el estado general del paciente.
- 4) En ciertos casos se utilizan la medicación mientras se realiza otro tipo de tratamiento como cirugía o radiación. Ejemplos de los medicamentos utilizados son: Metopirona, Ketoconazol, Cabergolina y Pasireotida. (Momblán *et al*, 2013)

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de elección para los pacientes es la cirugía transfenoidal (TSS), ya sea sublabial o, preferentemente, endoscópica, transnasal. La ruta endonasal llevada a cabo por expertos, tiene menor morbilidad, eliminando la incisión gingival dolorosa y parestesias dentales asociadas. Las tasas de éxito disminuyen apreciablemente en tumores localmente invasivos y haciendo el tratamiento en centros menos experimentados. La cirugía transfenoidal es segura y efectiva en manos experimentadas. Mortalidad perioperatoria va del 0% al 2%. (Porterfield *et al*, 2008)

En el caso de la cirugía TSS falle, se considera una segunda operación, pero rara vez es curativa. La hipofisectomía total es una opción, pero la preocupación por la función reproductiva futura en las mujeres jóvenes hace que sea la opción menos deseable. En el caso de Síndrome de Cushing severo, se puede realizar la suprarrenalectomía bilateral (laparoscópica) ayudando a salvar vidas en aquellos pacientes hospitalizados con graves trastornos metabólicos; sin embargo, hay dos preocupaciones principales después de Suprarrenalectomía total bilateral para la enfermedad de Cushing las cuales son: las crisis de Addison y síndrome de Nelson-Salassa. (Porterfield *et al*, 2008).

Cirugía suprarrenal

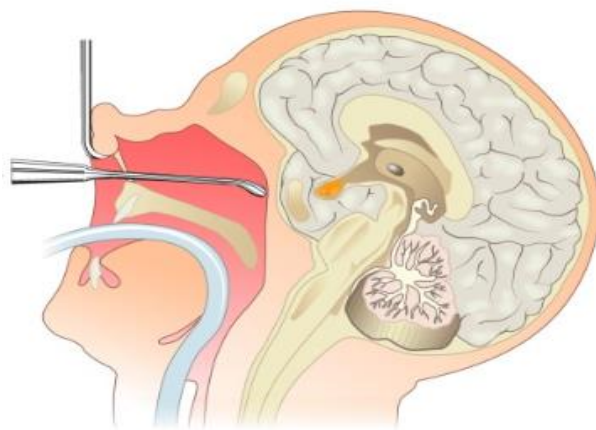
La cirugía suprarrenal representa un enfoque secundario alternativo para los pacientes con Síndrome de Cushing endógeno tratados exitosamente con cirugía hipofisaria, especialmente para aquellos resistentes a una serie de tratamientos previos, o aquellos que requieren una reversión inmediata del hipercortisolismo debido a la presencia de enfermedad prolongada y grave. La cirugía suprarrenal, generalmente, se considera como una suprarrenalectomía bilateral, la cual consiste en la extirpación de ambas glándulas suprarrenales, para inducir una supresión inmediata de la producción de cortisol y una mejora rápida del cuadro clínico. Sin embargo, también se realizó una suprarrenalectomía unilateral,

cuyo objetivo es extirpar solo una glándula suprarrenal para preservar una producción endógena de cortisol, y se ha considerado una alternativa a la suprarrenalectomía bilateral en un grupo selecto de pacientes con Síndrome de Cushing. (Pivonello *et al*, 2016)

Cirugía hipofisaria

El tratamiento de primera línea de Síndrome de Cushing está representado, principalmente, por la extirpación quirúrgica del tumor hipofisario. Los avances progresivos en las técnicas neuroquirúrgicas y la experiencia acumulada por los cirujanos pituitarios han resultado en resultados cada vez mejores después de la cirugía pituitaria para los pacientes. Con todo, debido a que todavía no existe un acuerdo sobre la definición de remisión o curación, las tasas de remisión o curación después de la cirugía hipofisaria varían, según los criterios utilizados para cada estudio. (Biller *et al*, 2008)

Figura 12. Cirugía Hipofisaria en Síndrome de Cushing



Nota: (Pivonello *et al*, 2016)

En la figura 11, se muestra la zona donde se realiza la cirugía hipofisaria en pacientes con Síndrome de Cushing.

Seguridad de la cirugía hipofisaria.

La cirugía hipofisaria TSS, es un procedimiento seguro en manos de neurocirujanos experimentados. El análisis de seguridad generalmente, incluye la evaluación de la mortalidad perioperatoria y las complicaciones secundarias al tratamiento quirúrgico. Las complicaciones del TSS incluyen cualquier evento que ocurra durante o en el mes posterior a la cirugía que requiera una intervención (Pivonello *et al*, 2016).

A. Mortalidad.

La tasa de mortalidad perioperatoria, considerando los 61 estudios en cirugía hipofisaria en los que se evaluó claramente el análisis de seguridad, varió entre 0 y 7.1%; sin embargo, en general no es posible diferenciar la tasa de mortalidad entre pacientes con microadenomas y macroadenomas. Las muertes después de la cirugía hipofisaria se presentan, principalmente, como resultado de infarto de miocardio, infección por neumonía o meningitis, destacando la importancia de la evaluación y el tratamiento pre, peri y postoperatorio de los factores de riesgo cardiovascular, así como la función inmunológica (Pivonello *et al*, 2016).

B. Complicaciones.

Las complicaciones posquirúrgicas, teniendo en cuenta los 61 estudios sobre cirugía hipofisaria en los que se evaluó claramente el análisis de seguridad, se informaron en el 90,6% de la serie de estudios. La tasa de complicaciones después de la cirugía para la SC es mayor que la de los tumores hipofisarios en general, como podría esperarse por el aumento del riesgo cardiovascular, el deterioro de la cicatrización de las heridas y la supresión inmunológica asociada con el hipercortisolismo. Las complicaciones asociadas con la cirugía hipofisaria comprenden principalmente el deterioro de la homeostasis del líquido y el hipopituitarismo, especialmente el hipoadrenalismo o la insuficiencia suprarrenal, junto con diferentes complicaciones quirúrgicas o médicas (Pivonello *et al*, 2016).

Tasas de curación por cirugía en el Síndrome de Cushing

Debido a que el síndrome de Cushing se da por causas múltiples, existen diferentes procedimientos que se pueden realizar para poder mejorar la calidad de vida del paciente o poder curar la enfermedad en algunos casos. Según Gutiérrez y Román (2014), en los pacientes que se realizó algún procedimiento quirúrgico se asocia con tasa de curación muy variables de 12 a 17%, esto debido a que son múltiples tipos de tumores los causantes y que, en algunos casos, se impide la resección quirúrgica.

Con respecto de las cifras de curación tumoral se encuentran entre 29 a 35%, aunque algunas tipos de tumores como los neuroendocrinos bronquiales pueden tener mejores resultados hasta de un 83%. La mortalidad es muy variable por los diferentes tumores identificados pero se considera que va de 21 a 63%. En estos pacientes depende del tipo de tumor y de la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico del Síndrome de Cushing (Gutiérrez y Román, 2014).

En muchos casos, la enfermedad tumoral está muy avanzada y no se puede realizar la cirugía por lo que se recurre a otras terapias alternativas. Sin embargo, se ha reportado en los pacientes que sí recibieron la cirugía una mejoría significativa, en manifestaciones del Cushing como hipertensión, diabetes, debilidad muscular, variaciones menstruales, obesidad y la calidad de vida, aunque pueden permanecer la fatiga y algunos trastornos psiquiátricos (Obwald *et al*, 2014).

Las tasas de mortalidad al realizar la adrenalectomía bilateral a 30 días son mayores en los casos de Síndrome de Cushing ectópico (4%) en comparación con la enfermedad de Cushing (1%), siendo las infecciones y sepsis las causas principales. Probablemente, se puede deber a una mayor gravedad del hipercortisolismo, la inmunosupresión y una enfermedad tumoral. A en un plazo de 35 meses, el promedio de la mortalidad fue del 39% y del 44% a los 10 años, debido a la progresión de la enfermedad (Gutiérrez y Román, 2014).

El establecimiento de la cura representa un punto crucial, pero desafiante por varias razones. Primeramente, no hay un acuerdo definido sobre los criterios que deben usarse para establecer o predecir la cura, y esta variedad de criterios dificulta la comparación directa de los resultados del tratamiento entre los diferentes estudios. Además, existe evidencia de que una cura aparente después de la cirugía hipofisaria puede ser seguida por una recurrencia, incluso después de muchos años, lo que induce la necesidad de distinguir una cura de enfermedad temporal. En estudios que evaluaron la tasa de remisión o curación después de la cirugía hipofisaria, por medio de los siguientes métodos: 1) pruebas no provocativas (la medición del cortisol sérico matinal, los niveles plasmáticos de ACTH o los niveles diarios de cortisol urinario dentro del período posquirúrgico); y 2) pruebas provocativas (la prueba de estimulación con CRH y la prueba de estimulación con desmopresina) (Pivonello *et al*, 2016).

Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento alternativo en caso de recurrencia o Enfermedad de Cushing persistente. Puede ser radiación fraccionada convencional, pero más a menudo, radiocirugía estereotáctica con protones o fotones. Las ventajas de la radioterapia incluyen: eficacia para el control del hipercortisolismo y su naturaleza no invasiva. Una desventaja importante, es el retraso significativo entre la administración de radiación y la posterior disminución de niveles de cortisol. Este retraso a menudo requiere el uso de medicamentos. Otro lado menos común son los efectos que incluyen atrofia del nervio óptico con discapacidad visual, desarrollo de tumores secundarios, o la disfunción cognitiva (Porterfield *et al*, 2008).

Tipo de radioterapia hipofisaria.

Los autores Pivonello, Leo, Cozzolino y Colao, (2016) mencionan que se han desarrollado diferentes modalidades para irradiar tumores hipofisarios, que incluyen:

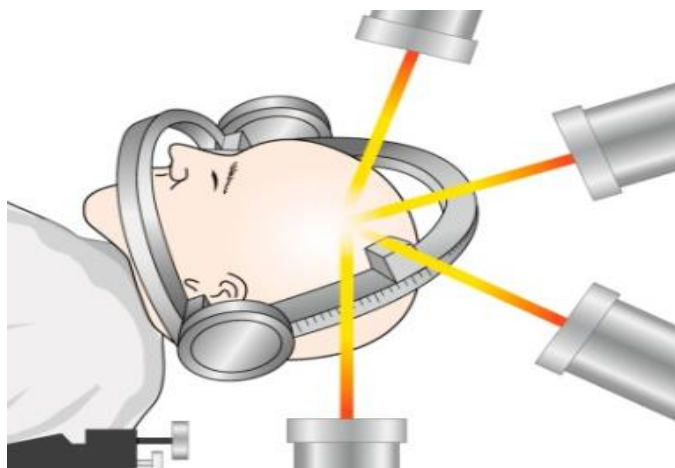
1) radioterapia convencional (TRC), una técnica que administra radiación ionizante al tumor en pequeñas dosis diarias durante un período de 25 a 30 días.

2) radioterapia estereotáctica (SRT), una técnica que administra radiación ionizante al tumor mediante métodos estereotáticos, que proporciona la identificación precisa de la posición del tumor. La SRT permite el suministro de una alta dosis de radiación al tumor al tiempo que preserva los tejidos y órganos circundantes. La SRT se puede administrar como: 1) un tratamiento único (radiocirugía estereotáctica [SRS]); o 2) un tratamiento fraccionado (radioterapia estereotáctica conforme [SCRT]). (Pivonello *et al*, 2016)

Eficacia de la radioterapia hipofisaria.

La eficacia y el resultado de la radioterapia se basan en dos factores: 1) el control de la secreción de hormonas; y 2) el control del crecimiento tumoral. Los estudios en su mayoría han evaluado el efecto de la radioterapia en la normalización o reducción de los niveles hormonales, incluido el cortisol urinario, los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol sérico, mientras otros estudios también evaluaron el efecto sobre el tamaño del tumor. Los resultados de la radioterapia se pueden distinguir en función del tipo de radioterapia. (Pivonello *et al*, 2016).

Figura 13. Radiocirugía estereotáctica en pacientes con Síndrome de Cushing



Nota: (Pivonello *et al*, 2016)

En la figura 12, se observa cómo se realiza el procedimiento de Radiocirugía estereotáctica en pacientes con Síndrome de Cushing.

Terapia farmacológica

En cuanto a la terapia farmacológica existen varios medicamentos que son utilizados para el Síndrome de Cushing; sin embargo, entre los que más destacan para el tratamiento de la enfermedad son los que se van a presentar a continuación.

Aminoglutetimida y trilostano

La aminoglutetimida es fenilpiperidina con la capacidad de bloquear la cadena lateral de colesterol y las enzimas esteroideogénicas 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxilasa. Se introdujo por primera vez como anticonvulsivante y, posteriormente, se empleó en el tratamiento del Síndrome de Cushing durante un período limitado. Antes de su uso, la aminoglutetimida se administró por vía oral. En los estudios que evaluaron la eficacia de la aminoglutetimida en pacientes con SC, la dosis del fármaco osciló entre 0,75 y 2 g al día. En estos estudios, la tasa de remisión varió de 42 a 100%. Se evaluó la eficacia y seguridad de la aminoglutetimida en 66 pacientes con SC, de los cuales 33 tenían Enfermedad de Cushing, mostrando una remisión hormonal completa en 14 de 33 (42.4%) pacientes. (Feelders, Hofland y Herder, 2010)

Los efectos adversos se informaron en 57.6% de los pacientes, principalmente efectos adversos en el sistema nervioso central, que incluyen letargo, sedación, mareos, visión borrosa y depresión. La incidencia de efectos adversos, en particular los relacionados con el sistema nervioso central, fue generalmente leve a una dosis de 1 g al día. La aminoglutetimida ya no se usa en el tratamiento del Síndrome de Cushing debido al perfil desfavorable de eventos adversos. (Feelders, Hofland y Herder, 2010)

El trilostano es un agente derivado de androsteno-carbonitrilo. Un estudio preliminar sugirió que el trilostano podría ser eficaz en el tratamiento del Síndrome de Cushing. En los

estudios que evaluaron la eficacia del trilostano en pacientes con EC, la dosis del fármaco fue de 120 a 1440 mg al d, con un seguimiento de 0,2 a 7,2 meses. Se informaron efectos adversos, como diarrea, astenia, molestias abdominales, parestesias y aumento de la salivación, similares a diferentes inhibidores de la esteroidogénesis. No se describió un fenómeno de escape, pero se consideró posible debido a un aumento en los niveles de ACTH. Ya no se usa en el tratamiento de debido a su eficacia limitada en el control del hipercortisolismo en comparación con los diferentes inhibidores de la esteroidogénesis. (Pivonello *et al*, 2016)

Metirapona

Según el autor Trainer (2013) “la metirapona es un potente inhibidor de acción corta de la síntesis de cortisol con un rápido inicio de acción que actúa, principalmente, en el paso final de la síntesis de cortisol, a saber, la conversión de 11-desoxicortisol en cortisol.”

La mayoría suele tolerar este medicamento sin dificultad. En ciertos casos se pueden presentar náuseas, anorexia y dolor abdominal, pero es un signo de tratamiento excesivo. La terapia puede resultar con niveles elevados de 11-desoxicortisol circulantes, que pueden reaccionar en los inmunoensayos de cortisol en suero y en orina y hacer que no se aprecie un tratamiento excesivo. La principal limitación que posee la metirapona es hirsutismo y acné en las mujeres debido al efecto androgénico característico de los precursores de cortisol. (Trainer, 2013)

El análisis de los estudios sobre la eficacia de la metirapona muestra un aumento frecuente en los niveles de ACTH, lo que sugiere que la secreción de ACTH puede anular el bloqueo de la esteroidogénesis, e impulsar la sobreproducción de precursores de andrógenos y mineralcorticoides. Pero, al considerar solo los cinco estudios más grandes, se ha descrito un escape de la respuesta hasta en un 13% del total de pacientes. Estos porcentajes aumentaron 0 a 18,7% al considerar la población de pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento. (Feelders *et al*, 2010)

Por otro lado, el hiperandrogenismo, consecuencia del aumento de ACTH, representa la razón por la que la metirapona se considera una terapia médica de segunda línea en mujeres. La sobreproducción de precursores de mineralcorticoides es responsable de los efectos adversos de mineralcorticoides analizados con metirapona, tales como; hipertensión, hipopotasemia y edema que podrían limitar el tratamiento a largo plazo (Feelders *et al*, 2010).

