



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

TRABAJO FIN DE GRADO

Título

SÍNDROME DE CUSHING IATROGÉNICO

AUTOR: Oliver Hurtado, Carmen.

Modalidad: modelo A

TUTOR: Ani Gasparyan Hovhannisyán.

Departamento y Área: Farmacología.

Curso académico: 2022-2023.

Convocatoria de: junio 2023

ÍNDICE

• Resumen	Página 3
• Introducción	Página 4-8
• ¿Qué es el Síndrome de Cushing?	Página 9
• Diagnostico	Página 10-12
• Sintomatología y comorbilidades/complicaciones	Página 12-17
• Tratamiento farmacológico	Página 17-20
• Materiales y métodos	Página 21
• Resultados	Página 22-25
• Discusión	Página 29-33
• Conclusión	Página 34
• Bibliografía	Página 38-39

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: síntomas y signos del Síndrome de Cushing	Página 13-14
TABLA 2: resumen de los resultados de los ensayos clínicos	Página 27
TABLA 3: ensayos realizados en los tres tipos de estudio	Página 30
TABLA 4: resumen de todos los fármacos que toma el paciente	Página 36

ÍNDICE DE FIGURAS:

FIGURA 1: estructura del cortisol	Página 7
FIGURA 2: Como mantener equilibrados los niveles de cortisol	Página 9
FIGURA 3: Síntomas SC	Página 16
FIGURA 4: cadena de factores de riesgo	Página 19
FIGURA 5: esquema tratamiento farmacológico	Página 23
FIGURA 6: esquema visual del tratamiento	Página 23
FIGURA 7: diagrama ensayo clínico aleatorizado con osilodrostat	Página 25

- **RESUMEN:**

El Síndrome de Cushing (SC) consiste en un conjunto de signos y síntomas producidos por las concentraciones elevadas de glucocorticoides en la circulación. El exceso de los mismos puede originarse en las glándulas suprarrenales (SC endógeno) o por la administración de glucocorticoides a dosis supra fisiológicas por tiempo prolongado (SC exógeno). A su vez, el SC endógeno puede ser independiente o dependiente de adrenocorticotropina (ACTH). El independiente de ACTH resulta de la secreción excesiva de cortisol por parte de los tumores suprarrenales benignos o malignos. El dependiente de ACTH es frecuentemente ocasionado por la secreción hipofisaria de ACTH. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, el SC continúa siendo un reto para el clínico.

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar los tratamientos actuales y los nuevos para valorar su eficacia, para poder evitar la cirugía que es el método más agresivo, aunque en algunos casos es inevitable. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos, (Medline con su buscado en Pubmed, Cinical Trials, etc.), de todos los estudios clínicos, localizando 7 estudios clínicos que evaluaban la eficacia de las distintas estrategias farmacológicas en los pacientes con SC.

Se han realizado 4 ensayos clínicos de tipo multicéntrico, donde el objetivo era evaluar la seguridad y la eficacia del osilodrostat y levoketoconazol, en comparación con el placebo en pacientes con Cushing y excreción media de cortisol libre en orina (mUFC) > 1,3 veces el límite superior normal (LSN). En los ensayos que emplearon levoketoconazol, se observó que este a largo plazo, mantuvo beneficios clínicos y bioquímicos en la mayoría de los pacientes que completaron el periodo, sin aparición de efectos adversos. Los ensayos que usaron osilodrostat, se normalizó la excreción de mUFC (excreción media de cortisol libre en orina) en la mayoría de los pacientes y mantuvo lo

efectos durante todo el estudio, es decir, el perfil de seguridad fue favorable. Observándose una reducción > 80% en la semana 12.

Se necesita más investigación en esta enfermedad ya que, el síndrome de Cushing es poco frecuente, gran número de sus manifestaciones que constituyen los primeros motivos de consulta tienen alta prevalencia en la población y no son conscientes de la gravedad que puede llegar a causar esta enfermedad. Hay que buscar un tratamiento más efectivo, para evitar la necesidad de la cirugía que es un método más invasivo. También es importante, detectar a tiempo los síntomas para que no llegue a una situación peor, como la aparición de un tumor.

Palabras clave: Síndrome de Cushing, cortisol, ACTH.



• INTRODUCCIÓN

• EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

El síndrome de Cushing (SC) de naturaleza endógena es una enfermedad con una prevalencia muy baja: se dan menos de 35-40 casos por millón de habitantes. La prevalencia más alta se encuentra entre los 15 y 60 años y afecta principalmente a mujeres (8 a 1 es la relación mujer: hombre). Si bien el síndrome de Cushing es poco frecuente, gran número de sus manifestaciones que constituyen los primeros motivos de consulta tienen alta prevalencia en la población. Entre ellos merecen citarse la obesidad (hasta 30% en las mujeres), la hipertensión arterial (20-25%), la diabetes (4-5%), la osteoporosis (15% en posmenopáusicas), los trastornos del ciclo menstrual (20-25%) y la depresión.

El síndrome de Cushing se clasifica en endógeno y exógeno.

- El hipercortisolismo endógeno se pueden clasificar fisiopatológicamente en dos grupos:

1.1- ACTH-dependiente:

Valores aumentados de ACTH que estimulan la producción de cortisol por la corteza suprarrenal con pérdida del ritmo normal de su secreción e incremento de la amplitud (1). Los valores de cortisol plasmático aumentados inhiben la producción de CRF por el hipotálamo y la de ACTH por las células hipofisarias normales. Las causas pueden ser:

- Tumor hipofisario (Enfermedad de Cushing).
- Tumor secretor de ACTH ectópico.
- Producción ectópica de CRF.

1.2- ACTH-independiente:

Las glándulas suprarrenales producen de forma autónoma y excesiva cortisol. El cortisol elevado frena la secreción de CRF y ACTH. Las causas pueden ser:

- Tumor de la corteza suprarrenal (adenoma o carcinoma)
- Hiperplasia nodular suprarrenal.
- Sd. De McCune-Albright
- Hipercortisolismo exógeno o Síndrome de Cushing iatrogénico:
Es la causa más frecuente de Sd. De Cushing en la infancia y adolescencia, secundaria a la administración exógena de glucocorticoides o ACTH, como parte de tratamiento a diversas patologías. Se reduce la producción de ACTH, y se produce una atrofia de la corteza suprarrenal que persiste unos meses tras suprimir la cortico terapia. La administración de ACTH tiene efectos clínicos similares, aunque en general menos intenso, con hiperplasia difusa y bilateral de ambas suprarrenales e hipofunción hipotálamo-hipofisaria.

¿QUÉ ES LA ACTH?

Es la hormona adrenocorticotrópica, también denominándose corticotropina. Se produce en la glándula pituitaria y se secreta en la sangre, donde estimula las glándulas suprarrenales para producir cortisol.

- Si hay muy poco cortisol en el cuerpo (hipocortisolismo), se forma más ACTH, lo que estimula la liberación de cortisol en la corteza suprarrenal.
- Si hay demasiado cortisol en el cuerpo (hipercortisolismo), la producción de ACTH por la glándula pituitaria se reduce.

Por lo tanto, los niveles de ACTH siempre deben evaluarse en relación con el nivel de cortisol y las alteraciones en sus niveles plasmáticos pueden ser causadas por enfermedades de la glándula pituitaria, así como por enfermedades de la glándula suprarrenal.

Al igual que el cortisol, la ACTH es una de las hormonas del estrés y está sujeta a fluctuaciones durante el día: el valor es más alto en las primeras horas de la mañana, el valor más bajo se encuentra en las primeras horas de la noche. Los rangos de referencia para los valores normales de ACTH son:

- De 10 a 60 picogramos / mililitro (de 7 a.m. A 10 a.m.)
- Menos de 30 picogramos / mililitro (8 pm a 10 pm)

Para determinar el valor de ACTH, se toma una muestra de sangre y se examina en el laboratorio.

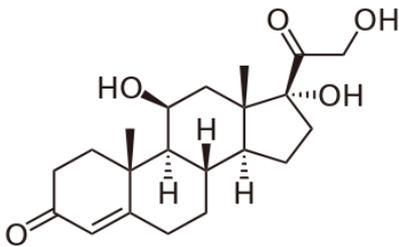
El efecto principal de la ACTH es estimular la liberación de cortisol, para que desempeñe sus funciones (2).

¿QUÉ ES EL CORTISOL?

El cortisol es el glucocorticoide más importante en el ser humano, producido por la capa fascicular de la corteza de la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre. Se produce en pulsos, siendo el momento de su máxima liberación principalmente a primera hora de la mañana y liberándose muy poca cantidad por la noche. Sus funciones principales son incrementar el nivel de azúcar en la sangre (glucemia) a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos. Además, disminuye la formación ósea (3).

