

## Riesgo cardiovascular en el síndrome de Cushing

### Cardiovascular risk found in Cushing syndrome

Dra. Yudit García García, Dra. Silvia Turcios Tristá, Dra. Alina Acosta Cedeño, Dra. Cossette Díaz Socorro, Dra. Maité Cabrera Gámez, Dr. Erick Robles Torres

Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El síndrome de Cushing se caracteriza por un estado de hipercortisolismo endógeno, que produce múltiples y variadas alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo cardiovascular en la fase activa de la enfermedad y aún después de la curación. La presencia de la obesidad central, la dislipidemia, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y los trastornos en la tolerancia a la glucosa (componentes del síndrome metabólico), aceleran el proceso de la aterosclerosis sistémica. El exceso de glucocorticoides genera además, un estado protrombótico que se acompaña de disfunción endotelial. Esto se traduce en un mayor riesgo de infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus y eventos tromboembólicos venosos. Se ha estimado un incremento de la mortalidad hasta 4 veces mayor cuando se compara a estos pacientes con la población general, de ahí que pueda considerarse una enfermedad potencialmente letal. Asociado a la necesidad de eliminar la causa del exceso de glucocorticoides, se recomienda la evaluación del riesgo cardiovascular global y el tratamiento intensivo de cada uno de los factores de riesgo durante la fase activa, en el periodo de remisión y luego de la curación. Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente y la importancia del tema, se realiza una actualización de la repercusión cardiovascular del hipercortisolismo en los pacientes que lo padecen.

**Palabras clave:** síndrome de Cushing, riesgo cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico, hipercortisolismo.

---

#### ABSTRACT

Cushing's syndrome is characterized by endogenous hypercortisolism that causes many different metabolic alterations increasing the cardiovascular risk at the active

phase of disease and even after recovery. Central obesity, dyslipidemia, blood hypertension, insulin resistance, and glucose tolerance disorders (components of the metabolic syndrome) accelerate the process of systemic atherosclerosis. Excessive glucocorticoids also generate a prothrombotic condition with endothelial dysfunction. This leads to higher risk of myocardial infarction, heart failure, ictus and vein thromboembolic events. A fourfold increase of mortality has been estimated in these patients when compared to the general population; hence this disease may be considered a lethal one. In addition to the need of eliminating the cause of excessive glucocorticoids, it is recommended to evaluate the global cardiovascular risk and the intensive treatment for each of the risk factors during the active phase, in the remission period and after recovery. Taking into account the above-mentioned and the importance of this topic, an update on the cardiovascular impact of hypercortisolism was presented.

**Keywords:** Cushing's syndrome, cardiovascular risk, atherosclerosis, metabolic syndrome, hypercortisolism.

---

## INTRODUCCIÓN

El estado de hipercortisolismo endógeno que caracteriza al síndrome de Cushing (SC) se asocia con frecuencia a un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que aumentan la morbilidad y mortalidad de estas personas.<sup>1</sup> Entre ellos, la obesidad abdominal, las dislipidemias, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y los trastornos en la tolerancia a la glucosa, componentes todos del síndrome metabólico, producen la aceleración del proceso de la aterosclerosis sistémica.<sup>2,3</sup> Basado en esta similitud entre el SC y el síndrome metabólico se ha planteado un posible rol común de los glucocorticoides en esta relación.<sup>4</sup>

El exceso de glucocorticoides genera además, un estado protrombótico con disfunción endotelial, que se traduce en un alto riesgo cardiovascular con mayor probabilidad de sufrir infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca, ictus, así como, eventos tromboembólicos venosos<sup>1-3</sup> (cuadro).