Etomidato

Se desarrolló como un hipnótico intravenoso no barbitúrico, usado como inductor anestésico y para la sedación en pacientes con ventilación mecánica. Su acción es a través de la inhibición de la 11 β -hidroxilasa y en dosis altas, bloquea la desmolasa y logra una disminución importante de los niveles de cortisol plasmático a las 5 horas de administrado, con una efectividad del 100 % en su uso a corto plazo. También es una opción útil en pacientes que no pueden cumplir tratamiento por vía oral, y en situaciones en las que se necesita el rápido control del hipercortisolismo endógeno. (Robles, Leal y Díaz, 2014)

Su relevancia terapéutica es por su acción bloqueante sobre la aldosterona y la anti-tumorigénesis en tumores adrenocorticales metastásicos. La dosis inicial suele ser un bolo de 0,03 mg/Kg/h, seguido por una infusión calculada a 0,1 mg/Kg/h, y la dosis máxima 0,3 mg/Kg/h. el problema radica en la necesidad de la vía intravenosa para su administración y la sedación excesiva que provoca. (Robles *et al*, 2014)

El etomidato podría considerarse un fármaco eficaz que puede controlar rápidamente el hipercortisolismo; por lo tanto, está indicado como medicamento de emergencia para el control del hipercortisolismo grave. Asimismo, está indicado en pacientes críticamente enfermos, aunque la monitorización de los niveles de cortisol y el equilibrio electrolítico para descubrir la insuficiencia suprarrenal son muy recomendables durante el tratamiento.

Mifepristona

La mifepristona es un antagonista no selectivo con alta afinidad del receptor de glucocorticoides tipo II, con una afinidad por el receptor de glucocorticoides más de tres veces mayor que la de dexametasona y 10 veces mayor que la de cortisol. El efecto de bloqueo de la mifepristona sobre la acción del cortisol actúa, tanto a nivel periférico como a nivel central, afectando, también, su retroalimentación negativa para inhibir la secreción de CRH y ACTH. La mifepristona se consideró inicialmente como píldora abortiva debido a su actividad antiprogestina; su afinidad por el receptor de progesterona es más del doble que la de la progesterona. La mifepristona también tiene una actividad antiandrogénica débil. (Castinetti *et al*, 2012)

Bromocriptina

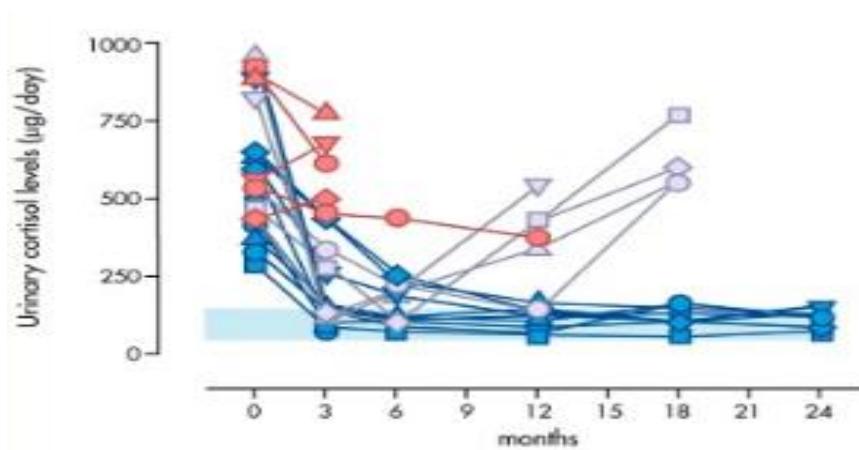
La bromocriptina fue uno de los primeros agonistas de la dopamina utilizados para el tratamiento de los tumores hipofisarios, y fue el más utilizado hasta que fue reemplazado por la cabergolina. La bromocriptina se administra por vía oral una o varias veces al día, y en pacientes con Síndrome de Cushing se ha administrado en dosis altas que varían de 3,75 a 30 mg al d. Se descubrió que la bromocriptina suprime la secreción de ACTH de células tumorales hipofisarias humanas cultivadas, y que estimula la apoptosis celular del tumor corticotrofo. Se ha sugerido que la modulación dopaminérgica de la secreción de ACTH ocurre a través de la regulación de la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica además de una inhibición directa de la secreción de ACTH por las células corticotropas. (Pivonello *et al*, 2016)

Cabergolina

La cabergolina es un agonista de la dopamina, actualmente, más utilizado en el tratamiento de tumores hipofisarios. Se ha demostrado que es más potente que la bromocriptina

en el tratamiento de los tumores hipofisarios secretores de prolactina (PRL), así como en los tumores hipofisarios no funcionales, y también, se ha investigado en síndrome de Cushing. La cabergolina se administra por vía oral de una vez a la semana dos veces al día, en dosis de 0,5 a 7 mg a la semana. Varios informes demostraron que la cabergolina inducía la normalización de la ACTH, la secreción de cortisol y la reducción significativa del tumor en pacientes con progresión tumoral corticotropa después de una suprarrenalectomía y en pacientes con macroadenomas secretores de ACTH silenciosos o funcionales y microadenomas, ya sea administrados solos o en combinación con Ketoconazol, así como en macroadenomas secretores de ACTH aberrantes y macroadenomas mixtos de ACTH (Pivonello *et al*, 2016).

Figura 14. Niveles de cortisol urinario en 24 meses



Nota: (Pivonello *et al*, 2016)

En la figura 13, se muestran los niveles de cortisol urinario al utilizar cabergolina; los cuadrados representan los niveles al inicio del tratamiento, y los triángulos al final en pacientes con Síndrome de Cushing en 24 meses.

Mitotano

El mitotano es un agente citotóxico utilizado en el tratamiento del carcinoma adrenocortical, pero se utilizan para la terapia del aumento del colesterol en las causas

benignas. Trainer (2013) menciona que “reduce la producción de cortisol al bloquear la escisión de la cadena lateral de colesterol y 11 β -hidroxilasa”. El inicio de la acción es lento y de acción sostenida que se puede mantener después de interrumpido el tratamiento. Para inhibir la secreción de cortisol, el mitotano se inicia a una dosis de 0.5-1 g al día.

Algunos de los efectos adversos que pueden presentar son náuseas, anorexia y diarrea, son comunes con dosis de 2 g / día. Insuficiencia suprarrenal, efectos secundarios a nivel neurológico, mareos, confusión, y el problema de la expresión del lenguaje a menudo se ve en dosis más altas. Las enzimas hepáticas anormales, la hipercolesterolemia, la erupción cutánea, la hiporuricemia, la ginecomastia en los hombres y el tiempo prolongado de sangrado también se reconocen. El mitotano puede provocar el aborto espontáneo y es teratógeno, por lo que debe ser de especial cuidado en el caso de alguna mujer con posibilidades de estar embarazada. El Ketoconazol y la metirapona son agentes más efectivos y mejor tolerados y, por lo tanto, el uso de mitotano debe limitarse a pacientes resistentes. (Trainer, 2013)

LCI699

Es un nuevo potente inhibidor de CYP11B2 y CYP11 B1 con una probable alta eficacia. Según resultados en estudios realizados en fase 2, de un total de 12 pacientes con grados ligeros y severos de hipercortisolismo, en 10 semanas, 11 normalizaron los niveles de cortisol libre urinario, y todos manifestaron una reducción superior al 50 % de los niveles de CLU. Los efectos adversos más comunes fueron la fatiga, las náuseas, la hipokaliemia y la cefalea. (Robles *et al*, 2014)

A pesar de existir varios tratamientos para el Síndrome de Cushing los que más se utilizan son el Ketoconazol y la Pasireotida, los cuales se estarán desarrollando con el fin de conocer su uso.

Ketoconazol

Mecanismo de acción

Es conocido por su efecto antifúngico. Los autores Socorro, Tristán, Torres y García (2014) revelan que

El mecanismo de acción del Ketoconazol está íntimamente relacionado a la actividad de las enzimas esteroideogénicas, acopladas al citocromo P450 (CYP). Este fármaco inhibe principalmente la actividad de las enzimas 17, 20-liasa, 11 β -hidroxilasa y la 17 α -hidroxilasa, así como la escisión de la cadena lateral del colesterol, lo que conlleva a una disminución obvia de los niveles de cortisol. Se ha demostrado además, su efecto inhibitorio sobre la síntesis de ACTH, aunque este puede ser revertido parcialmente por el incremento compensador de la ACTH hipofisaria.

Fenómeno de escape

En el caso del Ketoconazol se ha demostrado que a pesar de tener un efecto inhibitorio sobre la síntesis de ACTH, éste puede ser revertido parcialmente por el incremento compensador de la ACTH hipofisaria, lo que se conoce como fenómeno de escape. Por lo que se debe tener un mayor cuidado en la monitorización de la secreción de cortisol para evitar la insuficiencia suprarrenal o el fenómeno de escape. (Robles *et al*, 2014)

Indicaciones

El Ketoconazol es un agente antifúngico que reduce la producción de esteroides suprarrenales y gonadales mediante la inhibición de ciertas enzimas esteroideogénicas como 11 β -hidroxilasa, 17 α -hidroxilasa y 18-hidroxilasa. También, inhibe la escisión de la cadena lateral de colesterol, y se ha utilizado en gran manera en el tratamiento paliativo o como

alternativa en los casos que cirugía no funcione en los diferentes tipos de Síndrome de Cushing endógeno. (Comte *et al*, 2014)

Tabla 5. Medicamentos que inhiben la esteroidogénesis

Medicamento	Enzima(s) que inhibe
Ketoconazol	17-20 liasa, 17 α hidroxilasa, 11- β hidroxilasa y 18 hidroxilasa
Metirapona	11- β hidroxilasa
Mitotano	Múltiples sitios de inhibición
Etomidato	11- β hidroxilasa
Aminoglutetimida	múltiples sitios de inhibición
LCI699	11- β hidroxilasa

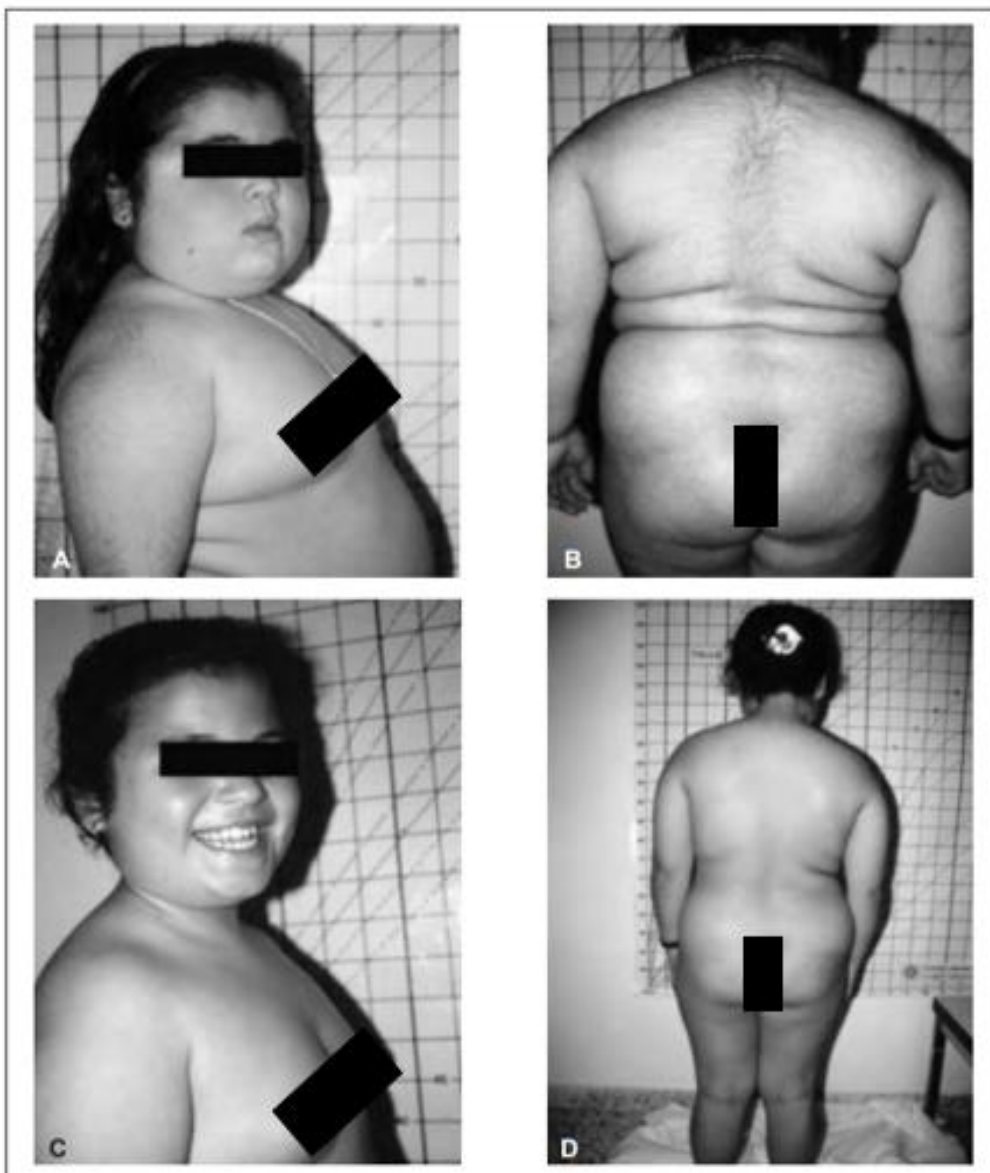
Nota: (Espinosa *et al*, 2013)

En la tabla 5, se puede observar las enzimas que son inhibidas por los medicamentos, y que, por tanto, actúan inhibiendo la esteroidogénesis.

Dosis

Los cambios hormonales inducidos por el Ketoconazol son dependientes de la dosis, y completamente reversibles, ya que la inhibición se recupera 8-16 h después de la última dosis oral. Para la adecuada absorción es necesario el ácido gástrico, por lo tanto, su ingestión con alimentos o la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones, disminuirá su concentración. Se recomienda una dosis inicial de 200 mg 2 veces al día, y no sobrepasarse de 400 mg 3 veces al día preferiblemente. Los efectos adversos dependen generalmente de la dosis, por ejemplo; trastornos gastrointestinales, ginecomastia, edema, rash, hepatotoxicidad e insuficiencia suprarrenal. (Robles *et al*, 2014)

Figura 15. Tratamiento con Ketoconazol antes y después



Nota: (Laureano *et al*, 2000, p.383)

En la figura 14, se muestra a una niña de 7 años antes (A y B) del tratamiento del Síndrome de Cushing endógeno y tras 2 años de tratamiento con Ketoconazol (C y D), se observa la gran mejoría de la paciente en relación con su peso la disminución de la obesidad, plétora facial e hirsutismo, recibiendo dosis de Ketoconazol de 400 a 800 mg/día.