Varias formas sintéticas de cortisol se usan para tratar una gran variedad de enfermedades diferentes.

Figura 1: Estructura del cortisol



Cuando el cuerpo produce demasiado cortisol, aparece el síndrome de Cushing, independientemente de la causa. Algunos pacientes padecen síndrome de Cushing porque tienen un tumor en las glándulas suprarrenales, que hace que produzcan demasiado cortisol.

Otros pacientes tienen síndrome de Cushing porque producen demasiada hormona ACTH, que estimula a las suprarrenales para que produzcan cortisol.

¿POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE EL CORTISOL?

El cortisol es importante para el metabolismo y la función inmunológica y es una de las hormonas principales para la respuesta del cuerpo al estrés agudo y crónico (4). De hecho interviene en otras funciones de nuestro organismo relacionadas con el manejo del estrés:

- Interviene en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas para la obtención de energía.
- Controla la presión sanguínea.
- Equilibra los niveles de glucosa en sangre.
- Controla el ciclo de vigilia/sueño.
- Eleva la energía para permitir un adecuado manejo del estrés.
- Ayuda a equilibrar la sal y el agua del cuerpo.
- Contribuye a la concentración y memoria.

¿QUÉ EFECTOS SE ESPERAN ANTE UN AUMENTO PROLONGADO DE LOS NIVELES DE CORTISOL?

Un exceso de cortisol puede alterar muchas funciones, ya que, durante un periodo de estrés prolongado, nuestro cuerpo se mantendrá alerta alterando las funciones de nuestros órganos y sistemas para obtener y ahorrar el máximo de energía que necesita nuestro cuerpo para vivir.

- El sistema inmunológico se paraliza ya que el estrés consume mucha energía. Por tanto, nuestro cuerpo será más propenso a enfermedades alérgicas y otras enfermedades infecciosas.
- El sistema digestivo se ve afectado en una mayor secreción de ácidos en el estómago (gastritis), estreñimiento o diarreas. Las personas que tiene problemas de estómago, en primavera/verano suelen sufrir más episodios de gastritis por el aumento de cortisol, debido a que están más expuestos al sol.
- El sistema cardiovascular se verá afectado por el aumento de la presión arterial.

Como esta hormona nos mantiene despiertos, los niveles altos no permiten la conciliación del sueño reparador, por lo que nuestro cerebro se verá afectado por una falta de concentración y memoria.

Los niveles altos de cortisol en sangre y dentro de las células, producen sobrepeso, porque favorece la retención de grasa y líquidos, provoca desequilibrio de azúcar en sangre, aumentando el riesgo de diabetes tipo II. En la piel produce problemas dermatológicos como acné, herpes, psoriasis.

Por último, el alto consumo de energía que sufre nuestro cuerpo, puede ocasionar el síndrome de fatiga crónica, trastornos de otras hormonas como tiroideas y depresión por agotamiento.

¿CÓMO MANTENER EQUILIBRADOS LOS NIVELES DE CORTISOL?

Existen una serie de técnicas que permiten controlar los niveles de cortisol, siempre y cuando no haya una causa patológica que altere sus niveles plasmáticos.

- Buena higiene del sueño que incluye dormir 7-8 horas al día sin interrupciones, e ir a dormir a la misma hora todos los días.

- No consumir cafeína ya que mantiene los niveles de cortisol altos.
- Es aconsejable hacer técnicas de relajación, como yoga, meditación, lectura, etc.
- Hacer ejercicio moderado o intenso, que permite reducir la ansiedad.
- Seguir una dieta mediterránea. Si fuese necesario tomar suplementos, ricos en Omega 3 (que activa las glándulas suprarrenales regulando la producción de cortisol) y vitamina C (segrega dopamina, la hormona de la felicidad). Es muy importante mantenerse bien hidratados.

Figura 2: cómo mantener equilibrados los niveles de cortisol



• ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE CUSHING?

El síndrome de Cushing es una enfermedad rara provocada por un exceso de la hormona cortisol en el cuerpo. También conocido como *hipercortisolismo*, es una entidad clínica producida por la exposición prolongada a glucocorticoides o a un tumor. Puede tener diferentes causas y la más frecuente es la provocada por administración exógena de glucocorticoides (5).

Los glucocorticoides (GC) son agonistas altamente liposolubles que difunden a través de la membrana plasmática y se unen al receptor que está en el citoplasma celular. Son hormonas de la familia de los corticosteroides que participan en la regulación del metabolismo de carbohidratos favoreciendo la gluconeogénesis (es una ruta metabólica anabólica que permite la biosíntesis

de glucosa a partir de precursores no glucídicos) y la glucogenólisis (es un proceso catabólico y hace referencia a la degradación de glucógeno a glucosa o glucosa 6-fosfato). Su acción reguladora se extiende también al metabolismo intermedio de grasas y proteínas. El receptor se encuentra en el citoplasma en forma inactiva hasta que se une al ligando esteroide. Luego de esta unión, el receptor se activa y transloca al núcleo. Cuando se encuentra inactivo el receptor forma un complejo con otras proteínas incluyendo las denominadas proteínas HSP 70 y 90. La consecuencia del proceso lleva el tiempo que requiere la síntesis de proteínas, por lo tanto la mayoría de las acciones de los corticoides no son inmediatas y se observan luego de varias horas desde la administración.

Los GC se producen principalmente en la corteza suprarrenal de los seres humanos y son el cortisol, la cortisona y la corticosterona. La causa principal es la presencia de tejido tumoral en alguna de las estructuras anatómicas que regulan la liberación de los GC. A veces hay un tumor en las glándulas suprarrenales que produce demasiado cortisol. Otras veces el tumor está en la hipófisis (una pequeña glándula situada en la base del cerebro que produce hormonas que a su vez regulan a las otras glándulas del cuerpo productoras de hormonas).

Algunos tumores de la hipófisis (o hipofisarios) producen ACTH. Los tumores hipofisarios casi nunca son cancerosos.

La síntesis y liberación de los GC depende de la ACTH, estos se eliminan por metabolismo hepático, por lo que la fracción de excreción urinaria de droga activa es inferior al 20%, excepto para la dexametasona.

• DIAGNÓSTICO

Existen varios tipos de pruebas que sirven para poder confirmar el Síndrome de Cushing (6,7):

- **Cortisol libre urinario en orina de 24 h.** El cortisol libre urinario (CLU) se considera el test diagnóstico de hiperfunción adrenal más sensible y específico, establece una diferencia entre obesidad y el síndrome de

Cushing con 5-11% falsos positivos. Si se utiliza cromatografía líquida con alta presión, los valores normales son < 50 microgramos/24h, con falsos positivos por el uso de la carbamazepina. Un cortisol libre urinario >250-300 microgramos/ 24h en ausencia de estrés, es diagnóstico de Sd. De Cushing.

- **Test de supresión con dosis baja de la dexametasona.** Ausencia de bloqueo de la liberación de cortisol (en sangre y/o orina 24h) tras la administración de Dexametasona 25mg/kg máximo 1 mg a las 23 horas (un corticoide sintético, que normalmente frena la producción de cortisol por las glándulas suprarrenales) y se determina el cortisol plasmático a las 8 horas del día siguiente. Es un buen test de screening por su sencillez y sensibilidad, aunque tiene baja especificidad. Son causa de falsos positivos el estrés, la obesidad y la depresión endógena.
- **Cortisol plasmático.** Los valores normales son por la mañana y varían entre 5-25 microgramos/dl y descienden a menos del 50% por la noche. La pérdida de la variación diurna es útil para el diagnóstico de síndrome de Cushing aunque de baja especificidad.
- **Cortisol en saliva.** En adultos la concentración de cortisol en saliva nocturna >0,22 mg/dl se considera un criterio de diagnóstico.
- **Test largo con dosis bajas de dexametasona.** Se administran 20 microgramos/kg/dosis cada 6 horas durante 2 días, se determina el cortisol por la mañana.

Estas pruebas no siempre permiten diagnosticar concluyentemente el síndrome de Cushing, porque existen otras enfermedades y situaciones clínicas que pueden causar un exceso de cortisol o una regulación anormal de la producción de esta hormona. Las situaciones clínicas que emulan el síndrome de Cushing se denominan estados de “pseudo Cushing”, donde cabe destacar:

- Ejercicio intenso.
- Embarazo.
- Diabetes no controlada.
- Apneas del sueño.
- Dolor.

- Alcoholismo.
- Patología psiquiátrica.
- Estrés.
- Obesidad extrema.
- **Tomografía computarizada**. Se realiza una exploración corporal completa para determinar la causa del exceso de cortisol, como la presencia de tumores en la glándula pituitaria o suprarrenal.
- **Imágenes por resonancia magnética (IRM)**. La resonancia magnética de todo el cuerpo proporciona imágenes detalladas de los órganos internos que se requieren para localizar tumores.