Los pacientes con síndrome de Cushing subclínico (SCS), a pesar de no tener estigmas de la enfermedad, también presentan mayor riesgo de síndrome metabólico y sus consecuencias.<sup>5</sup>

## DESARROLLO

Se ha asumido que el alto riesgo cardiovascular podría ser controlado con la resolución de la enfermedad.<sup>6</sup> Sin embargo, se ha demostrado una elevada prevalencia de síndrome metabólico, y morbilidad y mortalidad asociada, a pesar del tratamiento exitoso.<sup>7</sup> La remisión y cura de la enfermedad parece reducirlo, pero no elimina completamente el riesgo de las complicaciones sistémicas consecuentes. Los pacientes con corticotropinomas mantienen peores resultados metabólicos y cardiovasculares, que los curados al año de un adenoma adrenal productor de cortisol.<sup>3</sup> Por tanto, una historia previa de SC está asociada al incremento del riesgo cardiovascular persistente, a pesar de la normalización de la secreción de cortisol.<sup>8,9</sup>

---

**Cuadro.** Alteraciones cardio-metabólicas y vasculares asociadas al síndrome de Cushing (SC)

- Obesidad abdominal
- Resistencia a la insulina
- Trastornos en la tolerancia a la glucosa
- Hipertensión arterial
- Dislipidemias
- Síndrome metabólico
- Mayor riesgo cardiovascular
- Daño aterosclerótico prematuro
- Hipercoagulabilidad
- Disfunción endotelial
- Mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales
- Déficit relativo de hormona de crecimiento(GH)/hipogonadismo hipogonadotrópico
- Alteraciones funcionales y estructurales en el corazón
- Mayor mortalidad

### **Obesidad abdominal**

Es bien conocido que los pacientes con SC desarrollan obesidad abdominal como característica distintiva de la enfermedad activa, independientemente de las concentraciones de cortisol o la duración de la enfermedad. Algunos estudios han evidenciado similar prevalencia de sobrepeso y obesidad con respecto a los controles, sin embargo, la circunferencia de la cintura es mayor en los pacientes con el proceso activo.<sup>3,10,11</sup> La presencia de grasa perivisceral influye en la aparición de trastornos metabólicos más severos, como ocurre con la resistencia a la insulina y la dislipidemia, lo cual confirma el rol fundamental de la obesidad abdominal en el desarrollo de la aterosclerosis.<sup>2,11,12</sup>

La ganancia de peso, particularmente con distribución central, se debe a los efectos pleiotrópicos de los glucocorticoides en el metabolismo. Son capaces de regular numerosos genes relacionados con los depósitos de grasas y varios pasos de la adipogénesis. Además, fomentan mayor expresión del receptor de glucocorticoides y de la isoenzima tipo1 de la 11betahidroxiesteroide-deshidrogenasa (11b-HSD).<sup>4,13</sup>

### **Resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos**

El exceso de glucocorticoides provoca aumento de la glucemia por diferentes mecanismos, con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, en los lípidos y en las proteínas. En el hígado se estimula la gluconeogenesis, y a nivel periférico disminuye la sensibilidad a la insulina, por alteraciones en la cascada de señalización del receptor con reducción de la captación y utilización de glucosa. Como resultado se produce un efecto diabetogénico.<sup>14-16</sup> El exceso de cortisol también puede provocar inhibición de la secreción de insulina en la célula beta, que se traduce en la progresión de un estado prediabético a la diabetes tipo 2, especialmente en sujetos susceptibles.<sup>17</sup> En el metabolismo lipídico se produce aumento de la síntesis de lipoproteínas en el hígado, con el consiguiente aumento

de colesterol y triglicéridos en plasma, y disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

En general, la hipercortisolemia se relaciona con la presencia de resistencia a la insulina, trastornos lipídicos, y tolerancia a la glucosa de severidad variable exacerbada por la obesidad abdominal. Aun sin poder identificar un trastorno específico, las concentraciones de glucosa en sangre son mayores en estos pacientes, que en resto de los controles de similar sexo y edad.<sup>18,19</sup>

Algunos estudios han reportado entre 10 y 30% de intolerancia a la glucosa, mientras que otros han reportado hasta 80% de estados prediabéticos.<sup>14</sup> La prevalencia de diabetes varía entre 20 y el 50%, pero podría estar subestimada si no se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa oral, considerada la prueba más efectiva para establecer estos trastornos en el SC.<sup>17</sup> Estas diferencias en los resultados podría deberse a la susceptibilidad interindividual, a los efectos deletéreos de los glucocorticoides, así como también, a la variabilidad intraindividual en la sensibilidad de diferentes órganos y tejidos a estas hormonas. Por su parte, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), como una nueva herramienta diagnóstica, podría ser útil en la práctica asistencial, sin embargo, no está estandarizada en pacientes con hipercortisolismo endógeno.<sup>17</sup>