Cuidados en el manejo de Ketoconazol

El tratamiento con Ketoconazol exige, controlar las enzimas hepáticas por lo menos 2 veces a la semana durante los 2 primeros meses de tratamiento, y posteriormente, una vez al mes. Todo esto con el fin de ajustar la dosis o retirar el medicamento. Si los niveles de transaminasas triplican el valor inicial luego de su uso, deberá suspenderse. (Robles *et al*, 2014)

Otros efectos del Ketoconazol son la erupción cutánea, síntomas gastrointestinales e hipogonadismo en el caso de los hombres. El Ketoconazol es un inhibidor del CYP3A4, afectando la dosificación de otros medicamentos. En 2013, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) especificó una advertencia con respecto de la toxicidad por intoxicación con el uso de Ketoconazol; Ketoconazol nunca había tenido la aprobación de la FDA de Estados Unidos para su uso en el síndrome de Cushing. Hoy en día el Ketoconazol no está disponible en muchos países en la actualidad. (Molitch, 2014, p.3)

Pasireotida

En el caso del medicamento Pasireotida (Signifor[®]) es el primer agente aprobado por la EMA y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la enfermedad de Síndrome de Cushing. Sin embargo, es importante mencionar que la FDA solicita tres estudios después de la comercialización los cuales son: un ensayo clínico para determinar el manejo de la hiperglucemia; un estudio observacional prospectivo de cohorte a largo plazo de los pacientes tratados con Signifor; y un monitoreo de seguridad centrado para los informes en casos de hiperglucemia grave, lesión hepática aguda e insuficiencia suprarrenal (Newman, 2013)

Mecanismo de acción

La Pasireotida, es un análogo de la somatostatina que actúa uniéndose y activando los receptores de somatostatina, comúnmente sobreexpresados en pacientes con enfermedad de

Cushing, lo que resulta en la inhibición de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica y la disminución de la secreción de cortisol. (Tanzi, 2013)

Pasireotida se distingue de otros ligandos del receptor de somatostatina (SRL) por su perfil de unión. Tiene un espectro de unión más amplio, con una unión de alta afinidad a los receptores SSTR2, 3 y 5, y una afinidad moderada por SSTR1 (tabla 3). En comparación con Octreótido el análogo original de la somatostatina, se predice que la afinidad de Pasireotida en los receptores SSTR1, 3 y 5 es 30, 5 y 39 veces mayor respectivamente, pero 3 veces menor en SSTR2. La selectividad ampliada de Pasireotida, apoya su utilidad clínica para los tumores hipofisarios somatotrofos y corticotropos, junto con otros tumores neuroendocrinos que expresan múltiples SSTR. (Samson, 2015)

Tabla 6. Afinidades de unión de los ligandos del receptor de somatostatina para SSTR1-5

SRL	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Octreotide	280	0.38	7.1	>1,000	6.3
Lanreotide	180	0.54	14	230	17
Pasireotide	9.3	1.0	1.5	100	0.16

Nota: (Samson, 2015)

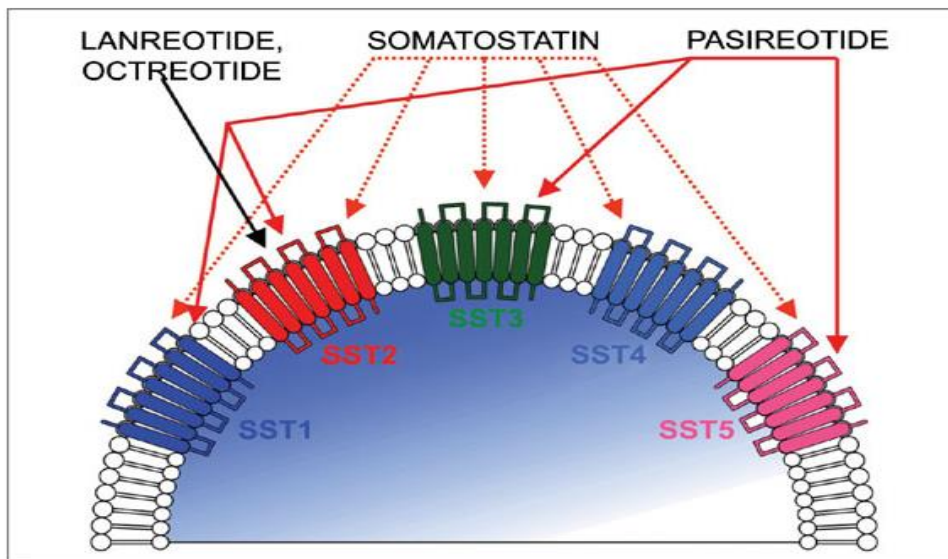
En la tabla 6 se muestra la afinidad de unión de Octreótido, Lanreótido y Pasireotida para los receptores de la somatostatina SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5.

De igual manera, el autor Samson (2015) recalca que “además de controlar los niveles de GH e IGF-1, las SRL también tienen efectos antiproliferativos, tanto directamente a través de la unión al receptor como indirectamente a través de mecanismos como la inhibición de la angiogénesis, la supresión de los factores de crecimiento estimulantes de tumores (incluido el IGF-1) y la mejora de los componentes inmunitarios con efectos antitumorales” (p.9).

En los ensayos clínicos se ha demostrado que reduce el cortisol libre urinario y lo normaliza, en una proporción relevante en pacientes con Síndrome de Cushing. También, se ha

observado que mejora los signos y síntomas y la calidad de vida en algunos pacientes.
(González *et al*, 2012)

Figura 16. Representación de las afinidades de los análogos de la somatostatina



Nota: (Sawicka, Owecki y Ruchala, 2018)

La figura 15, muestra una representación de las afinidades de los análogos de la somatostatina que permite apreciar la diferencia que puede existir entre Pasireotida y los otros dos análogos los cuales son Octreótido y Lanreótido.

Indicaciones

Pasireotida (Signifor® - Novartis), ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con Síndrome de Cushing, en aquellos pacientes los cuales la cirugía de hipófisis no es una opción o no ha sido curativa por lo que deben seguir con un tratamiento farmacológico, también está indicado en pacientes con acromegalia que permanecen sin control después de la terapia quirúrgica o no es posible la resección del tumor. (Tanzi, 2013, p.36)

Dosis

Los autores Ceccato, Scaroni y Boscaro (2015) mencionan que una dosis de 600 a 1,200 µg dos veces al día puede normalizar los niveles de cortisol libre en orina después de 3 meses de tratamiento en hasta el 28% de los pacientes, reduciendo presión arterial y mejorando el peso, perfil de lípidos y calidad de vida.

En un estudio realizado por voluntarios de salud, se encontró que el Pasireotida redujo el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y secreción de insulina, sin afectar la sensibilidad a la insulina. (Molitch, 2014,p.3)

Cuidados en el manejo de Pasireotida

Los pacientes deben ser conscientes del riesgo de hiperglucemia y del control alterado de la glucosa inducido por el tratamiento con Pasireotida. De igual manera, todos los pacientes deben ser informados y monitoreados cuidadosamente. En el caso de alteración de la glucosa en ayunas o de la tolerancia a la glucosa o si reciben tratamiento para la diabetes mellitus deben ser vigilados diariamente cuando comienzan el tratamiento, y si es necesario, su tratamiento antidiabético debe ajustarse o modificarse para controlar los nuevos niveles de glucosa. (Ceccato, Scaroni y Boscaro, 2015, p. 431)

Clasificación de la terapia médica.

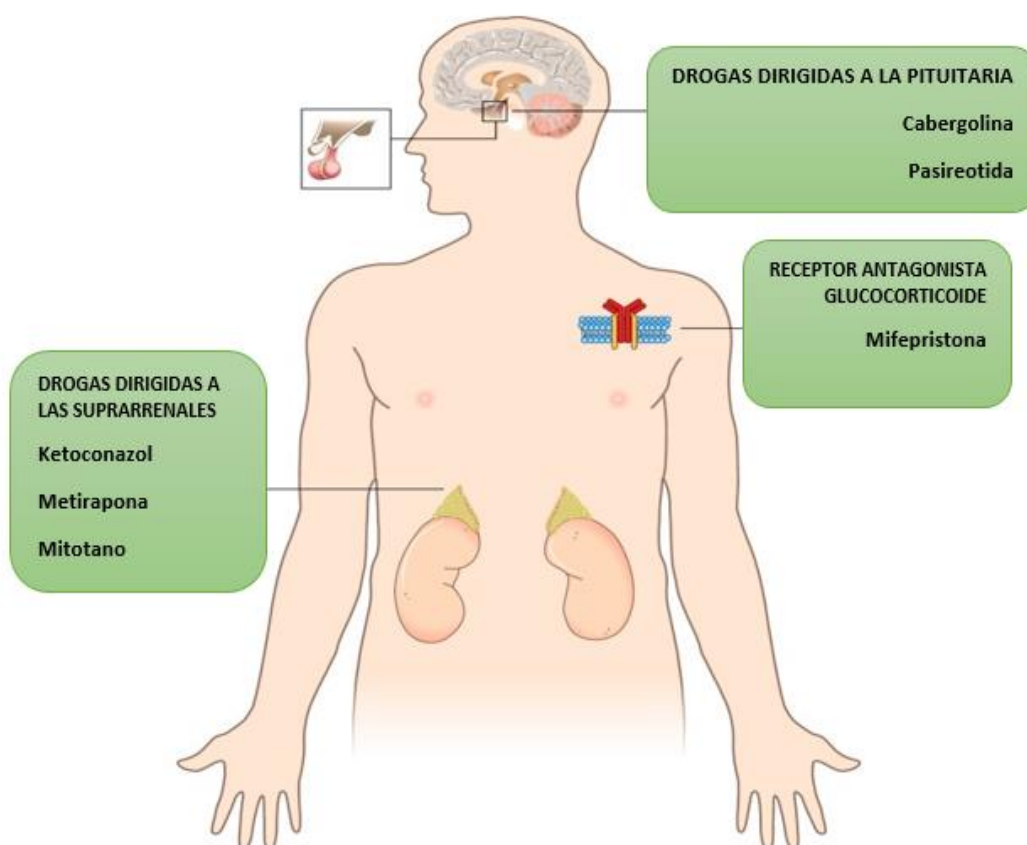
Según Pivonello *et al* (2016), la terapia médica para el Síndrome de Cushing incluye tres categorías de medicamentos:

- 1) Medicamentos dirigidos a las suprarrenales, que bloquean la producción de cortisol a través de la inhibición de las enzimas involucradas en la esteroidogénesis;

2) Fármacos dirigidos a la hipófisis, que inhiben la secreción tumoral de ACTH y, en segundo lugar, la producción de cortisol

3) Fármacos dirigidos a receptores de glucocorticoides, que bloquean de forma periférica la activación del receptor de glucocorticoides, sin influir en la producción de hormonas hipofisarias y suprarrenales. Los fármacos dirigidos hacia la hipófisis representan, en teoría, el enfoque más fisiológico de la enfermedad, ya que está causado por un tumor hipofisario; sin embargo, los fármacos dirigidos a las suprarrenales han sido los fármacos más utilizados en la práctica clínica (p.427).

Figura 17. Categorías de medicamentos para Síndrome de Cushing



Nota: (Pivonello *et al*, 2016)

La Figura 16, muestra las tres categorías de medicamentos y los agentes únicos que se utilizan habitualmente en la práctica clínica para el tratamiento del Síndrome de Cushing.

Determinantes en la elección del Fármaco

En los últimos años, el grupo de medicamentos disponibles para el tratamiento de la SC ha aumentado significativamente. Demostrando mediante diferentes estudios que muchos fármacos pueden disminuir los niveles de cortisol y mejoran el síndrome clínico, y en algunos casos, hasta la reducción en el volumen del tumor. Según Ramos *et al* (2016) el tratamiento médico debe considerarse en las siguientes circunstancias:

- Tratamiento adyuvante para el hipercortisolismo, aún después de la cirugía
- Tratamiento preoperatorio en casos graves.
- Tratamiento de las complicaciones del hipercortisolismo agudas y potencialmente mortales como sepsis, hipertensión no controlada o hiperglucemia grave.
- Mientras se esperan que haga efecto la radioterapia.
- Como tratamiento de primera línea en pacientes con contraindicaciones quirúrgicas.

En la actualidad existen muchas terapias farmacológicas para el Síndrome de Cushing y como se observa en la figura 17 actúan en diferentes sitios de acción y tienen mecanismos. Pasireotida (B) es un análogo de somatostatina único que tiene particularmente alta afinidad por el receptor SST5 que causa la inhibición de la secreción de ACTH. El Ketoconazol (C) es un agente antifúngico ampliamente utilizado que inhibe las enzimas del citocromo P450 involucradas con la esteroidogénesis, incluyendo 17,20-lisasa, 11b-hidroxilasa y 17a-hidroxilasa y la escisión de la cadena lateral. Esto resulta en una disminución de la síntesis y secreción de cortisol. (Lau, Rutledge y Aghi, 2015)

Efectos en la salud de Ketoconazol y Pasireotida

Efectos secundarios

En el caso del Ketoconazol puede producir un aumento en las enzimas hepáticas, por lo que conviene controlarse periódicamente. El aumento leve de éstas puede ser temporal y aparece entre la primera semana y las 4 semanas siguientes; de igual manera, en la mayoría de los casos el paciente puede continuar con el tratamiento. (Méndez *et al*, 2009).

Los efectos adversos del Ketoconazol incluyen cefalea, sedación, náuseas, menstruaciones irregulares, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia y función hepática elevada. Ciertos medicamentos cuando se usan simultáneamente con Ketoconazol pueden aumentar el riesgo de prolongar el intervalo QT o cambios en el metabolismo de los medicamentos. Los efectos adversos que se presentan por aumentos en los precursores de andrógenos y mineralocorticoides incluyen: hipertensión, acné e hirsutismo. (Thuy, 2018)

En relación con Pasireotida, Silverstein (2016) menciona que en los ensayos clínicos, Pasireotida incluía efectos adversos, principalmente relacionados con síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, colelitiasis al igual que otros análogos de la somatostatina (SST).

La hiperglucemia es común durante el tratamiento con Pasireotida, que afecta la secreción de insulina pancreática y péptido intestinal similar al glucagón 1. El autocontrol es esencial para lograr un buen control metabólico (Ceccato *et al*, 2015).

Beneficios

Con respecto de los beneficios, ambos medicamentos presentan ventajas por lo cual es importante mencionarlas para cada medicamento.

Tal es el caso del Ketoconazol en el cual se determinó en la mayoría de estudios realizados que tras la administración de 400 a 800 mg/día de Ketoconazol se origina una rápida

normalización del cortisol y una rápida mejoría clínica, considerando de esta manera que estas dosis utilizadas son bien toleradas generalmente. (Laureano *et al*, 2000)

Según EMA (2014), dado que el Ketoconazol es una sustancia conocida y que su uso en el síndrome de Cushing está consolidado se han presentado datos extraídos de las publicaciones científicas sobre más de 800 pacientes con síndrome de Cushing tratados con Ketoconazol, tanto aplicando el tratamiento solo como combinado con otros tratamientos. Se demostró que el tratamiento con Ketoconazol lograba normalizar los niveles de cortisol en la orina en el 43 % al 80 % de los pacientes. (p.2)

En cuanto a los beneficios con Pasireotida se determinó que logró normalizar la CLU (orina libre de cortisol) en la mayoría de pacientes y mejoraron los signos y síntomas durante el período de estudio de 12 meses. De igual forma, después del tratamiento con Pasireotida, las reducciones de PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica) y supraclaviculares y dorsales fueron mayores en pacientes que lograron el control de Cortisol Libre Urinario (CLU) en el mes; así como mejoras en el IMC y el peso en el mes 12 se observaron en los tres grupos. (Pivonello *et al*, 2013)

Seguridad y efectividad

La seguridad y efectividad del Ketoconazol se determina por la aceptable tolerancia, ausencia de efectos secundarios y la eficacia clínica, por lo que puede ser considerado como eficaz y seguro en el control del hipercortisolismo patológico. (Laureano *et al*, 2000)

El tratamiento sustitutivo de cortisol con Ketoconazol tras la intervención quirúrgica se encuentra actualmente en discusión. En un estudio realizado, una niña recibió este tratamiento con Ketoconazol para el Síndrome de Cushing, y se suspendió al mes tras la normalización de los valores de cortisol y ACTH plasmáticos. A los 7 meses se observaron cambios en el fenotipo, con aparición de la menarquia, desaparición del hirsutismo y normalización de la presión arterial. (Méndez *et al*, 2009).

Por lo tanto, se muestra cómo una determinada proporción de sujetos no presenta valores muy bajos de cortisol sérico tras la cirugía transesfenoidal, aunque permanecen en remisión durante largos períodos determinados por lo que se puede requerir el uso de Ketoconazol, según sea el caso. Y en esta niña, si bien, no cumple los criterios posquirúrgicos inmediatos de curación, llevaba 2 años y medio en remisión, hasta la finalización del estudio (Méndez *et al*, 2009).