Debido a la similitud en los síntomas y en los resultados de los test de diagnóstico, puede haber confusión en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de esa patología primaria, entonces no da resultados, lo que puede permitir diagnosticar síndrome de Cushing.

- La mejor prueba para distinguir un tumor productor de ACTH en la hipófisis (si este no se ve en las imágenes radiológicas) de uno situado en cualquier otra parte del cuerpo es un procedimiento llamado **cateterismo de senos petrosos inferiores o CSPI**. Esta prueba consiste en insertar un pequeño tubo de plástico en las venas izquierda y derecha de las ingles (o del cuello) e ir subiendo hasta llegar a las venas cerca de la hipófisis. Se extrae sangre de estas zonas, y también de una vena del brazo. Durante el proceso se inyecta una medicación que eleva la producción y secreción de ACTH de la hipófisis. Se hace el diagnóstico comparando los niveles de ACTH alcanzados cerca de la hipófisis en respuesta a la medicación con la concentración alcanzada en una vena periférica.

Una vez confirmado el síndrome, es necesario hacer el diagnóstico etiológico diferenciando la hiperfunción adrenal independiente de la ACTH de la pendiente.

Se mide la concentración en sangre, en orina de 24 horas o en saliva de cortisol para confirmar su hipersecreción.

- *ACTH normal o elevada* (en comparación con los valores de referencia normales de cada laboratorio): síndrome de Cushing ACTH-dependiente.
- *ACTH baja* (en comparación con los valores de referencia normales de cada laboratorio): síndrome de Cushing ACTH-independiente.

Diferentes pruebas radiofisiológicas (RMN de la hipófisis, TAC o RMN de suprarrenales y a veces, de tórax) permiten identificar adenomas u otros tumores.

También existe la posibilidad de visualizar la hipófisis mediante una exploración llamada resonancia magnética (RM). Si se muestra un tumor definido de cierto tamaño y los resultados del test de supresión con dexametasona y de estimulación con CRH son compatibles con la enfermedad de Cushing, puede que no haga falta el CSPI. De todos modos, aproximadamente el 10% de la población sana puede mostrar una imagen anómala en la hipófisis, que podría parecer un tumor. Por lo tanto, la presencia de una zona anómala únicamente no confirma el diagnóstico de enfermedad de Cushing. Además, en aproximadamente el 50% de los casos de enfermedad de Cushing el tumor es demasiado pequeño para ser detectado. Por eso, la ausencia de tumor en la resonancia no excluye necesariamente la enfermedad de Cushing.

• SINTOMATOLOGÍA Y COMORBILIDADES/COMPLICACIONES.

¿Qué síntomas presenta el paciente con Síndrome de Cushing?

Los síntomas principales se muestran en la Tabla 1. Este síndrome presenta un cuadro clínico resultante del exceso crónico de cortisol circulante. Los pacientes pueden presentar uno o varios de estos síntomas:

Tabla 1: *síntomas y signos del Síndrome de Cushing (8).*

SÍNTOMAS FRECUENTES	SÍNTOMAS MENOS FRECUENTES
Obesidad central	Acné
Cara LUNA LLENA (enrojecida y	Depresión

redondeada)	
Excesiva grasa alrededor del cuello	Infecciones recurrentes
Cansancio fácil	Hinchazón de pies
Crecimiento del vello en exceso (mujeres)	Calvicie
Mala memoria a corto plazo	Debilidad muscular
Hematomas	Insomnio
Hipertensión arterial	Tendencia a fracturas
Irregularidad menstrual	Piel fina y estrías rojas
Irritabilidad	Diabetes

La **corticoterapia** prolongada, produce una obesidad centrípeta con acumulación de los adipocitos en la espalda, abdomen y cara. Los corticoides promueven al crecimiento del adipocito en la región del tronco de forma directa. En la piel es común la atrofia por pérdida de la grasa subcutánea y adelgazamiento del estrato corneo, los trastornos de cicatrización y la fragilidad capilar por lo que aparece equimosis. El signo más característico es la aparición de estrías purpúreas. Estrías cutáneas rojo venosa, de más de 1 cm de tamaño, que se localizan preferentemente en el abdomen, aunque también pueden aparecer en cintura, nalgas, mamas y brazos, se producen por la pérdida de tejido subcutáneo. El exceso de glucocorticoides provoca atrofia cutánea, dándole a la piel un aspecto de papel de fumar, lo que conduce a equimosis y hematomas en las zonas de apoyo de codos, con pequeños traumatismos; en la cara aparece eritema facial y pueden aparecer lesiones papulares que se localizan en cara, tórax y espalda (9,10).

Entre los síntomas, también se pueden encontrar:

- El **hipercortisolismo** se manifiesta de manera diferente en hombres y mujeres. Los hombres tienen disminución de la libido y disfunción eréctil, mientras que las mujeres tienen menstruaciones irregulares.

- El **hirsutismo** y la **alopecia**, ocurren en un cierto porcentaje de mujeres debido al aumento concomitante de los andrógenos circulantes, secretados directamente por las glándulas suprarrenales.
- La **infertilidad** es común en hombres y mujeres. Es muy importante la detección precoz y tratamiento oportuno a tiempo, porque a medida que se produce retraso en el diagnóstico y dificultades para lograr la curación, aumenta la morbimortalidad de esta enfermedad.
- **Obesidad centrípeta**: por su localización preferente en peritoneo, mediastino y tejido celular subcutáneo que afecta preferentemente a cara y cuello. Las extremidades quedan relativamente delgadas. Esto se debe a que los glucocorticoides facilitan los efectos lipolíticos y produce un aumento de los ácidos grasos que circulan en forma libre en el plasma.
- **Retraso en el crecimiento y pubertad**: los glucocorticoides suprimen el crecimiento longitudinal sobre todo en niños, a través, de diferentes mecanismos: inhibición de la secreción de GH, inducción de factores anti IGF-I (factor de crecimiento insulínico de tipo) o inhibición de la síntesis de mucopolisacáridos de la matriz ósea del cartílago de crecimiento y de la proliferación epifisaria.
- **Osteopenia** que puede conducir a fracturas, provocadas por el bloqueo de la absorción intestinal del calcio, como consecuencia de la inhibición de la acción de la vitamina D en la luz intestinal; por inhibición de la hidroxilación hepática de la vitamina D y por inhibición de la reabsorción tubular de calcio.
- **Debilidad muscular**: el hipercortisolismo disminuye la síntesis proteica, produciendo atrofia de fibras musculares.
- **Hipertensión**: el cortisol puede incrementar la actividad del sistema reína-angiotensina, produciendo elevación de angiotensinógeno y angiotensina.

Figura 3: Síntomas SC



Si el hiper cortisolismo no se trata durante un periodo prolongado, puede provocar:

- Fracturas óseas por pérdida ósea
- Presión arterial alta a largo plazo
- Diabetes tipo 2
- Infecciones graves
- Cálculos renales
- En caso de tumores hipofisarios, puede interferir con otras producciones hormonales

Para ellos, es importante tener en cuenta varios factores que van a permitir controlar los niveles de cortisol:

- Cuidar de la salud, comer bien, hacer ejercicio de manera regular. Importante a tener en cuenta, hay que evitar ejercicio intenso o deportes que faciliten las caídas, para evitar las fracturas de huesos.
- Preguntar al médico, si tu dieta incluye suficiente calcio y vitamina D. Esto ayuda a fortalecer los huesos. Los alimentos que deben evitarse: Limite la ingesta de sodio (alimentos salados) y grasas.
- Dejar los malos hábitos. Dejar de fumar, no beber demasiado alcohol.
- Asegurarse que tomas toda la dosis durante el tiempo prescrito de cualquier medicamento que te receten.

- Acudir al médico si cualquier síntoma empeora.
- Si tras la cirugía hipofisaria te encuentras mal o tienes síntomas parecidos a los de la gripe, ponte en contacto con tu médico.

Además, también es importante tener en cuenta una serie de recomendaciones para controlar o prevenir las complicaciones derivadas del SC:

Medida de control en la toma de la tensión arterial:

- Mantener cifras de la PA por debajo de 140/90 mmHg.
- La toma de la presión arterial debe hacerse a la misma hora y en reposo.
- No haber fumado o ingerido cafeína 30 min antes de la toma.
- Debe estar sentado, brazo apoyado, no hablar y mantener las piernas cruzadas.
- Realizar las determinaciones en el mismo brazo y con intervalos de 2 min en cada una de ellas.
- No olvidar de tomar el tratamiento en los horarios indicados.