La edad, la predisposición genética, y los estilos de vida en combinación con la duración y la severidad del hipercortisolismo, contribuyen de forma determinante en la remisión o persistencia de la disglucemia en los pacientes tratados con éxito.<sup>20</sup> Otros autores han mencionado la asociación del déficit de GH y la afectación del eje gonadal al hipercortisolismo, en el deterioro metabólico de estos pacientes.<sup>7,10,21</sup>

No todos los estudios demuestran que las alteraciones glucémicas revierten completamente. Parece existir un efecto de marca o memoria por los efectos del cortisol en la tolerancia a la glucosa, y que se hacen evidentes más allá de los 5 años de la remisión de la enfermedad.<sup>16,22,23</sup>

Aunque el SC es infrecuente, parecería que la diabetes secundaria a esta causa no constituye un problema de salud. Sin embargo, su impacto a nivel individual en el riesgo cardiovascular de los afectados, conduce a la necesidad del tratamiento intensivo en estos pacientes desde su diagnóstico.

### Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es frecuente en el SC. Está presente entre el 70 y el 80% de los afectados. Generalmente no se asocia a la duración de la enfermedad ni al sexo, pero sí a la edad. Invariablemente, casi todos los pacientes tienen pérdida del ritmo circadiano de la presión arterial, evaluado por el monitoreo continuo de 24 horas de la presión arterial (MAPA), conocido como patrón *nondipping*, sin pérdida de la caída nocturna de la presión arterial, que se traduce en un daño mayor a órganos diana y elevada mortalidad.<sup>19, 24</sup>

Entre los mecanismos involucrados en su aparición están la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el aumento de la reactividad vascular ante vasoconstrictores e inhibición de los sistemas de vasodilatación. Además, ante concentraciones muy altas de glucocorticoides, se excede la capacidad renal de la enzima 11b-HSD tipo 2 para inactivar el cortisol, lo que genera mayor disponibilidad para unirse al receptor de mineralocorticoides.<sup>23,25</sup>

A pesar de que los pacientes deben ser tratados desde su diagnóstico, según algunos estudios, solo el 15 % se controla con tratamiento antihipertensivo convencional. Cuando el tratamiento con inhibidores de la esteroidogénesis logra disminuir el hipercortisolismo, entonces mejora el control de la presión arterial.<sup>25,26</sup>

La remisión del SC suele producir resolución o mejoría de la hipertensión arterial. No obstante, esta puede persistir en los pacientes con un hipercortisolismo de larga evolución, o con hipertensión no controlada y posible daño en la microcirculación arterial. Existe, además, la posibilidad de una hipertensión esencial coexistente. Ello podría justificar también la necesidad del control de los factores de riesgo, en particular de la presión arterial durante la fase activa de la enfermedad, para mejorar el pronóstico a largo plazo.<sup>22,25-27</sup>

### **Síndrome metabólico**

Aunque el concepto de síndrome metabólico como entidad se mantiene en debate, es bien conocido que la asociación de los factores de riesgo que lo conforman es un fenómeno muy prevalente en la población, que eleva el riesgo de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares. Se ha estimado que casi 2/3 de los pacientes con SC tienen al menos 3 criterios de síndrome metabólico.<sup>2,11</sup>

Basado en la similitud entre el SC y el síndrome metabólico, se ha hipotetizado sobre el posible rol de los glucocorticoides en la patogenia de este controversial síndrome. Una de las justificaciones para esta relación plantea que el síndrome metabólico puede estar asociado con una activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con el consiguiente acúmulo de grasa perivisceral. Por otro lado, estos pacientes podrían tener defectos en el metabolismo del cortisol a nivel de la grasa abdominal.<sup>2,11,24</sup>

### **Hipercoagulabilidad**

En el complejo proceso de la hemostasia, con el objetivo de prevenir el sangrado excesivo o la trombosis, intervienen múltiples factores, entre los que se citan hormonas como el cortisol. Como consecuencia, los trastornos en la coagulación representan otro importante factor de riesgo cardiovascular en los pacientes con SC. Se ha estimado un riesgo 10 veces mayor de trombosis venosas, comparado con la población general.<sup>28,29</sup>