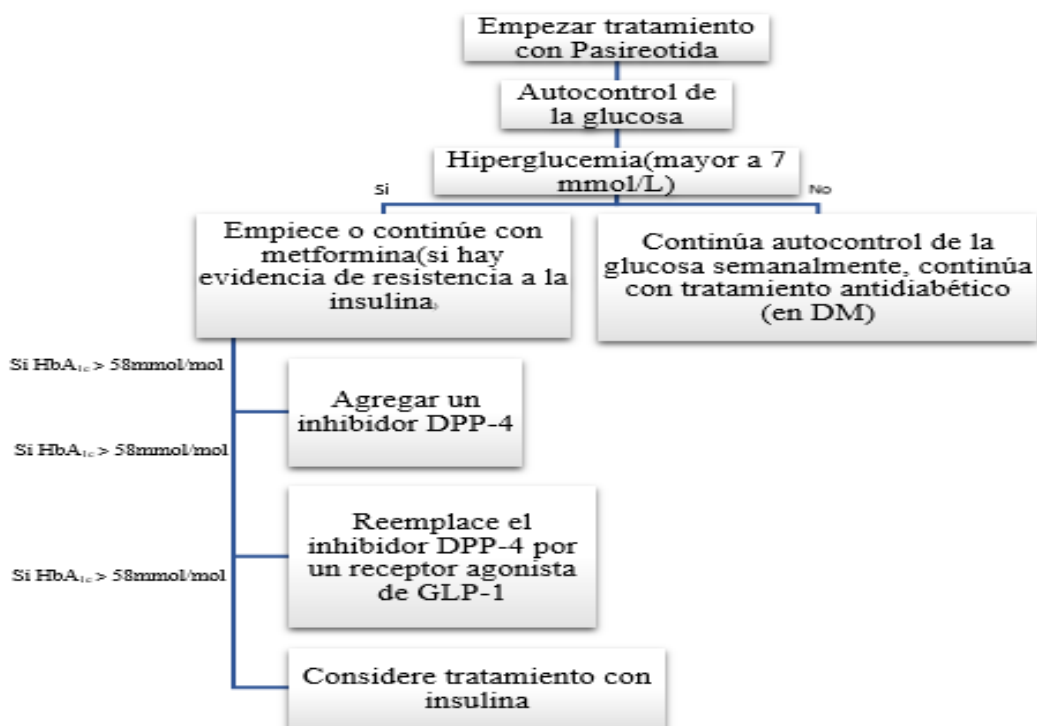
Según Constanzo y Picó (2012) durante la utilización en pacientes con Síndrome de Cushing del fármaco Pasireotida se observó un incremento de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada poco después del inicio del tratamiento y permaneció mayormente estable a lo largo del estudio. Se realizó una extensión al estudio 24 meses después, sin que se observe empeoramiento incremento en la proporción de pacientes con hiperglucemia. (Constanzo y Picó, 2012)

La hiperglucemia que se presenta en pacientes con Síndrome de Cushing tratados con Pasireotida tiene la característica de ser secundaria, tanto al exceso de cortisol como al tratamiento con Pasireotida. Numerosos mecanismos fisiopatológicos conforman a la hiperglucemia inducida por glucocorticoides y al inicio de la diabetes, siendo el más importante una menor actividad de la insulina en los tejidos periféricos, conduciendo a una mayor resistencia a la insulina. (Breitschaft *et al*, 2014)

El exceso de cortisol también inhibe de manera parcial la liberación de insulina por las células beta-pancreáticas, causando un aumento en el apetito. El fármaco afecta la secreción no solo de la insulina pancreática, sino del péptido similar al glucagón intestinal (GLP -1) y el péptido de la insulina trópico dependiente de la glucosa, posiblemente a través de la inactivación del SSTR a nivel de las células pancreáticas y enteroendocrinas, mientras que la sensibilidad a la insulina hepática y periférica es inafectado. (Breitschaft *et al*, 2014)

Con respecto de los casos de hiperglucemia indicidos por pasireotida se puede llevar a cabo una serie de procedimientos a fin de evitar los efectos adversos producidos por pasireotida como se observa en la figura 18.

Figura 18. Guía para pacientes con hiperglucemia por Pasireotida



Nota: Elaboración propia tomado de Ceccato *et al* (2015).

En la figura 18 se muestra una guía de pasos a seguir en caso de los pacientes que presentan hiperglucemia por Pasireotida.

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

El presente capítulo tiene como propósito dar a conocer la metodología de estudio llevada a cabo para la elaboración de dicha investigación; incluyendo los métodos necesarios para desarrollarla, como los instrumentos que van a ser utilizados y explicar de dónde se obtuvieron las fuentes de información para su respectiva elaboración.

Enfoque de la investigación

Según Sampieri *et al* (2010) “el enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos.” (p.7)

Dicho lo anterior la presente investigación presenta un enfoque cualitativo debido a que la investigación se va a llevar a cabo para elaborar las características fundamentales del fármaco, por medio de la recolección de datos de distintas fuentes de información para su posterior análisis.

Diseño metodológico

El diseño metodológico que se va a desarrollar es de carácter transversal debido a que es un estudio observacional, por lo cual corresponde a un estudio comparativo realizado para medir otras características en los individuos de una población determinada, relativas a las dimensiones de tiempo, lugar y persona. (Licea y Altamirano, 2012)

De la misma manera se considera que el tipo de investigación que se va a utilizar es analítica debido a que se posee más de una variable las cuales son Ketoconazol y Pasireotida y se va a hacer una comparación entre ambas variables.

Instrumentos

Para la investigación, se van a utilizar como instrumentos la ficha bibliográfica la cual menciona Rabell (2008) consiste en identificar las fuentes de información que se van a examinar o estudiar para escribir el trabajo. De igual modo, se va utilizar una tabla comparativa entre las 2 variables de Ketoconazol y Pasireotida con el fin de observar las características que presentan cada una de ellas.

Fuentes de información

En este estudio se realizó la recolección de información de distintas fuentes bibliográficas como artículos científicos, revistas, bases de datos electrónica como: *The National Center for Biotechnology Information* (NCBI), *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Anales de pediatría, BINASS, Elsevier y Scielo; de igual manera, tesis y revisiones bibliográficas a nivel nacional como la biblioteca de la Universidad de Costa Rica. Todo esto para obtener los artículos utilizados para la realización de la revisión bibliográfica, los cuales se muestran a continuación:

Artículo	Resumen
<p>Aulinas, A., Valassi, E., & Webb, S. (2014). Pronóstico del paciente tratado de Síndrome de Cushing. <i>Endocrinología y Nutrición</i>.</p>	<p>Esta investigación se basó en poder determinar el deterioro de la calidad de vida y un aumento de la mortalidad en pacientes con Síndrome de Cushing. En esta revisión se observan las principales comorbilidades y consecuencias del Síndrome de Cushing a largo plazo, a pesar de su curación clínica y bioquímica.</p>

<p>Gutiérrez, J., Latorre, G., & Campuzano, G. (2009). Síndrome de Cushing. <i>Medicina & Laboratorio</i>, 15(9-10), 411.</p>	<p>Estudio en el cual se evalúa mediante una recopilación bibliográfica, el Síndrome de Cushing en cuanto al desarrollo de la tecnología y sus tratamientos para el diagnóstico en los pacientes que presentan esta enfermedad.</p>
<p>Prague, J. K., May, S., & Cameron, B. (2013). Easily Missed? Cushing's syndrome. <i>British Medical Journal</i>.</p>	<p>Estudios realizados de detección de poblaciones de alto riesgo en pacientes que fueron referidos para atención secundaria por diabetes mal controlada y los referidos por hipertensión presentaban síndrome de Cushing sin saberlo.</p>
<p>Botina, H. G., Botina, D. R., Sánchez, F. M., & González, A. R. (2017). Presentación de tres casos y revisión en la literatura: Síndrome de Cushing. <i>Archivos de Medicina</i>.</p>	<p>En este estudio se presentan los casos de tres pacientes evaluados en centros de alta complejidad Colombia con diagnóstico de síndrome de Cushing de origen adrenal con el fin de determinar los resultados de un diagnóstico oportuno.</p>
<p>Feelders, R., Sharma, S., & Nieman, L. (2015). Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. <i>Clinical Epidemiology</i>, 289.</p>	<p>Estudio poblacional de Dinamarca en 166 pacientes con Síndrome de Cushing durante un período de 11 años (1985–1995). De los cuales 23 (16.5%) murieron durante el seguimiento (mediana de 8 años).</p>
<p>Mejía, M., Saborío, F., Gei, O., Evans, T., & Alvarado, F. (1999). Tumores de Hipófisis,</p>	<p>Esta investigación se basó en un análisis descriptivo de los cuatro expedientes clínicos</p>

<p>Síndrome de Cushing. <i>Univerisdad de Costa Rica</i>.</p>	<p>los pacientes del Hospital México, tomando en cuenta el estudio de los exámenes radiológicos, pruebas endocrinológicas y la presentación de la histopatología e inmunohistoquímica. Todos fueron pacientes diagnosticados con Síndrome de Cushing y tratados en los Servicio de Endocrinología, Neurocirugía y Patología del Hospital México durante el año 1997.</p>
<p>Ruiz, F. (2014). <i>Síndrome de Cushing endógeno en Costa Rica: experiencia Clínica del Hospital México en los últimos 20 años</i>. Universidad de Costa Rica.</p>	<p>Estudio realizado en 35 pacientes en los años 1993 y 2013 en el Hospital México evaluando los tratamientos y métodos de diagnóstico para el Síndrome de Cushing.</p>
<p>Antillón, J. J. (1991). <i>El Cancer: Fundamentos de Oncología</i>. San José: Universidad de Costa Rica.</p>	<p>Estudios a nivel oncológico y la relación de tumores malignos con el síndrome de Cushing y su respectivo diagnóstico</p>

Criterios de Inclusión y Exclusión

Para elaborar la siguiente investigación, se utilizaron artículos científicos, revistas, estudios clínicos y tesis que posean las siguientes características:

Síndrome de Cushing

Tipos de síndrome Cushing.

Características principales.

Tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y de radioterapia.

Fármacos de Ketoconazol y Pasireotida.

En cuanto a los criterios de exclusión abarca las referencias bibliográficas que no contengan los temas mencionados anteriormente, y los que se encuentran en otros idiomas que no sean inglés y español.

Categorías de análisis

En esta sección, se presentan las diferentes categorías tomadas en cuenta para la investigación, según los objetivos planteados.

Categorías de Análisis		Definición Conceptual
Categoría 1	Elección de tratamiento	<p>Un tratamiento es un término amplio que refiere la utilización de fármacos, cirugías y otros procedimientos médicos realizados para tratar la conducta o sintomatología de los pacientes que poseen alguna enfermedad en específico. Dean,2018 (p.305)</p> <p>El síndrome de Cushing (SC) es un término clínico que abarca un conjunto de trastornos en el organismo causados por un aumento crónico de las concentraciones sanguíneas de cortisol o corticoides relacionados. Grossman, 2015</p>

Categoría 2	Eficacia	El término eficacia se usa para expresar una ventajosa relación entre los recursos invertidos y los resultados obtenidos, o sea, definir cuál fármaco produce mejores resultados para la salud (Peña, 2003).
Categoría 3	Seguridad	”Se conoce como margen de seguridad la diferencia entre la dosis eficaz habitual y la dosis que causa reacciones adversas graves o de riesgo mortal.” (Lynch, 2019).

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En esta sección se expone un análisis de los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica de los artículos referentes al tratamiento del síndrome de Cushing empleando Pasireotida y Ketoconazol; estos resultados se evaluaron, según los objetivos establecidos en el Capítulo I.

Categoría 1. Elección de tratamiento

La selección del tratamiento farmacológico de Síndrome de Cushing involucra varios aspectos, dentro de los cuales se toman en cuenta características de los fármacos disponibles. Actualmente destacan el Ketoconazol y la Pasireotida, a continuación, se muestra en la tabla 7, una comparación de características que podrían influir en la adherencia a cada tratamiento, un aspecto sumamente importante en la elección.

Tabla 7. Características entre Ketoconazol y Pasireotida en Síndrome de Cushing endógeno.

Características del fármaco	Ketoconazol	Pasireotida
Mecanismo de acción puntual	Antifúngico que también funciona como inhibidor enzimático de la síntesis de cortisol. (Espinosa <i>et al</i> , 2013)	Análogo de la somatostatina (SST) con una alta afinidad de unión por el receptor 5 de SST. (Ceccato <i>et al</i> , 2015)
Selección según la condición de los pacientes	Muestra: 27 pacientes Razones: -reactivación de la enfermedad (n= 8) -cirugía no exitosa (n = 7)	La Comisión Europea aprobó Pasireotida para el tratamiento de la enfermedad de Cushing en pacientes adultos que

	<p>-en espera de cirugía (n = 6)</p> <p>-latencia postradioterapia (n = 3)</p> <p>-sin tumor visible en resonancia magnética (n = 2)</p> <p>-tumor inoperable en el seno cavernoso (n = 1)</p> <p>(Espinosa <i>et al</i>, 2013)</p>	<p>no han respondido a una intervención quirúrgica o para quienes la cirugía no es una opción; sin embargo no hay estudios comparativamente que posean las cifras de los pacientes que si fueron o no candidatos a cirugía al recibir Pasireotida.</p> <p>No obstante, se han hecho estudios por separado en los siguientes grupos de pacientes (Hopkins y Fleseriu, 2017):</p> <p>Acromegalia (n =12)</p> <p>Cirugía (n=152)</p> <p>Tumor (n=162)</p> <p>Sin tumor visible (n=22)</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Selección según características de disponibilidad y económicas</p>	<p>Alta disponibilidad en el mercado y relativo bajo costo (Espinosa <i>et al</i>, 2013) Ketoconazol (genérico) de 200 mg: \$ 343 a 2,057 por año al usar de 200 a 1,200 mg diarios en dosis divididas (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>, 2015).</p>	<p>Menor disponibilidad en el mercado y costos más elevados. (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>, 2015) Pasireotida (Signifor®) Amp 1ml 300, 600 y 900 mcg: \$ 62,427 al año. SC dos veces al día (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>, 2015).</p>
<p>Rango de dosis y vía de administración</p>	<p>200–1,200 mg diarios por vía oral</p>	<p>150–2,400 µg diario por vía subcutánea</p>
<p>Interacciones con alimentos</p>	<p>Se debe evitar el alcohol, productos lácteos que contengan calcio, hierro, antiácidos o sales de aluminio.</p>	<p>Los alimentos no tienen ningún efecto.</p>
<p>Interacciones con medicamentos</p>	<p>Metadona, disopiramida, quinidina, ritonavir, ranolazina, mizolastina, dabigatrán, triazolam, alprazolam, midazolam, digoxina, carbamacepina. (EMA, 2017)</p>	<p>No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el potencial de interacción fármaco-fármaco Existe la posibilidad que ketoconazol, ciclosporina, verapamilo, claritromicina aumenten las concentraciones de pasireotida, pero se desconoce la relevancia clínica de este efecto</p>

		potencial. Al utilizar la insulina y medicamentos antidiabéticos puede ser necesario un ajuste de dosis. (EMA, 2017)
Eficacia	Será analizado en los resultados de la siguiente categoría de análisis	
Seguridad	Será analizado en los resultados de la siguiente categoría de análisis	

Nota: Elaboración propia, 2019

La información suministrada en la Tabla 7, la cual involucra características de diferente índole, sin tomar en cuenta seguridad ni eficacia, éstas permiten demostrar que el Ketoconazol posee características en cuanto a su disponibilidad, bajo costo y fácil administración, además no posee interacciones con alimentos siendo una de las causas por las que se elige este tratamiento en algunos pacientes. Además, se observó que la mayor frecuencia por la que se da el tratamiento de Pasireotida en casos en que la cirugía no funciona o no es un opción, a diferencia que el Ketoconazol muestra que su uso es más amplio en casos de espera de una cirugía o reactivación de la enfermedad. Con respecto a sus interacciones con medicamentos ambos medicamentos poseen interacciones, no obstante con Pasireotida no se ha evaluado mediante ensayos su interacción.

Categoría 2. Eficacia

La eficacia de los fármacos muestra el efecto o beneficio que proporciona el tratamiento en circunstancias ideales de uso demostradas en ensayos clínicos, además de la seguridad que se expone en la siguiente categoría, la eficacia es determinante para seleccionar el fármaco frente a una patología. Específicamente en el Síndrome de Cushing endógeno es fundamental poder conocer la eficacia de los principales tratamientos farmacológicos utilizados haciendo referencia al Ketoconazol y la Pasireotida.