Recomendaciones en la hipertensión arterial:

- Mantener peso normal.
- Dieta rica en frutas, vegetales, bajo en contenido graso. Potenciar el sabor natural de los alimentos realizando cocción al vapor y utilizando potenciadores de sabor (aceite, vinagre, limón, ajo, cebolla).
- No consumir más de 2,4 gramos de sodio al día.
- Realizar actividad física aeróbica durante 30 min al día, todos los días de la semana.
- Moderar el consumo de alcohol.

Recomendaciones para un paciente con diabetes:

- Mantener el peso corporal ideal.
- Establecer horarios de comida, no comer entre horas. No omitir ninguna toma.
- Ingerir 1,5-2 litros de agua al día.
- Evitar consumo de alcohol.

- Usar sustitutivos de azúcar.
- Eliminar hidratos de carbono simples. (helados, refrescos, dulces, etc.)
- Incluir alimentos de hidratos de carbono complejos (haba, lentejas, garbanzos, avena, frutas, verduras, etc.)
- Aumentar consumo de fibra.
- Hacer ejercicio moderado.

Recomendaciones para la osteoporosis:

- Prevenir las caídas.
- Ingesta de calcio diario 800-1200mg/día.
- Aporte de vitamina D 400-800 UI/día, potasio (frutas, tomates, etc.)
- Evitar tabaco, alcohol y café.
- Evitar el estrés con técnicas de relajación.

Recomendaciones para la obesidad:

- Realizar un buen ajuste calórico, pesando los alimentos.
- Cocinar los alimentos de manera sencilla, cocinarlos a la plancha, al horno, hervidas, no tomar ni rebozados ni fritos.
- Evitar el azúcar.
- Comer sentado, despacio y masticando bien los alimentos.

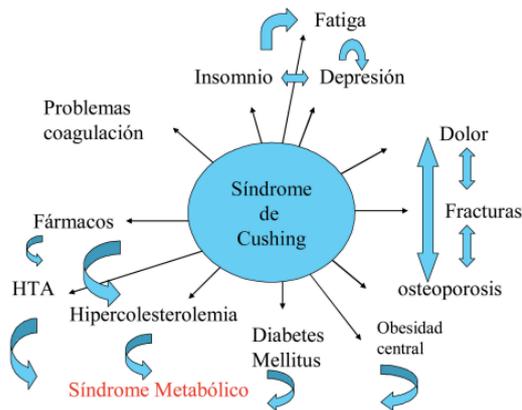
¿Pueden desaparecer los síntomas?

Cuando los niveles de cortisol vuelven a la normalidad, la mayoría de los síntomas remiten aunque, no siempre del todo. Un paciente que ha sufrido síndrome de Cushing y ya está curado, debe llevar cuidado porque tiene mayor riesgo cardiovascular, por esta razón, es importante que siga las siguientes recomendaciones:

- Haga las comidas en horarios regulares y no saltarse tomas (tomar más pescado que carne).
- Usar sacarina, aspartamo.
- Consumir verdura en todas las comidas, fruta, aumentar el consumo de fibra.
- Eliminar el tabaco.

- Hacer ejercicio físico (reducir el peso).
- Ingerir agua de 1,5 a 2 litros.
- Reducir el consumo de alcohol.

Figura 4: cadena de los factores de riesgo



• TRATAMIENTO

El mejor tratamiento para la enfermedad de Cushing será la extirpación del tumor mediante cirugía. Esta opción es recomendable para aquellos que tienen un tumor que no se extiende por fuera de la hipófisis, y cuyo estado general es lo suficientemente bueno como para someterse a la anestesia. Se suele llevar a cabo a por un proceso que se llama cirugía transfenoidal y permite alcanzar la hipófisis sin abrir el cráneo.

Esta ruta es menos traumática para el paciente y permite una recuperación más rápida. Al quitar sólo el tumor, el resto de la hipófisis queda intacta por lo que con el tiempo podrá funcionar de manera normal. La cirugía tiene éxito en el 70-90% de los casos cuando la llevan a cabo los cirujanos hipofisarios especialistas. De todos modos, el tumor puede reproducirse en el 15% de los pacientes, probablemente por una extirpación incompleta del tumor en la cirugía previa o por una reactivación de la lesión, a veces años después.

Otras opciones de terapia son la radioterapia de toda hipófisis o la radiocirugía, que consiste en irradiar el tejido tumoral más selectivamente cuando el tumor es visible en la RM. Este puede ser el único tratamiento, o puede utilizarse si la cirugía hipofisaria no tiene éxito. Este tipo de terapias pueden tardar hasta 10 años en hacer un efecto completo. Mientras tanto, los pacientes deben tomar fármacos para reducir la producción de cortisol por las glándulas suprarrenales. Un efecto contralateral importante es que la radioterapia puede afectar a otras células de la hipófisis que producen otras hormonas, y desembocar en una falta de función de alguna de ellas, que requerirá administrar un tratamiento sustitutivo (por ejemplo de las hormonas tiroideas, sexuales, etc.) En consecuencia, hasta el 50% de los pacientes necesitan tomar otras hormonas hasta diez años después del tratamiento.

La extirpación de ambas glándulas suprarrenales también implica que el cuerpo ya no pueda producir cortisol. Ya que las hormonas suprarrenales son necesarias para vivir, es necesario tomar de por vida una hormona que cumpla la acción del cortisol junto con otra hormona llamada fludrocortisona (Astonín®), que controla el balance de agua y sal. Un neuroendocrinólogo o endocrinólogo especializado en la hipófisis puede ayudarle a decidir el mejor tratamiento. Actualmente se están probando nuevos fármacos en ensayos clínicos, pero hasta el momento los medicamentos para reducir el cortisol, por sí solos, no son satisfactorios a largo plazo. Estos fármacos se utilizan normalmente junto a la radioterapia (o para preparar al paciente para la cirugía) (11).

¿Qué pasa si el tratamiento no funciona?

A veces, se recomienda una segunda operación si no se encontró ningún tumor durante la intervención. Otra alternativa que se puede considerar, es la irradiación de la hipófisis.

Otra opción sería, se puede extirpar las suprarrenales. Esto hace que el cuerpo deje de fabricar cortisol, y por tanto los síntomas de la enfermedad de Cushing mejoran, aunque el tumor hipofisario queda sin tratamiento. Además hay algunos medicamentos que, reducen la producción suprarrenal de cortisol y

que pueden prescribirse antes de operar o mientras se espera el efecto de la radioterapia. La extirpación de ambas suprarrenales también implica que el cuerpo ya no pueda producir cortisol. Ya que las hormonas suprarrenales son necesarias para vivir, es necesario tomar de por vida una hormona que cumpla la acción del cortisol junto con otra hormona llamada fludrocortisona (Astonín®), que controla el balance de agua y sal. Actualmente se están probando nuevos fármacos en ensayos clínicos, pero hasta el momento los medicamentos para reducir el cortisol, por sí solos, no son satisfactorios a largo plazo. Estos fármacos se utilizan normalmente junto a la radioterapia (o para preparar al paciente para la cirugía).

- **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

Algunos de los fármacos que se emplean para el síndrome de Cushing son los siguientes:

- Inhibidor de la síntesis de cortisol: Medicamentos para controlar la producción de cortisol, este tipo de medicamentos disminuyen la cantidad de cortisol producida por su cuerpo.

Ketoconazol, de la misma manera que otros antifúngicos imidazólicos, ejerce su efecto alterando la síntesis de la membrana celular de los hongos. El ketoconazol inhibe la síntesis de ergosterol al interaccionar con la 14-alfa-desmetilasa, una enzima del citocromo P-450 que es necesaria para la conversión del lanosterol al ergosterol, un componente esencial de la membrana de los hongos. Por el contrario, la anfotericina B, un antibiótico antifúngico se fija al ergosterol una vez que este ha sido sintetizado. La inhibición de la síntesis de este compuesto produce una inestabilidad de la membrana con aumento de la permeabilidad celular y fugas del contenido de las células. En el ser humano, el ketoconazol no afecta la síntesis del colesterol. También parece ser que afectan a la captación de las purinas y alteran la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos. En el hombre, el ketoconazol inhibe la síntesis de los esteroides, incluyendo la aldosterona, el cortisol y la

testosterona. En dosis de 200 a 400 mg/día, el ketoconazol ya inhibe la secreción de testosterona y en dosis de 400 a 600 mg/día las del cortisol. Es similar en este sentido a la metirapona, actuando en varios de los pasos de la síntesis de los esteroides, y ha sido utilizado con cierto éxito para tratar el cáncer de próstata avanzado.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing, debería considerarse el tratamiento médico de elección. Se reduce la esteroidogénesis adrenal inhibiendo la 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, normalizando los niveles de cortisol de forma rápida y mantenida. Los cambios hormonales inducidos por este fármaco, son dosis dependientes y reversibles, recuperándose el bloqueo a las 8-16b horas de la última dosis oral.