Ketoconazol

Los medicamentos que inhiben la síntesis de esteroides, son efectivos para el control del hipercortisolismo, y se deben utilizar de manera temporal. Dentro de los fármacos inhibidores enzimáticos de la síntesis de cortisol, el Ketoconazol es de primera elección. Distintos estudios demuestran que este fármaco es efectivo y generalmente bien tolerado. (Méndez *et al*, 2009).

Según Espinosa, Monteros, Mercado y Sosa (2013) los primeros reportes publicados sobre los resultados en el tratamiento del Síndrome de Cushing, consisten en pequeños grupos de pacientes que mostraron una disminución significativa de los niveles de cortisol, acompañados por una mejoría de los datos clínicos (p.167)

Castinetti *et al* (2008) citados por Espinosa *et al* (2013) mencionan que en un estudio realizado sobre el Ketoconazol en el año 2008 con 38 pacientes tratados por distintas razones, se demostró que 17 pacientes (45%) lograron una buena respuesta al tratamiento farmacológico debido a que se logró la normalización de los niveles de Cortisol Libre Urinario (CLU) acompañado de mejoras en las enfermedades secundarias como la Diabetes Mellitus. Las dosis utilizadas variaron entre 200 y 1,000 mg al día, con promedio de 500 mg. Dieciséis pacientes no lograron la normalización del CLU, pero sí presentaron una reducción significativa del CLU. Es relevante mencionar que 5 de los 38 pacientes que iniciaron el tratamiento presentaron efectos adversos que provocaron el retiro del medicamento en los primeros días (náusea y diarrea en los cinco pacientes). (Espinosa *et al*, 2013)

Asimismo, se han reportado mediante varios estudios la eficacia del Ketoconazol en el Síndrome de Cushing cuyas características se muestran en la Tabla 8. Al observar los resultados se afirma que a pesar de la larga trayectoria del Ketoconazol en el tratamiento de Síndrome de Cushing endógeno, resulta difícil ejecutar estudios a largo plazo en los pacientes por la falta de adherencia, la baja frecuencia de esta enfermedad, así como por la complejidad para evaluar una buena respuesta en los pacientes tomando en cuenta el amplio espectro clínico de la

enfermedad y la dificultad para realizar métodos de análisis estandarizados para evaluar el hipercortisolismo.

Tabla 8. Eficacia del Ketoconazol en el tratamiento del Síndrome de Cushing

Autor	Número de pacientes	Dosis (mg)	Respuesta^a (%)
McCandace (1987)	6	800	83
Sonino (1991)	34	400-800	88
Moncet (2007)	54	200-1200	85
Catinetti (2008)	38	200-1000	45
Valassi (2012)	17	200-1000	53
Sharma (2012)	75	200-1800	69

^a Porcentaje de pacientes con disminución del cortisol libre en orina

Nota: elaboración propia, 2019

En la tabla 8, se observa un conjunto de estudios realizados por diferentes autores con el fin de poder analizar la eficacia y sus efectos provocados en los distintos grupos de pacientes con respecto del uso de Ketoconazol en el síndrome de Cushing, se observa en común que los valores de cortisol libre en orina disminuyeron en más del 45% hasta un 88% de los pacientes.

Tabla 9. Evidencia de la disminución de niveles de cortisol en orina tras el uso de Ketoconazol

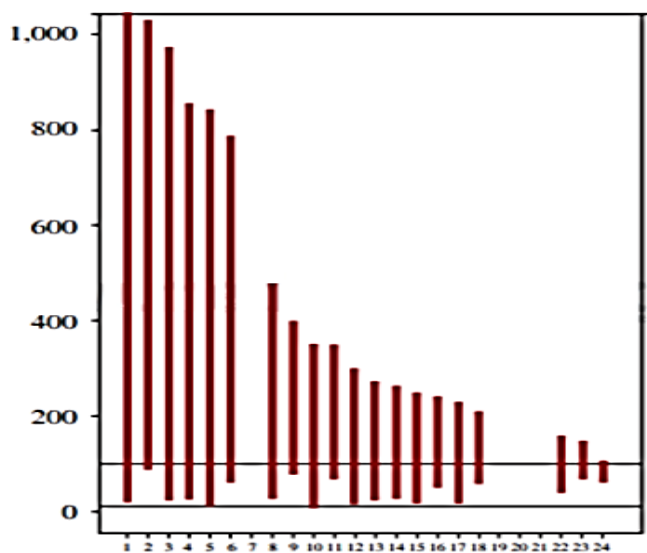
Estudio realizado	Resultados	Autores
Niveles de cortisol libre en orina en un transcurso de 24 horas al utilizar Ketoconazol, en 27 pacientes.	Disminución en todos los pacientes de 447 µg/24 horas antes del tratamiento a 61 µg/24 horas, llegando a niveles	(Espinosa <i>et al</i> , 2013)

	normales en 20 (83.3%) de los 27 pacientes. Ver Figura 19.	
Uso de Ketoconazol en niños y adolescentes en plasma y orina. Su eficacia a nivel pediátrico continúa en discusión debido a que es una enfermedad poco común principalmente en niños.	Se determinó que los niveles de cortisol urinario y en plasma disminuyeron al utilizarlo por un periodo de 6 meses obteniendo una buena tolerancia durante el tratamiento y demostrando ser eficaz en este grupo de edad. Sin embargo, no se especifican los datos de dicho efecto.	(Méndez <i>et al</i> , 2009)
Mayor estudio multicéntrico retrospectivo, que revisó los datos de 200 pacientes seguidos en 14 centros franceses, a saber, el Estudio retrospectivo francés sobre el resultado del Ketoconazol (FReSKO). En este estudio, el análisis de eficacia se realizó en 197 pacientes que tenían niveles de cortisol urinario disponibles durante el estudio. Cuarenta pacientes recibieron Ketoconazol como tratamiento prequirúrgico, 32 recibieron Ketoconazol como tratamiento primario y 128 recibieron	En el último seguimiento, 97 de 197 (49.2%) pacientes tenían niveles normales de cortisol en la orina, 51 (25.9%) tenían al menos una disminución del 50% y 49 (24%). Ver figura 20.	(Pivonello <i>et al</i> , 2016)

<p>Ketoconazol como tratamiento secundario (después de una cirugía o radioterapia sin éxito), con un seguimiento que osciló entre 0,03 y 135 meses, y la dosis de Ketoconazol oscila entre 200 y 1200 mg / d.</p>		
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Como se observa en la tabla 9, según los estudios realizados por los diferentes autores, se aprecia que hubo una disminución en los niveles de cortisol en orina en un periodo tanto de 1 día como a los 6 meses demostrando una buena tolerancia tanto en adultos como a nivel pediátrico, llegando incluso a un porcentaje de 83% de efectividad en 24 horas y un 49% llegaron a los niveles normales de cortisol libre en orina en el transcurso de 6 meses.

Figura 19. Reducción individual del cortisol en orina antes y después del tratamiento.

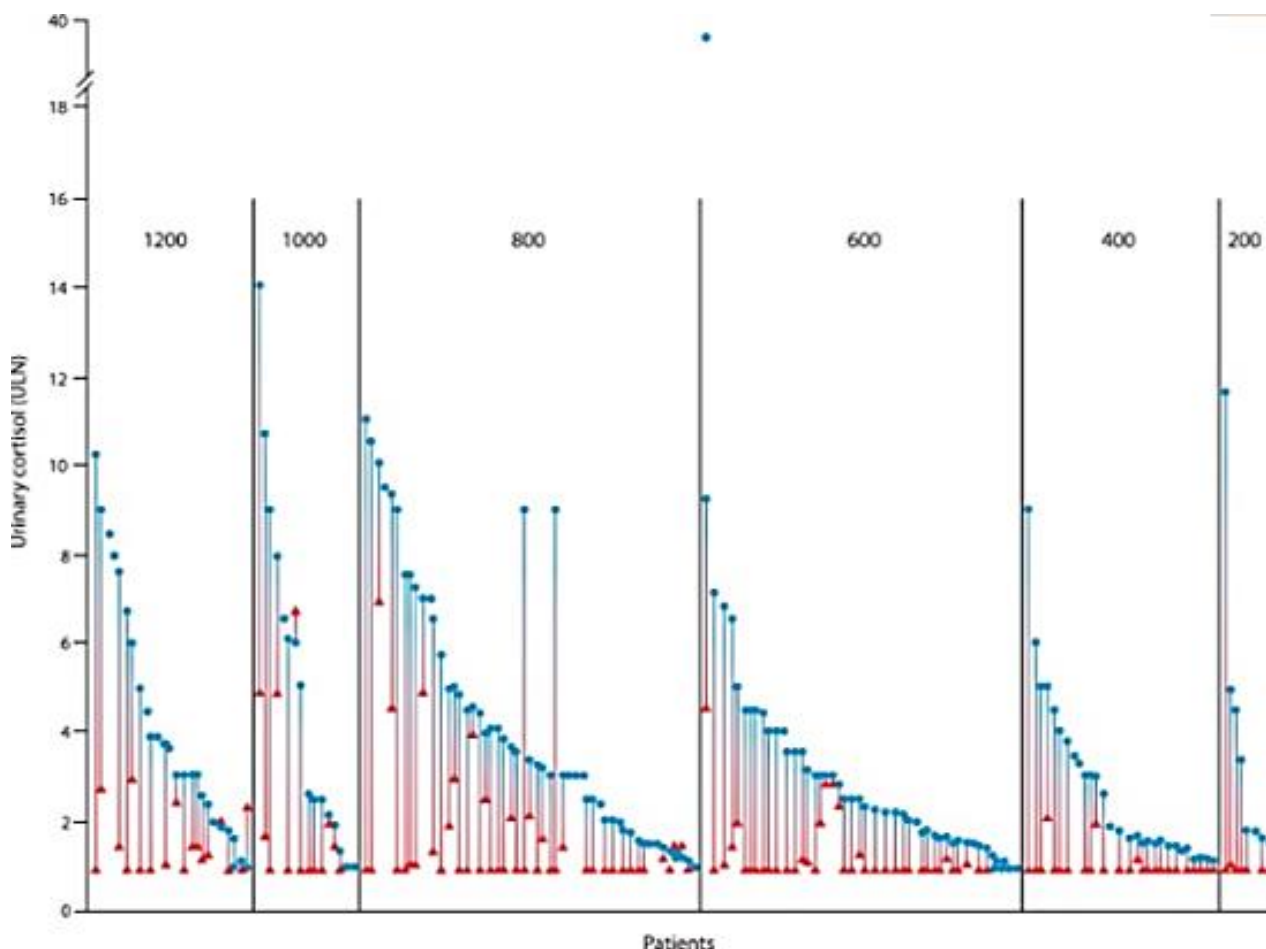


Nota: (Espinosa *et al*, 2013)

En la figura 19, se aprecia la disminución del cortisol en orina en un transcurso de 24 horas en los pacientes con Síndrome de Cushing, indicando que al llegar a las 24 horas sus valores llegan casi a normalizarse por completo.

Los autores Lau *et al* (2015) mencionan que, según los estudios realizados fueron prometedores con el 85% de los pacientes, obteniendo Cortisol Libre Urinario (CLU) normal o subnormal, además, en todos los pacientes hubo una mejoría clínica. Pero en los estudios realizados por Castinetti *et al* (2008) los resultados fueron menos exitosos con solo el 45% de los pacientes, logrando CLU normalizado, estas reducciones en CLU demostraron mejoras en signos y síntomas de Síndrome de Cushing. (pp. 2-7).

Figura 20. Niveles de cortisol en orina después del tratamiento con Ketoconazol



Nota: (Pivonello *et al*, 2016)

En la figura 20, se muestra la disminución en los pacientes del cortisol libre en orina en el cual el punto azul marca el inicio del tratamiento y el triángulo rojo marca el final. Se dividieron los pacientes en grupos según las dosis de 200 a 1200 mg utilizadas, en el mayor estudio retrospectivo realizado a 197 pacientes con Síndrome de Cushing en 14 centros franceses. Mostrando que, la dosis de 200 mg logró ser más efectiva para los pacientes de ese

grupo produciendo una disminución más significativa, por otro lado se observa que los pacientes que recibieron las dosis más altas no en algunos pacientes no disminuyó considerablemente.

Pasireotida

Los estudios realizados en pacientes con Síndrome de Cushing tratados de forma farmacológica con Pasireotida se observan en la tabla 10.

Tabla 10. Estudios realizados con Pasireotida y su eficacia

Estudio realizado	Resultados	Autores
Primeros resultados de un estudio doble ciego de fase 3 para obtener la aprobación de la Agencia Médica Europea, en 2012 con 103 pacientes con Síndrome de Cushing con un valor basal de CLU 1,5 veces el límite superior de normalidad (LSN) de los cuales 82 pacientes seleccionados al azar recibieron Pasireotida 600 µg y 80 pacientes recibieron 900 µg dos veces al día. Si sus niveles de CLU fueran más altos en el mes 12, su dosis de Pasireotida podría aumentarse en 300 µg dos veces al día (hasta la dosis máxima de 1,200 µg dos veces al día)	Los niveles de cortisol libre en orina de los pacientes disminuyeron rápidamente, con una reducción media de aproximadamente el 50% después de 2 meses de tratamiento, y se mantuvo estable a los 6 y 12 meses. Después de 6 meses de terapia (Figura 21), el 29% de los pacientes tratados con Pasireotida 900 µg dos veces al día y el 16% de los que recibieron Pasireotida 600 µg dos veces al día tenían niveles de CLU normalizados, y casi el 50% de los pacientes habían experimentado al menos una reducción sustancial con respecto de sus niveles CLU de	(Pivonello <i>et al</i> , 2016)

	<p>referencia, incluso teniendo en cuenta la gran variabilidad de las respuestas individuales. Después de 12 meses de Pasireotida (completada por 77 pacientes, 48% de cohorte inicial), la eficacia del tratamiento fue muy similar a la del sexto mes: 13% de los pacientes en el grupo de 600 µg y 25% de los del grupo 900.</p>	
<p>Estudio realizado a 162 pacientes con tratamiento de Pasireotida, realizando una visita de evaluación cada 2 semanas hasta el día 90, luego mensualmente hasta el mes 12 y luego cada 3 meses. Se evaluaban en esas visitas los valores de CLU, cortisol sérico y niveles plasmáticos de ACTH, así como signos clínicos comunes de síndrome de Cushing como presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), peso corporal, índice de masa corporal (IMC), el rubor facial, las estrías, los hematomas y la fuerza muscular, como se observa en la Figura 22.</p>	<p>En la figura 23, se muestra la media del CLU, cortisol sérico y niveles de ACTH hasta meses 60. Las barras muestran los límites de confianza de distribución. Las líneas discontinuas representan LSN para CLU (145 nmol / 24 h) y ACTH (10 pmol / l). Hubo una disminución sostenida de los niveles de CLU desde el inicio hasta el mes 60. En los pacientes que llegaron al mes 60, disminuyó la CLU media dentro de los 3 meses del tratamiento.</p>	<p>(Petersenn <i>et al</i>, 2017)</p>

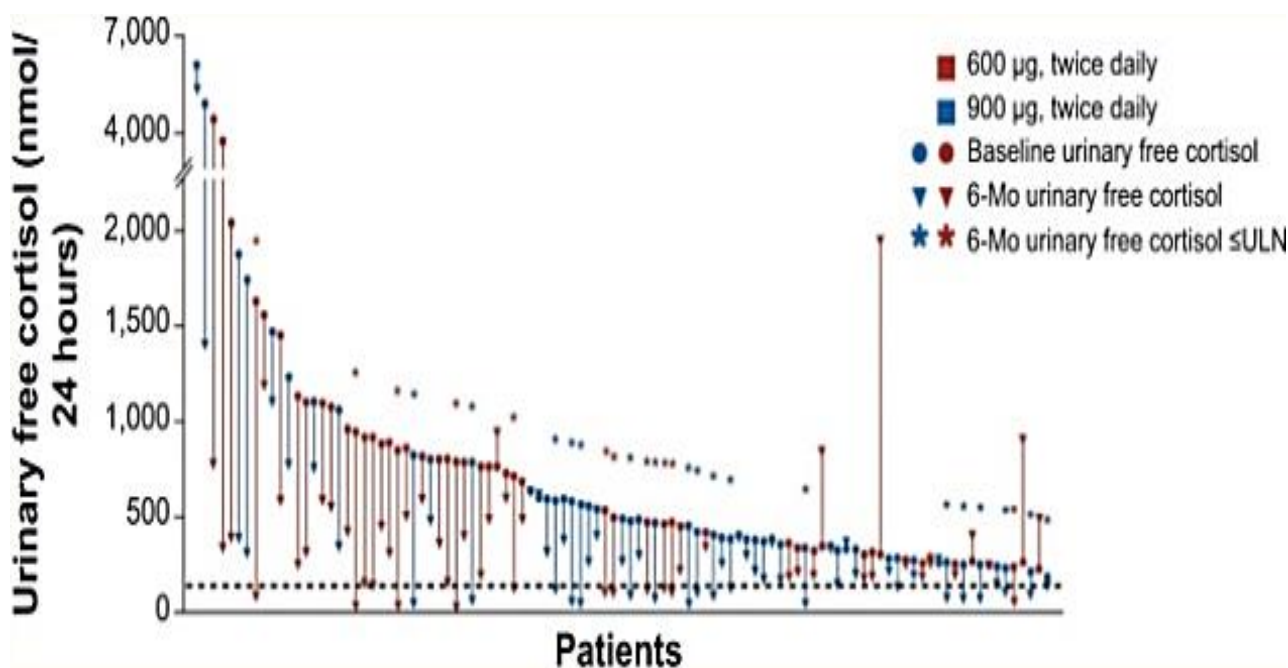
<p>Estudio realizado en un total de 39 pacientes, resultados a los 15 días de tratamiento de Pasireotida</p>	<p>A los 15 días de, se redujeron los valores de CLU en el 76% de los pacientes. Se observó un 45% presentaron respuestas completas en cuanto a la normalización de la CLU. El tratamiento médico puede ser más apropiado para los pacientes con CLU moderadamente elevado.</p>	<p>(Lau <i>et al</i>, 2015)</p>
<p>En un estudio realizado en 17 pacientes, demostró que la respuesta en los pacientes que utilizaban Pasireotida solo era menor que si se usaba con Ketoconazol, por lo que la terapia combinada también puede ser una opción para los pacientes que sus niveles de cortisol se encuentran muy elevados y necesitan ser disminuidos a corto plazo (pp. 1846-1847).</p>	<p>La respuesta en pacientes que solo usaban Pasireotida solo era de 26% y al agregar dosis bajas de Ketoconazol la respuesta en su eficacia aumentó a un 88%; sin embargo se debe manejar con mucha precaución debido a que su uso combinado puede producir un aumento en el intervalo QT.</p>	<p>(Feelders <i>et al</i>, 2010)</p>

Nota: Elaboración propia, 2019

En la tabla 10 se muestran los estudios realizados de Pasireotida con respecto a la eficacia, mostrando que los niveles de cortisol libre en orina de los pacientes con Síndrome de Cushing disminuyeron rápidamente, aproximadamente el 50% después de 2 meses de tratamiento, y se mantuvo estable a los 6 y 12 meses; a pesar de la gran diferencia de las respuestas individuales de cada paciente. Después de 12 meses de Pasireotida, la eficacia del tratamiento fue muy similar a la del sexto mes. El tratamiento médico puede ser considerado

más apropiado para los pacientes con CLU moderadamente elevado. Además se comprobó que la respuesta en pacientes que solo usaban Pasireotida solo era de 26% y al agregar dosis bajas de Ketoconazol la respuesta en su eficacia aumentó a un 88%.

Figura 21. Cambio de los niveles de cortisol libre en orina desde el inicio hasta el mes 6 en los pacientes.

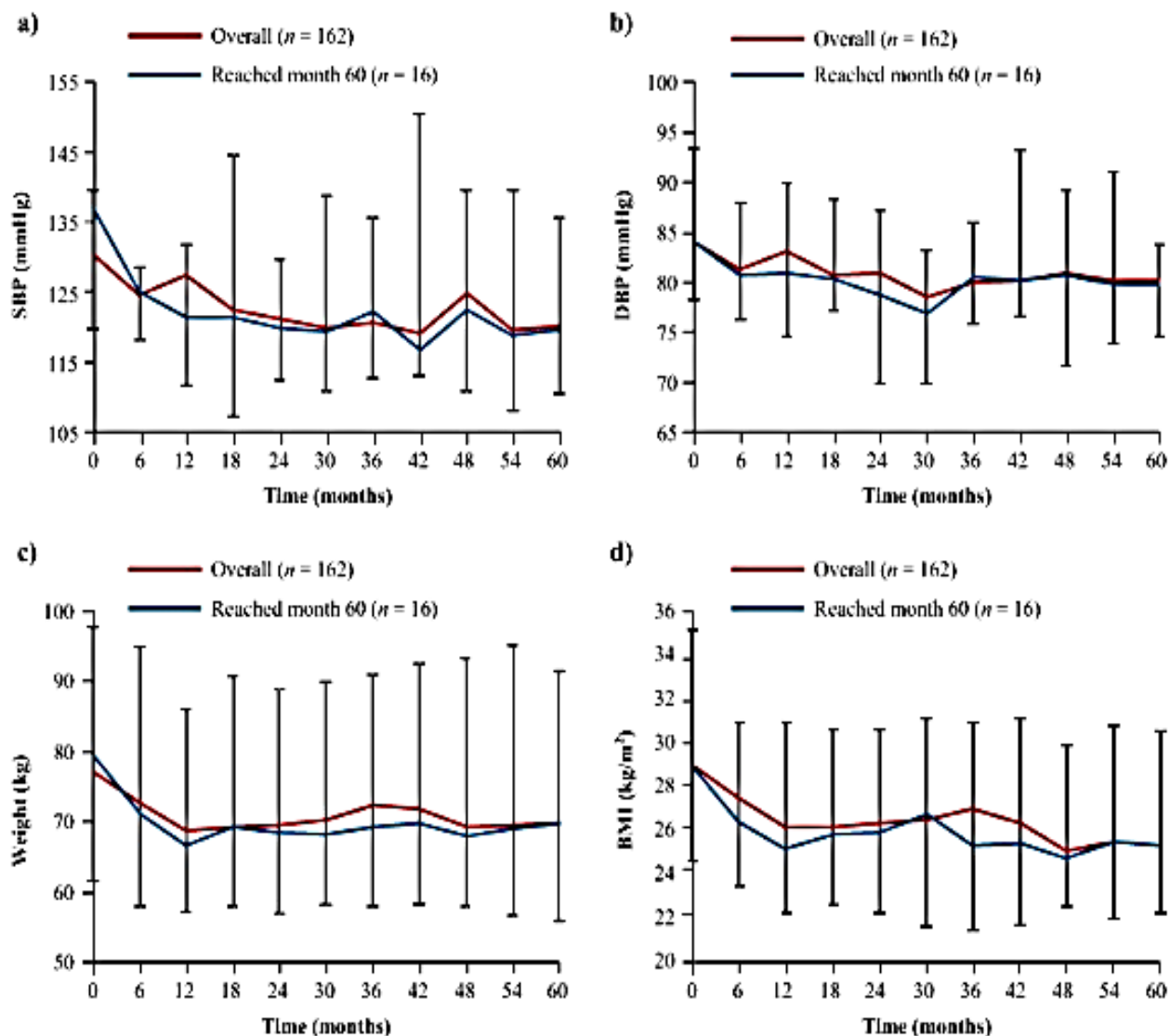


Nota: (Pivonello *et al*, 2016)

En la figura 21, se observa los resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, fase III con Pasireotida realizado en varios centros internacionales en 103 pacientes con Síndrome de Cushing y con niveles de cortisol en la orina disponibles incluidos en el estudio. El gráfico muestra el cambio de los niveles de cortisol urinario (en nmol / d) antes y después de 6 meses de tratamiento en pacientes individuales que pertenecen al grupo aleatorizado a 600 µg (rojo) o 900 µg (azul) dos veces al día. En la mayoría de los 103 pacientes evaluables a los 6 meses de seguimiento, se observó una disminución en los niveles de cortisol

en la orina desde el inicio hasta el sexto mes, y casi la mitad (49%) logró una reducción sustancial (mayor a 50%) o una normalización en los niveles de cortisol urinario.

Figura 22. Promedio de valores obtenidos de los signos clínicos en los pacientes durante 60 meses

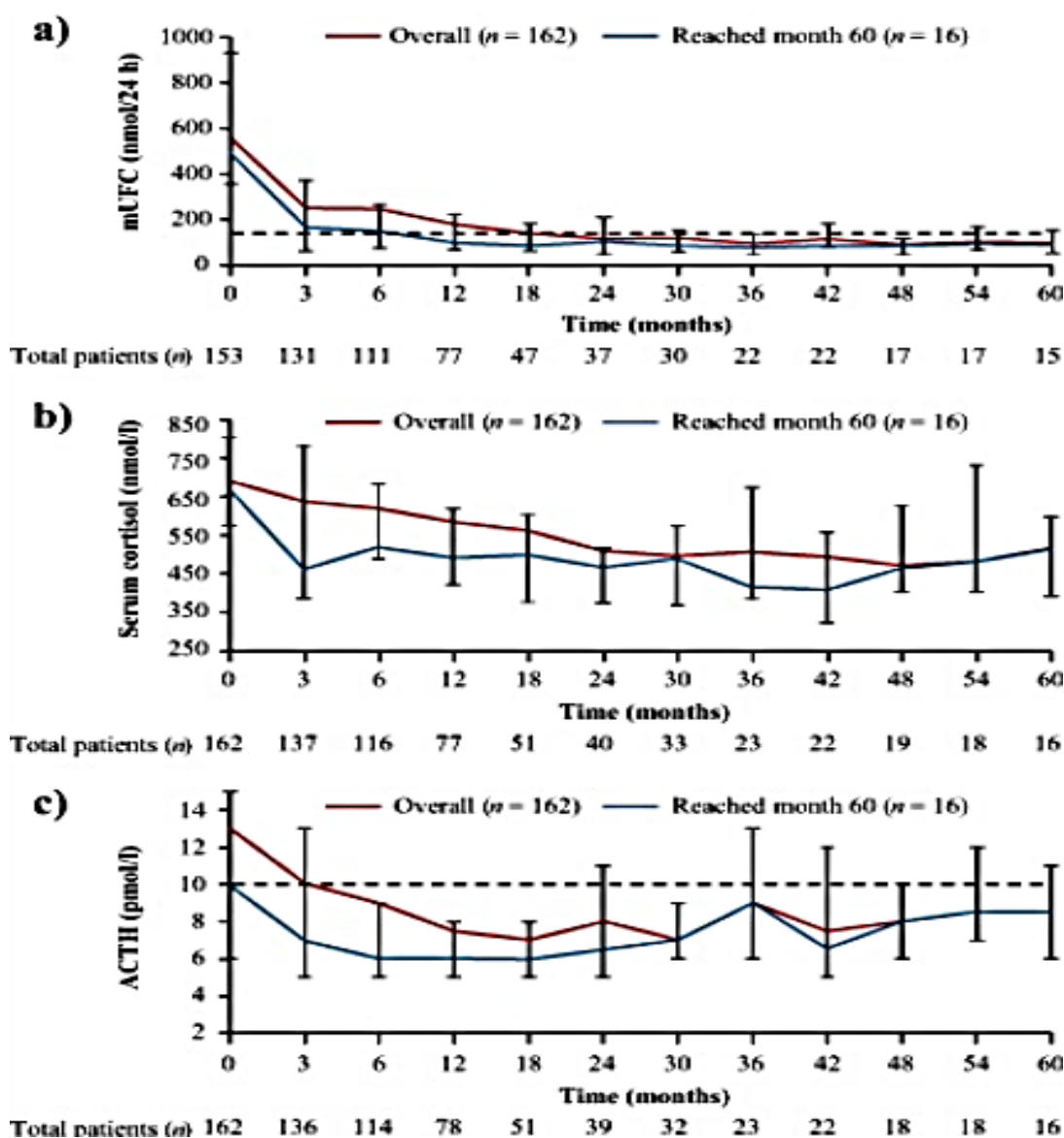


Nota: (Petersenn *et al.*, 2017)

En la figura 22, se observaron disminuciones clínicamente relevantes en 162 pacientes bajo el tratamiento con Pasireotida con respecto; a la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), peso e índice de masa corporal (IMC) durante los primeros 6 meses

de tratamiento con Pasireotida. Estas mejoras se mantuvieron hasta el mes 60. Los cambios se observan desde el inicio hasta el mes 60 para los 16 pacientes que continuaron con el tratamiento con Pasireotida. Entre ellos seis de los 16 pacientes que llegaron al mes 60 estaban recibiendo fármacos antihipertensivos al inicio del estudio. Otros dos pacientes iniciaron medicación antihipertensiva después de comenzar el tratamiento con Pasireotida.

Figura 23. Promedio de los valores obtenidos de cortisol libre en orina (UFC), cortisol sérico y ACTH



Nota: (Petersenn *et al*, 2017)

En la figura 23, se muestra el promedio de los valores obtenidos de cortisol libre sanguíneo (UFC), cortisol sérico y ACTH, demostrando de manera general de todos los 162 pacientes (línea roja) una disminución significativa principalmente del cortisol libre sanguíneo con el paso de los meses; sin embargo solo 16 pacientes lograron llegar a los 60 meses demostrando que los valores se encuentran relativamente constantes a partir de los 48 meses para los niveles de ACTH y cortisol libre sanguíneo y no de esa forma en el cortisol sérico en el cual se observa un leve aumento a partir del mes 48.

Tabla 11. Comparación de eficacia entre Ketoconazol y Pasireotida

Ketoconazol	Pasireotida
Se determinó que en el caso de Ketoconazol, el cual es un fármaco que a pesar de no tener indicación para el Síndrome de Cushing, tiene un efecto inhibitorio de la ACTH generando una disminución en los niveles de cortisol en un transcurso de 24 horas; demostrando la importancia de su utilización en pacientes que poseen nivel muy elevados de cortisol logrando una reducción de un 83% de los pacientes en un intervalo de 24 horas.	Al ser un análogo de la somatostatina y por su mecanismo de acción provoca la disminución de los niveles de cortisol, observándose un mayor porcentaje de eficacia en los pacientes mayor a un 80%, por lo cual debe ser considerado en la elección del tratamiento en pacientes a largo plazo.

Nota: Elaboración propia, 2019

Categoría 3. Seguridad

En el momento de evaluar un tratamiento para un paciente con Síndrome de Cushing endógeno es importante determinar su seguridad y conocer los efectos positivos o negativos y de esta manera evaluar su elección.

Ketoconazol

Un aspecto importante en la terapia de Síndrome de Cushing al utilizar Ketoconazol es conocer la seguridad.

Aunque poco frecuente, existe la posibilidad de toxicidad hepática grave y se debe monitorear sistemáticamente las enzimas hepáticas GGT, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). No hay un punto de corte establecido a partir del cual se debe suspender el tratamiento, y el criterio para terminarlo en las diferentes publicaciones varía mucho, pero parece razonable suspender el tratamiento cuando estos marcadores se encuentren entre 3 y 5 veces por arriba del límite superior normal. Más frecuentes, aunque menos serias, son las reacciones adversas gastrointestinales, ejemplificadas por náusea, diarrea y dispepsia, que rara vez son causa de suspensión del medicamento. No se debe olvidar que como resultado de la inhibición de la esteroidogénesis puede presentarse hipogonadismo y ginecomastia. (Espinosa *et al*, 2013)

A continuación, en la Tabla 11, se observan resultados de efectos no deseados al utilizar Ketoconazol para tratar Síndrome de Cushing

Tabla 12. Estudios realizados en Ketoconazol y su seguridad.