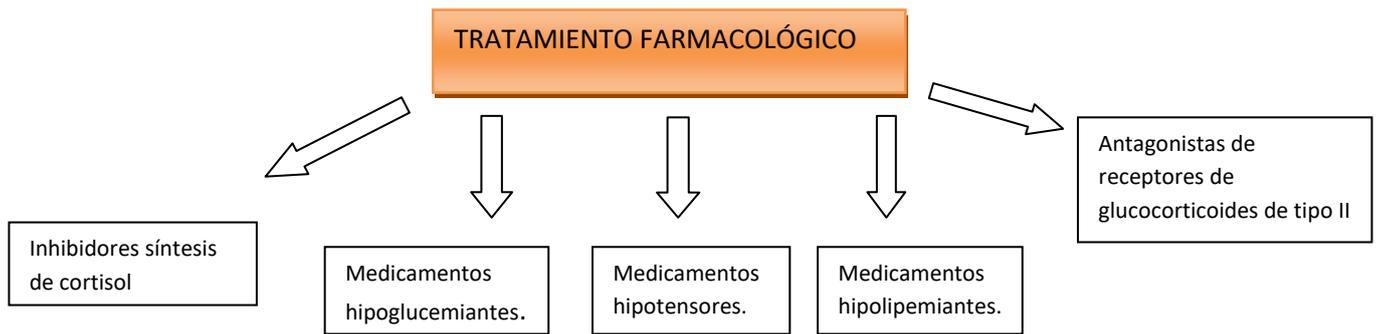
Metopirona. Inhibe la enzima 11-β-hidroxilasa bloqueando el paso final de la síntesis de cortisol. Es poco eficaz a largo plazo y además presenta efectos secundarios indeseables como la elevación de los andrógenos suprarrenales con hirsutismo, acné, etc. Su uso no está indicado.

Mitotane: tiene acción inhibitoria sobre la síntesis de cortisol pero desencadena con mayor facilidad insuficiencia suprarrenal.

Conclusión: el fármaco de elección sería el Ketoconazol.

- Medicamento hipoglucemiantes: estos medicamentos, se utilizan para disminuir la concentración de azúcar en sangre, en caso de diabetes mellitus. También ayuda a las células a transportar el azúcar.
- Medicamentos hipotensores: algunos son diuréticos, otros inhiben la producción de hormonas que controlan la tensión arterial, favorecen la vasodilatación, etc.
- Medicamentos hipolipemiantes: se utilizan para disminuir el colesterol y triglicéridos en sangre. Dificultan la absorción de grasas desde el tubo digestivo o reduciendo su producción por el hígado.
- Antagonista del receptor de glucocorticoides tipo II: Bloquea el efecto del cortisol.

Figura 5: esquema tratamiento farmacológico.

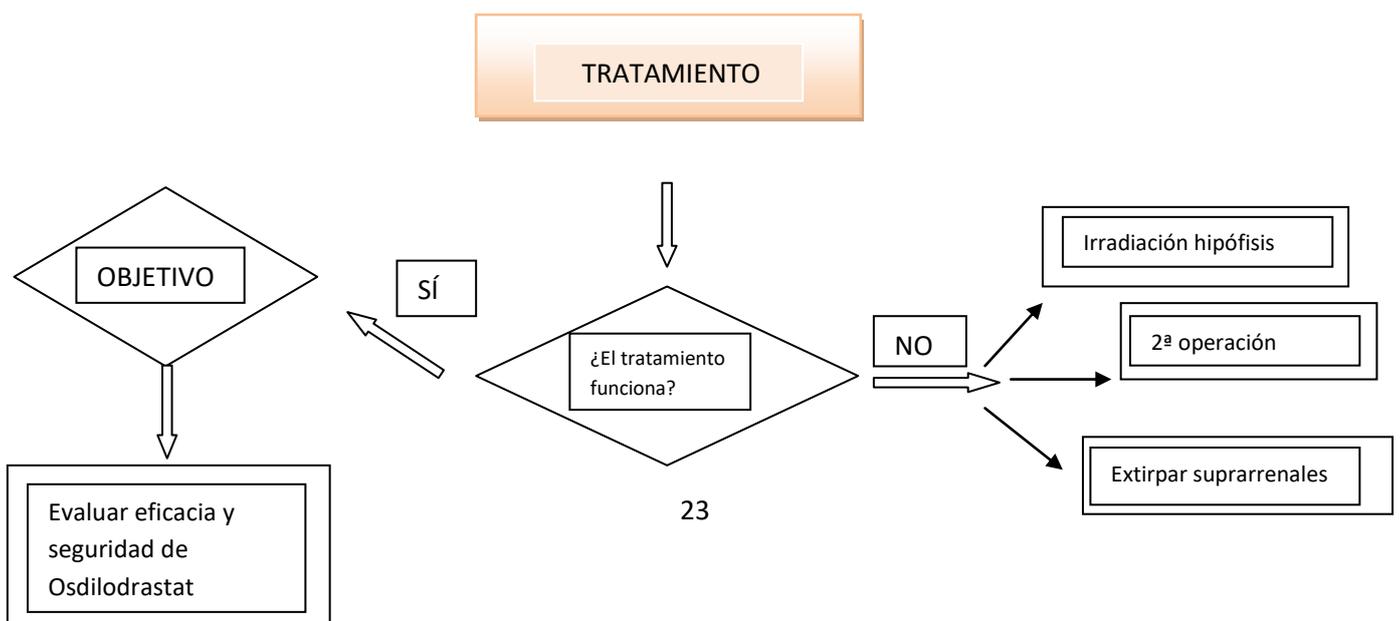


• MATERIALES Y MÉTODOS:

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos, (Medline con su buscado en Pubmed, Cinical Trials, etc.) utilizando las palabras clave (Síndrome de Cushing, estudios clínicos, ketoconazol, osilodrostat tratamiento, efectos adversos, estudios clínicos, etc.) Se han obtenido un total de 100 ensayos clínicos por fármaco, de los cuales han aplicar una búsqueda de 5 años, se ha quedado en 35 ensayos clínicos, por último, se ha añadido un filtro de 1-3 años y aparecen 9 ensayos clínicos, de los cuales, me he quedado con 2 estudios por fármaco.

Se realiza un estudio analítico retrospectivo de carácter descriptivo-observacional donde se han incluido de forma consecutiva a todos los pacientes en el periodo comprendido entre 2020 y 2023.

Figura 6: esquema visual del tratamiento.



- **RESULTADOS.**

El objetivo era evaluar la seguridad y la eficacia del osilodrostat, un potente inhibidor de la 11 beta hidroxilasa disponible por vía oral, en comparación con el placebo en pacientes con Cushing y excreción media de cortisol libre en orina (mUFC) > 1,3 veces el límite superior normal (LSN).

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes aleatorizados con mUFC ≤ ULN en la semana 12. El criterio principal de valoración secundario fue la proporción que logró mUFC ≤ ULN en la semana 36 (después de 24 semanas de osilodrostat en régimen abierto).

ENSAYO CLÍNICO 1:

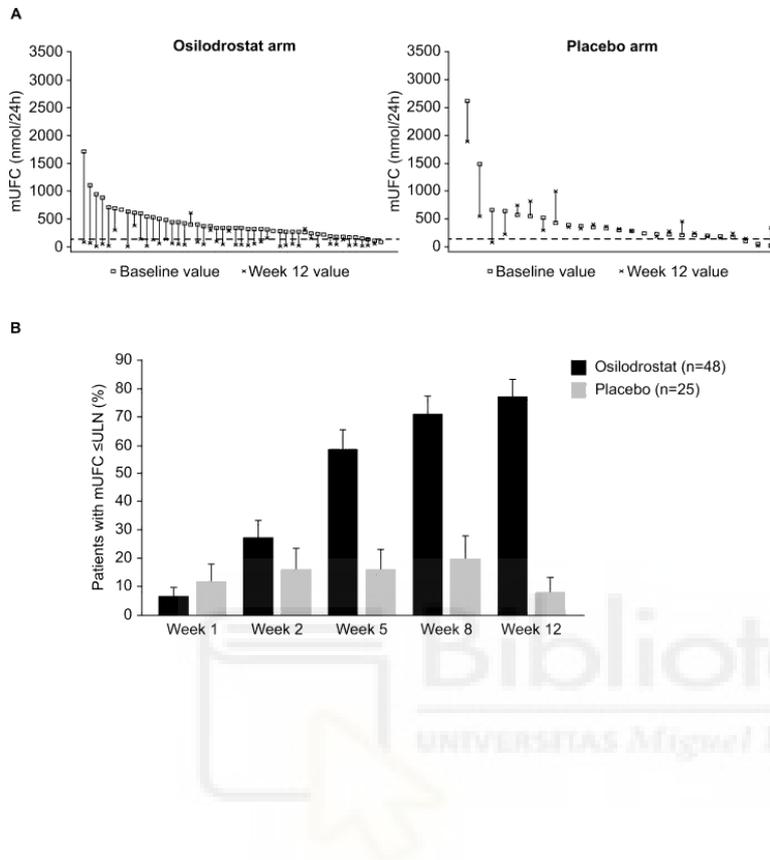
Tipo de estudio: Multicéntrico de fase III	Asignación: Aleatorizado
Participantes: Adultos de 18 a 75 años	Enmascaramiento: Doble ciego
Duración del tratamiento: Período de 12 a 36 semanas	Diseño del estudio: Controlado con placebo