Estudios realizados y resultados	<p>Niña que estaba bajo el tratamiento con Ketoconazol para controlar el hipercortisolismo durante el período de 6 meses, antes de la realización de una cirugía transesfenoidal y, a pesar del fenómeno de escape que fue solucionado al aumento la dosis, tuvo un buen control del hipercortisolismo y de la presión arterial, presentando una buena tolerancia y sin efectos secundarios destacables.</p> <p>Un pequeño aumento de las enzimas hepáticas puede ser temporal, apareciendo</p>
-----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>entre la primera semana y las 4 semanas siguientes; sin embargo, se puede continuar con el tratamiento. (Méndez <i>et al</i>, 2009)</p>
	<p>Un estudio francés muestra que el Ketoconazol es un tratamiento seguro para los pacientes con síndrome de Cushing, pero controlando los marcadores de la función hepática durante un máximo de seis meses. Se proporciona tratamiento médico para prepararlos para la extirpación quirúrgica del adenoma hipofisario, que es la primera línea de tratamiento o en los casos en que la cirugía no es posible, cuando falla o cuando hay recurrencia de la enfermedad después de la cirugía. (Young <i>et al</i>, 2018)</p>
	<p>En una investigación hecha en Francia se analizó la seguridad hepática de Ketoconazol en 108 pacientes con síndrome de Cushing. La dosis media fue de 600 mg al día, con un rango de 200 a 1,200 mg al día. Se monitorearon los marcadores de la función hepática como: alanina transaminasa, aspartato transaminasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa y bilirrubina.</p> <p>Los resultados demostraron que la mayoría de los cambios consistían en aumentos leves de las enzimas hepáticas sin producir ningún síntoma. Dos pacientes se recuperaron después de suspender el tratamiento con Ketoconazol, y uno falleció por causas ajenas al medicamento. Entre los pacientes que tuvieron que dejar de tomar Ketoconazol, cuatro se debieron a falta de efectividad, tres a lesión hepática, dos a insuficiencia suprarrenal y dos a otras reacciones adversas, por lo que se puede utilizar de manera segura si se usa con precaución concluyeron los investigadores del estudio. (Young <i>et al</i>, 2018)</p>
	<p>Se ha utilizado en varias mujeres embarazadas con buenos resultados maternos y fetales. Sin embargo, también, se ha implicado como un fármaco teratógeno, pero un estudio reciente de casos y controles basado en la población no encontró</p>

	asociación entre el uso de Ketoconazol y las anomalías congénitas, aunque solo se describe un pequeño número de casos expuestos. (Pivonello <i>et al</i> , 2016)
Resumen de efectos secundarios o implicaciones de seguridad:	
En los estudios se comprobó que Ketoconazol podía ser seguro tanto en niños como en embarazadas, y que entre sus efectos más perjudiciales es el aumento que puede dar en las enzimas hepáticas sin embargo se considera que el aumento es leve y que es importante realizar controles para evitar futuras implicaciones a nivel hepático.	

Nota: Elaboración propia, 2019

En la tabla 12, se observa que según los resultados de los estudios realizados con Ketoconazol en cuanto a la seguridad; a pesar de producir un aumento de las enzimas hepáticas en algunos casos, su aumento se considera leve en la mayoría, presentando buena tolerancia en los pacientes sin efectos adversos que se consideren graves o muy destacables, comprobando su seguridad de uso por un tiempo de 6 meses. Según Young et al (2018) solo 7 pacientes de 108, se vieron obligados a dejar el uso de Ketoconazol por reacciones adversas, mostrando así que un 6,4% dejó el tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes asociados con el uso de Ketoconazol son hepatotoxicidad, insuficiencia suprarrenal y malestar gastrointestinal. Los efectos secundarios ocurren al menos en un 15% de los pacientes y han limitado el uso del Ketoconazol. (Lau, Rutledge y Aghi, 2015)

En contraste con otros medicamentos para Síndrome de Cushing, puede durar varias semanas en ver el beneficio completo de un ajuste de la dosis, pero el riesgo de hipoadrenalismo es menor, pero con el paso de las semanas es eficaz para controlar los síntomas del Síndrome de Cushing. En el caso de las mujeres, sus propiedades antiandrogénicas se ven afectadas, pero en los hombres se han informado casos de ginecomastia y disminución de la libido. La disfunción de las enzimas hepáticas puede ocurrir hasta en un 10% por lo que no se considera

un efecto secundario común, provocando rara vez insuficiencia hepática aguda y fatalidad. Además, posee el beneficio adicional de reducir el colesterol total y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Trainer, 2013).

De igual manera, según Pivonello, Leo, Cozzolino y Colao (2016), el Ketoconazol también se ha utilizado con éxito en niños y en ancianos, pero las conclusiones sobre la seguridad del tratamiento con Ketoconazol en estas poblaciones requieren estudios en un mayor número de pacientes para establecer su mayor seguridad al utilizarlo.

Pasireotida

A continuación, en la Tabla 12, se observan resultados de efectos no deseados al utilizar Pasireotida para tratar Síndrome de Cushing

Tabla 13. Estudios realizados en Pasireotida y su seguridad.

Estudios realizados y resultados	<p>Según Constanzo y Picó se observó en un estudio realizado en el año 2012 que la frecuencia de efectos adversos gastrointestinales era la siguiente: diarrea 58%, náuseas 52%, dolor abdominal 24% y de colelitiasis 30%. Estos análisis demostraron que sus efectos eran parecidos al resto de análogos de la somatostatina, la diferencia más notable en cuanto a los efectos adversos reportados fue que con mayor frecuencia surgió o empeoró la hiperglucemia (p.4).</p> <p>En un estudio realizado en el año 2009 en fase 2 de Pasireotida en pacientes con enfermedad de Cushing se comprobó hiperglucemia en 36% de los pacientes estudiados, comprobando una supresión de la secreción de insulina pero sin que se afectara mucho la secreción de glucagón. En la fase 3 hubo un incremento de la glucemia y la hemoglobina glucosilada después del inicio del tratamiento y continuó mayormente estable a lo largo del estudio. Los grupos fueron tratados</p>
-----------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>con 600 y 900μg en los cuales la hemoglobina glucosilada media basal era de 5,8% y se elevó a 7,2 y 7,4% respectivamente. Los pacientes que no tenían diabetes mellitus al inicio del estudio, de ellos un 48% presentaron al finalizar, una hemoglobina glucosilada de 6,5%. De 129 de pacientes que no tomaban tratamiento para la diabetes, 53 (41%) necesitaron iniciar con al menos un fármaco antidiabético, 21 de 33 (64%) diabéticos requirieron de añadir tratamiento adicional (Constanzo y Picó, 2012).</p>
	<p>Una extensión del estudio anterior, a 24 meses después fue presentada en el año 2012, estudio en el cual no observa ningún incremento en la proporción de pacientes con hiperglucemia. No obstante, por medio de este estudio realizado se encontró que tanto la respuesta al tratamiento como la aparición de hiperglucemia, se originan a pocas semanas de iniciado el tratamiento y se mantiene estable a lo largo del tiempo. Por tanto, la decisión sobre continuar o no, o añadir otros fármacos se podría tomar en la primeras semanas de su inicio (Constanzo y Picó, 2012).</p>
	<p>Colao <i>et al</i> (2014) mencionan que los análogos de SST tienen el potencial de afectar el intervalo QT, aunque solo el 2% de los pacientes de un estudio realizado por 12 meses que recibieron Pasireotida tuvieron una prolongación del intervalo QT al inicio del tratamiento. De igual manera, entre los pacientes con una vesícula biliar normal en la ecografía inicial, y el 20% desarrolló cálculos biliares, de los que un 4% requirió colecistectomía mientras recibían el tratamiento con Pasireotida.</p> <p>La hiperglucemia en este caso tiene la característica de ser secundaria al exceso de cortisol y también, al tratamiento con Pasireotida; las cifras muestran ser</p>

	<p>superiores a las informadas en pacientes tratados con análogos de SST de primera generación como Octreótido y Lanreótido. Por lo tanto, los nuevos fármacos, como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa (DPP-4) y los agonistas del receptor de GLP-1 pueden ser más efectivos para reducir los efectos asociados.</p>
	<p>Según Golor, Hu y Ruffin (2012) en un ensayo aleatorio controlado con placebo, que incluía a más de 70 varones sanos, fueron medidos los niveles de glucosa 2 horas más tarde en los que recibieron 100 µg o menos de Pasireotida resultaron similares a los del placebo; sin embargo, los niveles de glucosa fueron más altos en los participantes que recibieron más de 200 µg de Pasireotida que en aquellos que recibieron un placebo. Los pacientes que recibieron una dosis mayor de 600 µg revelaron niveles más altos de glucosa, y su metabolismo de la glucosa volvió a la normalidad 1 día después.</p>
	<p>En otro estudio que probó incretinas en pacientes sanos con la administración de Pasireotida, al comienzo del estudio se realizó una prueba tolerancia a la glucosa después de recibir las siguientes combinaciones: Pasireotida 600 µg cada 12 horas solo o junto con Metformina (500 mg) dos veces al día, nateglinida 60 mg tres veces por día, vildagliptina 50 mg dos veces al día, o liraglutida 0,6 mg (el único por vía subcutánea) cuatro veces al día. Los resultados 1 semana después de la prueba de tolerancia a la glucosa después de recibir solo Pasireotida aumentó en un 69%; y se redujo en un 13% a 72%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente Metformina, nateglinida, vildagliptina y liraglutida. Proponiendo el uso de incretinas como</p>

	un tratamiento para disminuir la glucosa en diabetes mellitus. (Breitschaft <i>et al</i> , 2014)
	Los estudios clínicos de Pasireotida en voluntarios sanos y en pacientes con Síndrome de Cushing o acromegalia sugieren que los efectos hiperglucémicos asociados con Pasireotida tienen un patrón predecible y podrían manejarse de manera efectiva siguiendo las pautas recomendadas establecidas por las opiniones de expertos. Además, el deterioro del estado glucémico asociado con Pasireotida es reversible al interrumpir el tratamiento, restaurando los parámetros glucémicos a niveles normoglicémicos. (Silverstein, 2016)
Resumen de efectos secundarios o implicaciones de seguridad:	
En los estudios realizados con Pasireotida, se logró evaluar el efecto hiperglucémico tanto en pacientes sanos como en los que ya presentaban Diabetes Mellitus el cual aumentaba en las primeras semanas. Además, se observó que aumentaba el intervalo QT y la probabilidad de tener cálculos biliares como efectos adversos, sin embargo, era en menos del 20% de los pacientes.	

Nota: Elaboración propia, 2019

En la tabla 13, se muestran los estudios realizados en cuanto al uso de Pasireotida y su seguridad demostrando comparativamente, que sus efectos eran parecidos al resto de análogos de la somatostatina, la diferencia más notable fue que con mayor frecuencia surgió o empeoró la hiperglucemia, a pesar de la reducción de la secreción de cortisol. En los estudios realizados en voluntarios sanos, la Pasireotida disminuyó la secreción de insulina e incretinas; además se demostró la normalización de los niveles de glucemia al suspender el tratamiento considerándose transitoria.

A pesar de que algunos pacientes necesitaron iniciar con al menos un fármaco antidiabético o añadir tratamiento adicional, no se reportaron descompensaciones en cetoacidosis. Solo el 2% de los pacientes que recibieron Pasireotida tuvieron una prolongación del intervalo QT al inicio del tratamiento.

La hiperglucemia es considerada común durante el tratamiento con Pasireotida, debido a que afecta la secreción de insulina pancreática, siendo fundamental el autocontrol para tener un correcto control metabólico. También, tomar en cuenta la posibilidad de administrar primeramente Metformina o inhibidores si hay evidencia de la resistencia a la insulina. (Ceccato *et al*, 2015)

El tratamiento médico con Pasireotida puede ser más apropiado para los pacientes con Cortisol Libre Urinario moderadamente elevado. Es importante monitorear las pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento, debido a que pacientes han desarrollado síntomas de insuficiencia suprarrenal. (Newman, 2013)

Tabla 14. Comparación de seguridad entre Ketoconazol y Pasireotida

Ketoconazol	Pasireotida
<p>Aumento de enzimas hepáticas (10%).</p> <p>En 108 pacientes con síndrome de Cushing. La dosis con un rango de 200 a 1,200 mg al día.</p> <p>La mayoría de los cambios consistían en aumentos leves de las enzimas hepáticas. Dos pacientes se recuperaron después de suspender el tratamiento con Ketoconazol, y uno falleció por causas ajenas al</p>	<p>Hiperglucemia (36%) una supresión de la secreción de insulina, se mantiene estable a lo largo del tiempo. De 129 de pacientes que no tomaban tratamiento para la diabetes, 53 (41%) necesitaron iniciar con al menos un fármaco antidiabético, 21 de 33 (64%) diabéticos requirieron de añadir tratamiento adicional (Constanzo y Picó, 2012).</p>

<p>medicamento. Cuatro lo dejaron por falta de efectividad, por lesión hepática (3), insuficiencia suprarrenal (2) y otras reacciones adversas (2), por lo que se puede utilizar de manera segura si se usa con precaución. (Young <i>et al</i>, 2018)</p>	<p>70 varones sanos. Los pacientes que recibieron una dosis mayor de 600 µg revelaron niveles más altos de glucosa, y su metabolismo de la glucosa volvió a la normalidad 1 día después</p>
<p>Náuseas, menstruaciones irregulares, ginecomastia e insuficiencia suprarrenal (15%) (Lau <i>et al</i> 2015).</p>	<p>Cálculos biliares (<20%), aumento del intervalo QT, diarrea (58%), náuseas (Constanzo y Picó, 2012).</p>
<p>Puede usarse en niños, embarazadas y ancianos. (Pivonello <i>et al</i>, 2016)</p>	<p>Para los pacientes con Cortisol Libre Urinario moderadamente elevado (Newman, 2013).</p>

Nota: elaboración propia, 2019

Por lo tanto, si se evalúa la gravedad de los efectos e implicaciones en la seguridad, el fármaco tiene mayor compromiso a largo plazo para el paciente puede ser Ketoconazol debido a que los valores de Pasireotida en las primeras semanas aumentan, pero a lo largo de los años se mantienen constantes; sin embargo, su uso está contraindicado en embarazo y niños.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El siguiente capítulo muestra las conclusiones que se obtuvieron del análisis sobre el tema estudio de la terapia farmacológica del uso entre Ketoconazol y Pasireotida, y sus efectos en pacientes con Síndrome de Cushing endógeno. También, las recomendaciones importantes por tomar en cuenta para futuros tratamientos en los pacientes.

El fármaco Ketoconazol posee mayor disponibilidad, bajo costo y es de fácil administración (vía oral) en comparación con Pasireotida que es más caro con menor disponibilidad, se aplica vía subcutánea, motivos que son importantes en el momento de evaluar la adherencia al tratamiento. Sin embargo, Pasireotida a pesar de ser de costo más elevado, no posee interacciones con alimentos, siendo una de las causas por las que se elige este tratamiento en algunos pacientes, con el fin de no afectar considerablemente el estilo de vida.

Ambos fármacos poseen interacciones con medicamentos; pero Pasireotida al ser un medicamento con poco tiempo en el mercado, no se han realizado todavía ensayos que comprueben las interacciones, desconociendo así su relevancia clínica.

La eficacia para Pasireotida y Ketoconazol, muestran que ambos fármacos alcanzan una efectividad mayor al 50%, pero, con el fármaco Pasireotida se observa un mayor porcentaje de eficacia en los pacientes (mayor al 76%), siendo una elección a largo plazo en caso de que los niveles de cortisol se encuentren moderadamente elevados.

Según los datos de seguridad del Síndrome de Cushing endógeno, el Ketoconazol afecta el aumento de enzimas hepáticas, por lo que no es recomendable su uso en pacientes con problemas hepáticos o a largo plazo; mientras que en Pasireotida su principal efecto es la hiperglucemia, por lo cual se debe manejar cuidadosamente en pacientes con resistencia a la insulina o Diabetes Mellitus; principalmente recomendada en personas sin hipercortisolismo grave y con metabolismo de la glucosa normal.

Recomendaciones

Se recomienda que en el uso de ambos medicamentos, los profesionales de la salud, tanto médicos como farmacéuticos, informen a los pacientes sobre las posibles implicaciones de no tener los cuidados necesarios en cuanto al estilo de vida y dieta al utilizar Pasireotida y Ketoconazol debido a sus posibles interacciones con alimentos y medicamentos.

Para lograr una mejoría de los pacientes con Síndrome de Cushing con respecto a la efectividad que poseen, tanto a corto plazo (Ketoconazol) como a largo plazo (Pasireotida); es fundamental tanto en hospitales de nivel nacional como internacional, permitir el uso y la accesibilidad a estos fármacos de manera controlada, para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir las tasas de mortalidad.

En niños y embarazadas con Síndrome de Cushing endógeno se recomienda el uso de Ketoconazol a dosis bajas, debido a que Pasireotida está contraindicado por la falta de estudios en estas poblaciones; por lo que se considera esencial realizar más estudios para determinar la seguridad y eficacia en niños, embarazo y lactancia.

Se aconseja que en caso de utilizar Ketoconazol o Pasireotida sea bajo estricto control del médico, resultando de vital importancia la realización de controles periódicos al inicio, durante y después del tratamiento, ya sea a nivel glicémico y la revisión de enzimas hepáticas.

A la Caja Costarricense de Seguro Social se le recomienda adquirir Pasireotida para poder utilizar como terapia alternativa al Ketoconazol en Síndrome de Cushing. En caso de utilizarlos, sea bajo estricto control del médico, con controles periódicos en pacientes.

Realizar charlas informativas en la Universidad Internacional de las Américas y otras universidades sobre el Síndrome de Cushing endógeno; y fomentar la búsqueda actualizada en los estudiantes de las carreras de Farmacia y Medicina sobre enfermedades poco conocidas para su detección temprana, investigando sobre los tratamientos nuevos o posibles terapias futuras para el control o curación de este tipo de enfermedades.

Se recomienda al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, llevar a cabo la promoción constante de la actualización e investigación profesional; sobre nuevos tratamientos que salen al mercado y que surgen a nivel internacional; con el fin de darlos a conocer a nivel nacional.

REFERENCIAS

- Aguirre, M., Gutiérrez, S., Quian, J., Ramírez, M. J., & González, V. (2012). Síndrome de Cushing secundario a interacción medicamentosa ritonavir/fluticasona . *Archivos de Pediatría del Uruguay*.
- Aizpún, J. I., Martín, B. R., Quinteiro, S., & Aguilar, R. E. (2016). Hiperactividad suprarrenal: enfermedad o síndrome de Cushing. *Continuom*, 2-4.
- Alfonso, G. O., Biagetti, B. B., Oreja, A. C., & Rodríguez, J. S. (2014). La enfermedad de Cushing en 2012. *Endocrinología y Nutrición*, 61(2).
- Álvarez, P. d., García, L. G., Posada, O. R., Sauza, J. C., & Márquez, P. S. (2014). Hiperkortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura. *Acta Pediátrica de México*.
- Antillón, J. J. (1991). *El Cancer: Fundamentos de Oncología*. San José: Universidad de Costa Rica.
- Araya, V. (2013). Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24.
- Araya, V. (2013). Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 769.
- Arce, V., Catalina, P., & Mallo, F. (2006). *Endocrinología*. España: Universidad de Santiago de Compostela.
- Assie, G., Bahurel, H., & Coste, J. (2007). Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 172-179.
- Aulinas, A., Valassi, E., & Webb, S. (2013). Pronóstico del paciente tratado de síndrome de Cushing. *Elsevier*.
- Aulinas, A., Valassi, E., & Webb, S. (2014). Pronóstico del paciente tratado de síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición*.

- Barahona, M., Resmini, E., & Vilade's, D. (2013). Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1093–1099.
- Biller B, M., Grossman A, & Stewart P. (2008). Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2454 –2462.
- Botina, H. G., Botina, D. R., Sánchez, F. M., & González, A. R. (2017). Presentación de tres casos y revisión en la literatura: Síndrome de Cushing. *Archivos de Medicina*.
- Breitschaft, A., Hu, K., Hermosillo, K., Darstein, C., & Golor, G. (2014). Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 458–465.
- Breitschaft, A., Hu, K., Hermosillo, R., Darstein, C., & Golor, G. (2014). Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 458-465.
- Broersen, L., Jha, M., Biermasz, N., Pereira, A., & Dekkers, O. (2018). Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*.
- Castinetti, F., Brue, T., & Conte, B. (2012). The use of the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone in Cushing's syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 295–299.
- Castinetti, F., Guignat, L., Giraud, P., Muller, M., Drui, P. K., Caron, P., . . . Motte, E. (2014). Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Castinetti, F., Morange, I., Jaquet, P., Conte-Devolx, B., & Brue, T. (2008). Ketoconazole revisited: a preoperative treatment in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 91-99.
- Ceccato, F., Scaroni, C., & Boscaro, M. (2015). Clinical use of pasireotide for Cushing's disease in adults. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 425-431.
- Colao, A., Block, C., Gaztambide, M., Kumar, S., Seufert, J., & Casanueva, F. (2014). Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary*, 180-186.

- Colao, A., Cozzolino, A., & Pivonello, R. (2012). Quality of life in patients with Cushing's disease: a modern approach. *Clinical Endocrinology*, 76(6), 776–777.
- Colao, A., Petersenn, S., & Price, J. N. (2012). Pasireotide B2305 Study Group A 12-month phase 3 study of Pasireotide in Cushing's disease. *The New England Journal of Medicine*, 914-924.
- Comte, S., Zanchi, A., & Gomez, F. (2014). Long-term low-dose ketoconazole treatment in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Diabetes Metabolism Case Report*. doi: 10.1530/EDM-14-0083
- Constanzo, M. B., & Picó, C. d. (2012). Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Cushing. *Elsevier*, 1-6. doi:10.1016/j.endonu.2012.07.008
- Cotillo, P. (2004). *Atención farmacéutica*. Perú: Fondo.
- Danilowicz, K. (2017). Enfermedad de Cushing. *Principios Fundamentales de los Tumores de la Hipófisis*.
- Dean, J. (2018). *Odontología pediátrica y del adolescente*. España: Elsevier.
- Díez, J. J. (1999). Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing. *Revista Cubana Médica*.
- Espinosa, P., Monteros, A. E., Mercado, M., & Sosa, E. (2013). Ketoconazol en el tratamiento de la enfermedad de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 167.
- Feder, M., Bourdeau, I., Vallette, S., Beauregard, H., Ste-Marie, L., & Lacroix, A. (2013). Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III Trial. *Pituitary*.
- Fielders, R., de Bruin, C., Pereira, A., Romijn, J., Netea-Maier, R., Zelissen, P., . . . Lamberts, S. (2010). Pasireotide Alone or with Cabergoline and Ketoconazole. *The New England Journal of Medicine*, 1846-1847. doi:10.1056/NEJMc1000094
- Fielders, R., Hofland, L., & Herder, W. (2010). Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole. *Neuroendocrinology*, 111–115.
- Fielders, R., Sharma, S., & Nieman, L. (2015). Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical Epidemiology*, 289.
- Goldman, L., & Schafer, A. (2013). *Tratado de Medicina* (24 ed.). Elsevier.

- Golor, G., Hu, K., & Ruffin, M. (2012). A first-in-man study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of pasireotide (SOM230), a multireceptor-targeted somatostatin analog, in healthy volunteers. *Drug Design, Development and Therapy*, 71-79.
- González, A., Prats, O., García, L., & Puerro, V. (2012). Evaluación positiva de medicamentos: 1er trimestre 2012. *Sanidad Militar*.
- Graversen, D., Vestergaard, P., Stochholm, K., Gravholt, C., & Jorgensen, J. (2011). Mortality in Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Elsevier*, 278.
- Grossman, A. (2015). Síndrome de Cushing. *University of Oxford*.
- Guaraldi, F., & Salvatori, R. (2012). Síndrome de Cushing: tal vez no tan poco frecuente de una enfermedad endocrina. *The Journal of the American Board of Family Medicine*.
- Guerrero, E. A. (2010). Síndrome de Cushing. *Revista de Actualización Clínica Investiga*.
- Gutiérrez, J. R., & Román, A. G. (2014). Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Cancerología*, 4(20).
- Gutiérrez, J., Builes, C., Toro, J., Gómez, J., Toro, C., & Uribe, F. (2013). Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Cushing. Medellín. *Medicina y laboratorio*, 473-485.
- Gutiérrez, J., Latorre, G., & Campuzano, G. (2009). Síndrome de Cushing. *Medicina & Laboratorio*, 15(9-10), 411.
- Hao, C., & Ku, C. (2004). Guías para el diagnóstico y tratamiento de acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing. *Acta Médica Costarricense*.
- Health, C. A. (2015). *Common Drug Review*. Ottawa.
- Hopkins, S., & Fleseriu, M. (2017). Medical Treatment of Cushing's Disease. *Elsevier*.
- Isidori, A., Graziadio, C., & paragliola, R. (2015). The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *Journal of Hypertension*, 44-60.
- Ketoconazol. (2014). *European Medicines Agency*, 2. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ketoconazole-hra-epar-summary-public_es.pdf

- Lambert, J., Goldberg, L., Fayngold, S., Kostadinov, J., Post, K., & Geer, E. (2013). Predictors of Mortality and Long-term Outcomes in Treated Cushing's Disease: A Study of 346 Patients. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1020.
- Lau, D., Rutledge, C., & Aghi, M. (2015). Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies. *Neurosurgical Focus*, 1-8.
- Laureano, F. C., Campoy, L. L., López, J. M., Contreras, J. C., & Diosdado, M. A. (2000). Eficacia terapéutica del ketoconazol en el síndrome de Cushing. *Anales de pediatría*, 384.
- Licea, V. C., & Altamirano, A. M. (2012). *Epidemiología y estadística en salud clínica*. España: Mac GrawHill.
- Lindholm, J., Juul, S., Astrup, J., & Bjerre, P. (2001). Incidence and late prognosis of Cushing's Syndrome: a population-based study. *Journal Clinic Endrocrinology Metabolism*, 3.
- Lopez, I. T., Moreno, M. d., Capote, L. A., Rodríguez, P. L., & Cabrera, J. R. (2012). Síndrome de Cushing por adenomiopoma. Presentación de caso. *Revista de Ciencias Médicas*, 16(2).
- Loriaux, L. (2017). Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJMra1505550
- Lynch, S. (2019). Efectividad y seguridad de un fármaco. *University of California San Francisco* .
- Mejía, M., Saborío, F., Gei, O., Evans, T., & Alvarado, F. (1999). Tumores de Hipófisis, Síndrome de Cushing. *Univerisdad de Costa Rica*.
- Méndez, P., Barrio, R., Núñez, M., Pérez, C., & Hernández, R. (2009). Tratamiento de la enfermedad de Cushing con ketoconazol. *Anales de pediatría*. doi:10.1016/j.anpedi.2008.11.023
- Mercado, M., & Monteros, A. L. (1999). Síndrome de Cushing. Desafíos diagnósticos y terapéuticos. *Gaceta Médica México*.
- Molitch, M. (2014). Current approaches to the pharmacological management of Cushing's disease. *Elsevier*, 3.

- Momblán, A. M. (2013). Impacto de un programa educativo para el paciente con síndrome de Cushing: Estudio Multicéntrico. *Universitat de Barcelona*.
- Momblán, A. M., Santos, A., Resmini, E., Gómez, M. J., & Webb, S. (2013). *Guía educativa para pacientes con Síndrome de Cushing*. Barcelona.
- Moreno, P. M. (2015). *Enfermedad de Cushing: correlación clínica y molecular*. España: Universidad de Córdoba.
- Newman, L. (2013). Actualización en la terapia médica de la enfermedad de Cushing. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes and Obesity*. doi:10.1097 / MED.0b013e3283631809
- Nguyen, H. C. (2018). Iatrogenic Cushing Syndrome. *Endocrinology*.
- Nieman, L. (2018). Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Korean Endocrine Society*.
- Nieman, L., & Swearingen, B. (2005). Síndrome de Cushing y enfermedad de Cushing. *Bioscientífica*.
- Nordqvist, C. (2018). What is Cushing's syndrome? *Medical News Today*.
- Obwald, A., Plomer, E., Dimopoulou, C., Milian, M., Blaser, R., & Ritzel, K. (2014). Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *European Journal Endocrinology*, 209-215.
- Pas, F., Leebeek, F., Hofland, L., Herder, W., & Feelders, A. (2013). Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clinical Endocrinology*, 78(4), 481- 488.
- Pasireotide (Signifor) for Cushing's disease. (2013). *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 39-40.
- Peña, J. P. (2003). Eficiencia en el uso de los medicamentos. *Revista Cubana de Farmacia*.
- Pereir, A., Tiemensma, J., & Romijn, J. (2010). Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 65–70.
- Petersenn, S., Salgado, L., Schopohl, J., Portocarrero, L., Arnaldi, G., Lacroix, A., . . . Biller, B. (2017). Tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Cushing con pasireotida:

resultados a 5 años de un estudio de extensión de etiqueta abierta de un ensayo de fase III. *Endocrine*.

Pivonello, R., Leo, M., Cozzolino, A., & Colao, A. (2016). The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews*, 385-486. doi:10.1210/er.2013-1048

Pivonello, R., Petersenn, S., Gu, F., Trovato, A., Hughes, G., Ligueros-Saylan, M., . . . Bille, B. (2013). The Benefits of Pasireotide in Patients with Cushing's Disease Are Not Restricted to Patients with Normalization of UFC: Results from a Large 12-Month Study. *Novartis Pharmaceuticals Corporation*.

Porterfield, J. R., Thompson, G. B., Young, W. F., Chow, J. T., & Vel, R. S. (2008). Surgery for Cushing's Syndrome: An Historical Review and Recent Ten-year Experience. *World Journal of Surgery*, 670-671.

Porterfield, J., Thompson, G., Chow, J., Fryrear, R. S., Heerden, J. v., Farley, D., . . . Abboud, C. (2008). Surgery for Cushing's Syndrome: An Historical Review and Recent Ten-year Experience. *World Journal Surgery*, 661.

Prague, J. K., May, S., & Cameron, B. (2013). Easily Missed? Cushing's syndrome. *British Medical Journal*.

Rabell, L. S. (2008). *Guías para elaborar fichas bibliográficas en la redacción de ensayos, monografías y tesis*. Puerto Rico: Universidad de Puerto Rico.

Ramos, D., Lim, D. S., & Fleseriu, M. (2016). Update on medical treatment for Cushing's disease. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. doi:10.1186/s40842-016-0033-9

Reference, G. H. (2019). *Síndrome de Cushing*. Obtenido de <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cushing-disease#inheritance>

Robles, E., Leal, L., & Díaz, C. (2014). Síndrome de deprivación glucocorticoidea. *Instituto Nacional de Endocrinología*.

Ruiz, F. (2014). *Síndrome de Cushing endógeno en Costa Rica: experiencia Clínica del Hospital México en los últimos 20 años*. San José: Universidad de Costa Rica.

Sampieri, R. H., Collado, C. F., & Lucio, M. B. (2010). *Metodología de la investigación* (Quinta ed.). México: Mc Graw Hill.

- Samson, S. (2015). Pasireotide in Acromegaly: An Overview of Current Mechanistic and Clinical Data. *Neuroendocrinología*.
- Santos, S., Santos, E., Gaztambide, S., & Salvador, J. (2009). Diagnóstico y diagnóstico diferencial del Síndrome de Cushing. *Elsevier*, 56(2), 71-82.
- Sawicka, N., Owecki, M., & Ruchala., M. (2018). Pasireotide - Mechanism of Action and Clinical Applications. *Current Drug Metabolism*. doi:10.2174/1389200219666180328113801
- Silverstein, J. (2016). Hiperglucemia inducida por pasireotide en pacientes con enfermedad de Cushing o acromegalia. *Pituitary*. doi:10.1007 / s11102-016-0734-1
- Silverstein, J. (2016). Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary*.
- Social, C. C. (2019). *Lista Oficial de Medicamentos*. Costa Rica.
- Tanzi, M. G. (2013). Pasireotide: Somatostatin analog for Cushing disease. *Elsevier*, 19, 36.
- Thompson, G., Romito, K., Lau, D., & Kim, M. (2017). Síndrome de Cushing. *Health Encyclopedia*.
- Thuy, C. (2018). Iatrogenic Cushing Syndrome Differential Diagnoses. *Universidad de Pittsburgh*.
- Thuy, C. (2018). What are the adverse effects of ketoconazole in the treatment of endogenous Cushing syndrome? *Medscape Logo*.
- Tiryakioglu, O., Ugurlu, S., Yalin, S., Yirmibescik, S., Caglar, E., Kadioglu, D. O., & Kadioglu, P. (2010). Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo*.
- Trainer, P. (2013). New options for the medical treatment of Cushing's syndrome. *Indian Journal Endocrinology Metabolism*.
- Vargas, M. L., & Costa, C. V. (2009). Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinología y nutrición*, 56(1), 1- 49. doi:doi:10.1016/S1575-0922(09)70191-3

Young, J., Bertherat, J., Vantyghem, M., Chanbre, O., Senoussi, S., Chadarevian, R., & Castinetti, F. (2018). Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a compassionate use program in France. *European Journal of Endocrinology*.