Setenta y tres pacientes entre 19-67 años recibieron tratamiento aleatorizado con osilodrostat (n=48) o placebo (n=25). En la semana 12, 77% de pacientes con osilodrostat frente al 8% de pacientes con placebo, lograron una excreción media de cortisol libre en orina (Mufc) menor a límite superior normal. La respuesta se mantuvo hasta la semana 36 que el 81% de pacientes obtuvo ese mismo resultado. Los efectos adversos que se observaron durante el periodo controlado con placebo, osilodrostat frente a placebo, fueron:

- Disminución del apetito (37,5% frente a 16%)

- Artralgia (35,4% frente a 8,0%)
- Náuseas (31,3% frente a 12,0%)

Figura 7: diagrama ensayo clínico aleatorizado con osilodrostat



ENSAYO CLÍNICO 2:

Tipo de estudio: Multicéntrico fase II	Participantes: Un solo grupo de 9 pacientes
Pacientes japoneses con Síndrome de Cushing causado por un tumor suprarrenal/hiperplasia	Enmascaramiento: Abierto
Duración del tratamiento : 12 semanas	

De los 9 participantes sólo 7 completaron el período de 12 semanas y los otros 2 lo interrumpieron por la aparición de efectos adversos.

En la semana 12, 6 de los 9 pacientes, consiguieron una respuesta completa de mUFC menor al LSN y 1/9 fue una respuesta parcial.

Los efectos más comunes fueron:

- Insuficiencia suprarrenal (n=7)
- Aumento de gamma-glutamil tranferasa
- Malestar general
- Nasofaringitis.

CONCLUSIÓN: (ensayos 1 y 2) Osilodrostat normalizo la excreción de mUFC en la mayoría de los pacientes y mantuvo lo efectos durante todo el estudio, es decir, el perfil de seguridad fue favorable. observándose una reducción > 80% en la semana 12 (12).

ENSAYO CLÍNICO 3:

En este y el siguiente ensayo clínico (4) vamos a ver los efectos y los resultados que produce el levoketoconazol (13).

Diseño: mantenimiento de 6 meses y fases de evaluación ampliada de 6 meses. Las evaluaciones exploratorias se realizaron en los 9 y 12 meses.

60 pacientes ingresaron en evaluación ampliada a los 6 meses, el 61% exhibió cortisol libre urinario medio normal (mUFC). En los 9-12 meses respectivamente, el 55% y el 41% de los pacientes, presentaban un mUFC normal.

Los valores medios de glucosa en ayunas, IMC, hirsutismo, colesterol total y LDL, mejoraron desde el inicio del estudio. 46 pacientes completaron los 12 meses, y 4 de ellos lo dejaron por la aparición de eventos adversos.

Eventos adversos más comunes fueron:

- Artralgia
- Dolor de cabeza
- Hipopotasemia

- Prolongación del intervalo QT (6,7% cada uno).

ENSAYO CLÍNICO 4:

De 94 pacientes, 77 de ellos ingresaron en la fase de mantenimiento luego de una titulación de dosis individualizada.

Se observaron mejoras medias significativas desde el inicio al final del tratamiento que duró 6 meses.

Los pacientes titulados con una dosis terapéutica individualizada entraron en una fase de mantenimiento de 6 meses. Los criterios de valoración secundarios incluyeron signos y síntomas clínicos.

CONCLUSIÓN: (ensayo 3 y 4) el tratamiento con levoketoconazol se asoció con mejoras sostenidas y significativas en ciertos signos y síntomas clínicos característicos del síndrome de Cushing.

Se observó que el levoketoconazol a largo plazo, mantuvo beneficios clínicos y bioquímicos en la mayoría de los pacientes que completaron el periodo, sin aparición de efectos adversos.

La eficacia de levoketoconazol en el tratamiento del hipercortisolismo se demostró en un estudio abierto de fase 3 (SONICS) de adultos con síndrome de Cushing (CS) endógeno y cortisol libre urinario medio (mUFC) basal $\geq 1,5 \times$ LSN (14).

Tabla 2: Resumen de los resultados de los ensayos clínicos

ENSAYOS 1 Y 2	ENSAYOS 3 Y 4
Se hicieron estudios con Osilodrostat. Perfil de seguridad del Osilodrostat fue favorable, a lo largo del tiempo se observó una reducción del 80%. No hubo ninguna muerte, lo que fue	Estudios con levoketoconazol. Este, ha demostrado una mejora en los signos y síntomas clínicos del Síndrome de Cushing. A largo plazo ha demostrado

bastante favorable.	beneficios clínicos y bioquímicos , sin presencia de efectos adversos
---------------------	---

- **NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS:**

- **ESTUDIO DE ATR-101 (Nevanimiba HCl)**

Tipo de estudio: intervencionista (ensayo clínico)	Participantes: 4. 3 mujeres y 1 hombre.
Asignación: aleatorizado	Enmascaramiento: doble ciego
Propósito primario: tratamiento	Duración del tratamiento: 13 abril de 2017-12 de agosto 2019

Es un estudio controlado con placebo de ATR-101 para evaluar la eficacia y seguridad de este, administrándolo vía oral en adultos con síndrome de Cushing.

Tendrán un periodo de lavado si es necesario, todos los sujetos entrarán en un período de escalada de dosis intra-sujeto de etiqueta abierto de 8 semanas de duración, seguido de un período de retiro aleatorizado doble ciego de 4 semanas. La duración oscila entre 16 y 22 semanas (15).

- **ESTUDIO PARA EVALUAR CORT125134:**

Es un estudio abierto en fase 2 con dos grupos de dosis, cada una con un aumento de esta en varios pasos, que ha sido diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de este medicamento.

Este estudio multicéntrico se realizó en Estados Unidos y Europa. Se generaron perfiles de farmacocinética en cada nivel de dosis.

Tipo de estudio: ensayo clínico	Enmascaramiento: ninguno
---------------------------------	--------------------------

Número de participantes: 35	Propósito primario: tratamiento
Asignación: no aleatorizado	Duración del tratamiento: junio 2016-septiembre 2018

- La mejoría en la presión arterial se definió como un participante que experimente una disminución de al menos 5 mmHg en la PA sistólica o diastólica media desde el inicio y que no haya tomado un medicamento antihipertensivo adicional durante el período de tratamiento o haya aumentado la dosis de un medicamento antihipertensivo concurrente.
- La mejora en el control de la glucosa se definió como un participante que experimente una disminución de al menos un 25 % desde el inicio en el área bajo la curva de concentración-tiempo para la glucosa en sangre (AUCglucosa) que no haya tomado un medicamento adicional para la diabetes durante el período de tratamiento o haya aumentado la dosis de un medicamento para la diabetes concurrente.

- **ESTUDIO DE EXTENSIÓN DE CORLUX:**

Es un estudio que se realiza para evaluar la seguridad a largo plazo de la mifepristona en el tratamiento de los signos y síntomas del síndrome de Cushing.

La mifepristona pertenece a los medicamentos esteroides antiprogestacionales. Es un esteroide sintético con una acción antiprogestágena como resultado de la competencia con la progesterona en los receptores de la progesterona. En mujeres que reciben dosis superiores o iguales a 1mg/Kg., antagoniza los efectos endometriales y miometriales de la progesterona.

50 sujetos recibirán este medicamento diariamente, los sujetos que completen las 24 semanas bajo protocolo Corcept C1073-400 continuaran con el tratamiento durante 1 año.

Tipo de estudio: ensayo clínico	Propósito primario: tratamiento
Número de participantes: 30	Duración del tratamiento: julio de 2009-septiembre de 2012.
Modelo de intervención: asignación de un solo grupo	

Tabla 3: Ensayos realizados en los tres tipos de estudios

ESTUDIO 1	ESTUDIO 2	ESTUDIO 3
<p>Fármaco: ATR-101</p> <p>Durante el período de retiro aleatorizado de 4 semanas, los sujetos recibirán la dosis durante 4 semanas al mismo nivel de dosis que se utilizó al finalizar el período abierto de escalada de dosis.</p> <p>Otro nombre: Nevanimiba HCl</p> <p>Los sujetos recibieron nevanimiba vira oral 250 mg durante 2 semanas, luego 500 mg durante 2 semanas y luego 1000 mg durante 2-4 semanas, la proporción de sujetos con un UFC</p>	<p>Experimental, para evaluar CORT125134:</p> <p>Grupo 1: Grupo de dosis baja 100 mg/día durante 4 semanas en el Período 1, luego 150 mg/día durante 4 semanas en el Período 2, luego 200 mg/día durante 4 semanas en el Período 3. No hubo lavado entre períodos de tratamiento.</p> <p>El período 3 fue seguido por un período de seguimiento de 4 semanas. Por protocolo, el Grupo 1 no participó en el Período de tratamiento 4.</p>	<p>Fármaco: mifepristona</p> <p>Mifepristona 300 mg a 1200 mg una vez al día</p> <p>Otro nombre: CORLUX</p>

<p>normal de 24 horas, que cumplían el criterio, se dividió por el número total de sujetos hasta el día 85.</p>	<p>Grupo 2: Grupo de dosis alta</p> <p>250 mg/día durante 4 semanas en el Período 1, luego 300 mg/día durante 4 semanas en el Período 2, luego 350 mg/día durante 4 semanas en el Período 3, luego 400 mg/día durante 4 semanas en el Período 4. No hubo lavado entre períodos de tratamiento.</p> <p>El período 4 fue seguido por un período de seguimiento de 4 semanas.</p>	
---	--	--

La calificación media del investigador del cambio en los signos y síntomas del síndrome de Cushing del sujeto desde el inicio (Entrada en C1073-415) hasta el punto final en la evaluación global de la gravedad de la enfermedad del médico se clasificó en una escala de 9 puntos (9 = mucho peor, 7 = peor, 5 = sin cambios, 3 = mejor, 1 = mucho mejor). Las puntuaciones más altas indican una enfermedad más grave. La puntuación se realizó en todas las visitas excepto en la visita de seguimiento de las 6 semanas.

- **DISCUSIÓN:**

El día a día de un paciente con síndrome de Cushing iatrogénico en la actualidad:

A raíz de la enfermedad la capacidad pulmonar se ve reducida, por lo tanto, a nuestro paciente le aparece apnea del sueño, por lo que precisa para dormir de una CPAP.

Es muy recomendable dar paseos diarios para mejorar o recuperar el tono muscular, ya que en este tipo de enfermedad se pierde en las extremidades tanto inferiores como superiores. En este caso, presenta las piernas y los brazos muy delgados, y mucha grasa acumulada en el abdomen debido a esto vemos como su capacidad pulmonar se ve alterada.

Por la mañana suele presentar artralgia y debilidad muscular, por lo que necesita apoyo para poder caminar. Conforme el cuerpo se va activando si ese día no presenta un dolor muy agudo, el paciente puede caminar con lentitud e incluso torpeza pero sin dolor. Sin embargo, si el dolor es agudo llegando a ser insoportable, el paciente necesita estar en reposo y tomar su medicación corticosteroide, de esta manera el dolor remitirá, y aquí podemos comprobar como su cuerpo necesita esa dosis de corticoides.

Cualquier herida, úlcera, en este tipo de pacientes con hipersensibilidad cutánea como este paciente, que también presenta diabetes, son muy graves porque no se dan cuenta de esto y agrava porque acaban teniendo infección y cuesta mucho remitir, lo que para nosotros sería una herida normal y no nos afectaría.

Nuestro paciente se priva de tomar cafeína, alcohol y sal para no empeorar la hipertensión arterial debido a su enfermedad.

Ha necesitado dos operaciones en la visión de sus ojos por la presencia de cataratas producidos por el Cushing.

Para concluir nuestro paciente por desgracia, le han diagnosticado un cáncer de páncreas, por lo que su aparición no se debe en su totalidad a su enfermedad, pero sí que ayuda a poder tenerlo. Fue sometido a varias intervenciones quirúrgicas, el diagnóstico está siendo un poco favorable porque de normal se trata de un tumor silente entonces ya cuando se dan cuenta es demasiado tarde y se dieron cuenta a tiempo por un cólico nefrítico en el riñón por el cual fue ingresado en el hospital por intenso dolor abdominal y gracias a esto, le vieron una especie de bulto y tras varias pruebas y análisis, pudieron observar que tenía un tumor maligno en la cola del páncreas. En una de las intervenciones quirúrgicas que salió bien, le extirparon el tumor y 50% del páncreas.

En la actualidad, está recibiendo quimioterapia durante 6 meses cada 2 semanas. Y su tratamiento farmacológico actual después de la aparición de este tumor es la siguiente, aparte de la medicación que está tomando para el Cushing, que también comentaré a continuación, cual es. Está tomando:

- **Kreon:** son enzimas pancreáticas vía oral. Kreon contiene una combinación de enzimas denominada “polvo de páncreas”.

El polvo de páncreas también se denomina pancreatina. Ayuda a digerir los alimentos cuando pasan por el intestino. Las enzimas se extraen de las glándulas del páncreas de los cerdos. Las cápsulas de Kreon contienen pequeños gránulos que liberan el polvo de páncreas de forma lenta en su intestino. Se utiliza para el tratamiento de insuficiencia pancreática exocrina, mejora los síntomas de la insuficiencia, incluida la consistencia de las heces. Debe tomarse inmediatamente después de una comida, para que permita que las enzimas se mezclen bien con la comida (16).

- **Benadon:** cada comprimido contiene Piridoxina hidrocloreto (Vitamina B6). Tratamiento de deficiencia de vitamina B6, debida a aumento de los requerimientos, ingesta insuficiente y deficiencia inducida por ciertos medicamentos(17).

- **Benerva:** contiene tiamina (vitamina B1), una vitamina hidrosoluble que interviene en muchos procesos del metabolismo humano, principalmente de los glúcidos. Se usa para la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina B1 debida a un aumento de requerimientos, ingesta reducida o absorción reducida (18).
- **Parches de morfina** para los intensos dolores.
- **Britapen:** es un antibiótico beta lactámico del grupo de las aminopenicilinas, presenta acción bactericida. Inhibe la síntesis y reparación de la pared bacteriana, Actúa frente a cocos aeróbicos Gram positivos y negativos, excepto cepas productoras de penicilinas, especialmente activo frente a Haemophilus influenzae, salmonelosis invasiva.
Reacciones adversas que presenta este fármaco, prolongación de la acción farmacológica o de origen alérgico, y afectan al sistema digestivo y a la piel (19).
- **Tramadol:** es un analgésico de tipo opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas de la médula espinal y del cerebro. Se utiliza para el tratamiento del dolor moderado a intenso (20).
- **Auxina A masiva:** Contiene Vitamina A como principio activo. Esta vitamina posee gran número de funciones importantes en el organismo; tiene un papel fundamental en la visión, es imprescindible para la integridad de la piel, el desarrollo de los huesos y para las defensas del organismo (21). Auxina A Masiva 50.000 UI cápsulas blandas está indicado en:
- **Deficiencia importante de Vitamina A.** Los síntomas de deficiencia incluyen, entre otros, trastornos de la visión, de la piel y las mucosas.

- **Xeroftalmia** (enfermedad de los ojos, con sequedad y opacidad de dos capas superficiales de los ojos)

- **Clovate:** pertenece al grupo de medicamentos denominados esteroides tópicos (22). Los esteroides tópicos reducen el enrojecimiento y picor de ciertos problemas de la piel.

Clovate crema reduce los efectos de la inflamación en afecciones de la piel tales como:

- Eczemas de difícil tratamiento
- Psoriasis, inflamación cutánea que produce enrojecimiento, picor y escamas en la piel

(Excluyendo la psoriasis diseminada en placas)

- Liquen plano (trastorno de la piel y las mucosas que ocasionan inflamación y picor)
- Lupus eritematoso discoideo (sarpullido que aparece sobre las mejillas y la nariz)

- **Prednisona:** pertenece a un grupo de medicamentos denominados corticosteroides (actúa a nivel celular disminuyendo la producción de sustancias que producen inflamación o alergia) (23).

- **Atarax:** es un medicamento ansiolítico que pertenece a una clase de compuestos denominados difenilmetanos (24). Atarax se utiliza en:

- Tratamiento sintomático de la ansiedad en adultos.
- Tratamiento sintomático del prurito y urticaria.

- **Maxalt max:** rizatriptán es un agonista selectivo por receptores serotoninérgicos 5HT_{1B} y 5HT_{1D} que participan en la vasoconstricción de vasos sanguíneos cerebrales, es un fármaco antimigrañoso.

Interacciona con el sistema trigémino vascular, reduciendo la liberación de neuropéptidos y extravasación proteica en vasos sanguíneos. Presenta efectos débiles sobre receptores 5HT_{1A},

5HT1E, 5HT1F y 5HT7. Reacciones adversas: digestivas (nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, sequedad de boca.), hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio (25).

- **Fentanilo:** es un agonista narcótico sintético opioide utilizado por sus acciones analgésicas. Tiene una potencia superior a la morfina (26,27).
- **Trelegy Eliipta:** contiene tres principios activos llamados furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y vilanterol. Furoato de fluticasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticosteroides, a menudo llamados simplemente esteroides. Bromuro de umeclidinio y vilanterol pertenecen a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores.
Se utiliza en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (28).
- **Actrapid innolet:** Actrapid es una insulina humana de acción rápida. Se utiliza para reducir los niveles elevados de azúcar en sangre en pacientes con diabetes mellitus. Empieza a reducir su nivel de azúcar en sangre unos 30 minutos después de la inyección y el efecto dura aproximadamente unas 8 horas. Se suele administrar en combinación con preparados de insulina de acción intermedia o prolongada (29).
- **Lantus solostar:** contiene insulina glargina. Esta es una insulina modificada, muy similar a la insulina humana. Se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años (30).

Tabla 4: resumen de todos los fármacos que toma el paciente.

KREON pancreatina	principio activo(PA)	CLOVATE su PA es clobetasol propionato
BENADON hidrocloruro (Vitamina B6)	su PA Piridoxina	MAXALT MAX su PA es Rizatriptán
BENERVA	su PA Tiamina	FENILPIPERIDINA su PA es

Hidrocloruro (Vitamina B1)	Fentalino
BRITAPEN su PA Ampicilina	TRELEGY ELLIPTA sus PA Furoato de fluticasona, bromuro de umeclidinio y vilanterol.
TRAMADOL su PA hidrocloruro de tramadol	ACTRAPID INNOLET cuyo PA es Acitrapid Innalet, insulina humana
AUXINA A MASIVA su PA es la Vitamina A	LANTUS SOLASTER su PA es insulina glargina

Todo lo anteriormente expuesto, permite reconocer que el síndrome de Cushing presenta una importancia fundamental en el mapa sanitario de la atención a la población. Esto hace que los pacientes en riesgo de padecerlo requieran una atención temprana, especializada y multidisciplinar, para ofrecer la mejor calidad asistencial al enfermo crítico y minimizar al máximo la morbilidad para recuperar su calidad de vida previa. Se realiza un análisis de cada uno de los grupos de enfermedades que forman parte del síndrome, con la intención de detectar posibles variables o factores de riesgo que están asociados a las mismas, siendo algunos de ellos modificables.

Normalmente, los pacientes suelen estar polimedicados, con el riesgo que conlleva ello en cuanto a las posibles interacciones farmacológicas que puedan dar lugar. Por ello, la necesidad de descubrir fármacos más eficaces para estos pacientes es un aspecto fundamental. De esta manera, se podría mejorar su calidad de vida reduciendo la necesidad de emplear técnicas más invasivas (cirugía) para controlar la enfermedad.

- **CONCLUSIÓN:**

Concluimos que tanto la carga física como psicológica que supone este tipo de enfermedad, necesita más estudios para poder aumentar la potencia estadística de este, y poder ofrecer resultados de peso en este sentido. Hay

que llevar cuidado y tener un control rutinario, ya que debido a esta enfermedad pueden aparecer tumores malignos que pueden llegar incluso a ser mortales. Los objetivos de estos estudios son mejorar la situación clínica y reducir la carga de la enfermedad con el seguimiento a largo plazo para poder evaluar los efectos del ensayo de forma personalizada. Los estudios evaluados en este trabajo han señalado que el fármaco más eficaz es el ketoconazol porque produce una mejora de los signos y síntomas. Al tratarse de una enfermedad relativamente poco frecuente, los estudios clínicos realizados en este ámbito son escasos, y sería necesario investigar más en detalle para buscar agentes farmacológicos más seguros y más eficaces. Se trata de una enfermedad con elevado impacto en la población. Sin embargo, los pacientes ven los síntomas como algo normal y no son conscientes de la repercusión que puede llegar a tener esta enfermedad, ya que, parece una enfermedad “sencilla” cuando realmente si no se trata a tiempo puede llegar a producir una serie de complicaciones muy difíciles de corregir, como es la aparición de un tumor maligno y en muchos casos llega a ser mortal. Al presentarse muchas veces en zonas poco visibles, no se llega a detectar a tiempo, por eso, es importante, concienciar a la población para que vaya a las revisiones médicas, que cumpla su tratamiento farmacológico, para que la enfermedad no avance y así poder evitar llegar al proceso invasivo de la cirugía (10,26).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Definición de ACTH - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/acth>
2. Hormona adrenocorticotrópica (ACTH): Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/hormona-adrenocorticotropica-acth/>
3. Cortisol. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2023 [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Cortisol&oldid=150871606>

4. Prueba de cortisol: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en:
<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-cortisol/>
5. Síndrome de Cushing [Internet]. Medline. National Library of Medicine; 2021 [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en:
<https://medlineplus.gov/spanish/cushingsyndrome.html>
6. Schernthaner-Reiter MH, Siess C, Micko A, Zauner C, Wolfsberger S, Scheuba C, et al. Acute and Life-threatening Complications in Cushing Syndrome: Prevalence, Predictors, and Mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 23 de abril de 2021;106(5):e2035-46.
7. Tritos NA, Biller BMK. Advances in the Medical Treatment of Cushing Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. septiembre de 2020;49(3):401-12.
8. cushingsES.pdf [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en:
<https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/cushingsES.pdf>
9. Fleseriu M, Biller BMK, Bertherat J, Young J, Hatipoglu B, Arnaldi G, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). *Pituitary*. diciembre de 2022;25(6):959-70.
10. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. septiembre de 2020;8(9):748-61.
11. Leal-Cerro A, Soto Moreno A, Angel Mangas M, León Justel A, Webb S. Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr*. 1 de abril de 2009;56(4):187-94.
12. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, Heaney AP, Auchus RJ, Gilis-Januszewska A, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de julio de 2022;107(7):e2882-95.
13. Cortendo AB. An Open Label Study to Assess the Safety and Efficacy of COR-003 (Levoketoconazole) in the Treatment of Endogenous Cushing's Syndrome [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 22 de mayo de 2023]. Report No.: NCT01838551. Disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01838551>
14. Fleseriu M, Pivonello R, Elenkova A, Salvatori R, Auchus RJ, Feelders RA, et al. Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre, open-label, single-arm trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. noviembre de 2019;7(11):855-65.

15. White PC. Emerging treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. junio de 2022;29(3):271-6.
16. PROSPECTO KREON 35.000 U CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/83862/P_83862.html.
17. PROSPECTO BENADON 300 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/34349/Prospecto_34349.html
18. PROSPECTO BENERVA 100 ML/ML SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/17464/P_17464.html
19. ★ BRITAPEN 500 mg Cáps. - Datos generales □ [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-britapen_516
20. Tramadol: MedlinePlus medicinas [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a695011-es.html>
21. PROSPECTO AUXINA A MASIVA 50.000 UI CAPSULAS BLANDAS [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/24328/P_24328.html
22. PROSPECTO CLOVATE 0,5 mg/g CREMA [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/55746/Prosp>
23. PROSPECTO PREDNISONA ALONGA 5 mg COMPRIMIDOS [Internet]. AEMPS. 2022 [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/29724/P_29724.html
24. PROSPECTO ATARAX 25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/26308/Prospecto_26308.html
25. PROSPECTO MAXALT MAX 10 mg LIOFILIZADO ORAL [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/62291/P_62291
26. Fleseriu M, Biller BMK, Bertherat J, Young J, Hatipoglu B, Arnaldi G, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). *Pituitary*. 11 de diciembre de 2022;25(6):959-70.
27. Clínica Universidad de Navarra. Síndrome de Cushing: Síntomas, diagnóstico y tratamiento. [Internet]. <https://www.cun.es>. [citado 23 de mayo

de 2023]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/sindrome-cushing>

28. PROSPECTO TRELEGY ELLIPTA 92 MICROGRAMOS/55 MICROGRAMOS/22 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACION (UNIDOSIS) [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/117123602/P_117123602.html
29. PROSPECTO ACTRAPID INNOLET 100 UI/ML SOLUCION INYECTABLE EN UNA PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/02230011/P_02230011.html
30. PROSPECTO LANTUS SOLOSTAR 100 UNIDADES/ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/00134033/P_00134033.html