El exceso de cortisol es capaz de producir cambios cualitativos y cuantitativos en la hemostasia. El aumento de la síntesis de varios factores de la coagulación, entre ellos, el X, XI, XII —pero principalmente el VIII y el factor von Willebrand— que también sufre cambios estructurales, son capaces de inducir agregación plaquetaria espontánea.<sup>28-30</sup>

Altas concentraciones de complejos trombina-antitrombina y de plasmina-antiplasmina apoyan la hipótesis de la activación de la cascada de la coagulación. Una reducida capacidad fibrinolítica y la agregación plaquetaria se han reportado en algunos estudios, pero no en todos.<sup>30-32</sup> Todo ello genera hipercoagulabilidad sanguínea con deterioro de la fibrinólisis, que se traduce en un estado protrombótico asociado al SC.

Existen numerosos reportes de eventos tromboembólicos, tanto en territorio arterial<sup>33</sup> como venoso.<sup>34</sup> Son más frecuentes en la fase activa de la enfermedad, y se asocian con la cirugía o a procedimientos diagnósticos invasivos, como la cateterización de senos petrosos.

Un metaanálisis de *Van Zaane B*<sup>35</sup> demostró un riesgo muy superior de este tipo de eventos en territorio venoso en pacientes con SC, con respecto a población general.<sup>34</sup> La frecuencia reportada es de 1,9 a 2,5 %, con una incidencia de 2,5 a 3,1 x 1 000 personas/año, considerada muy elevada con respecto a la población general (aproximadamente de 0,27 x 1 000 por año).<sup>35</sup> El riesgo se incrementa asociado al periodo perioperatorio entre 0 y 5,6 %, similar al reportado en la cirugía de cadera o rodilla bajo tratamiento trombotrófico rutinario.

Los resultados de *Boscaro* y otros<sup>36</sup> evidenciaron una disminución significativa de las trombosis venosas profundas y del tromboembolismo pulmonar entre los pacientes con SC que recibieron trombotrófilaxis en curso de su enfermedad. Luego de la remisión de la enfermedad persiste el estado de hipercoagulabilidad, lo cual es debido, probablemente, a la persistencia de la obesidad abdominal más que al propio hipercortisolismo.

Algunos trabajos han evidenciado la hiperhomocisteinemia y la hipotaurinemia como importantes factores asociados con el estado protrombótico y las enfermedades cardiovasculares en el SC; sin embargo, estas alteraciones no persisten luego de la remisión del hipercortisolismo, y se consideran como complicaciones metabólicas reversibles que no contribuyen al persistente riesgo cardiovascular de los pacientes curados con SC.<sup>37</sup>

Aunque no existe consenso sobre la dosis, fármaco a emplear y la duración, se recomienda, como rutina, prescribir la mejor estrategia profiláctica con anticoagulantes ante procedimientos invasivos y quirúrgicos.<sup>29,35,38-40</sup>

### **Disfunción endotelial y alteraciones vasculares**

El principal daño vascular producido por el SC es la aterosclerosis sistémica. La disfunción endotelial constituye una etapa temprana en el desarrollo de la aterosclerosis, y es potencialmente reversible. El efecto catabólico del hipercortisolismo promueve el daño endotelial, y aumenta la permeabilidad vascular. Una de las formas más empleada para medirla, es la prueba dinámica de la vasodilatación por flujo en la arteria braquial. En pacientes con SC se han reportado alteraciones en estos mecanismos vasculares evaluados, comparados con los controles.<sup>41</sup>

En esta enfermedad existe un aumento de los marcadores de daño e inflamación como son: endotelina, resistina, factor de crecimiento endotelial, moléculas de adhesión, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), inhibidor 1 del activador del plaminógeno (PAI-1), e interleucina-8, entre otras, las cuales disminuyeron luego de la cirugía. Todos estos resultados sugieren que estos factores contribuyen, de forma importante, en la persistencia del daño vascular en pacientes con SC. Sin embargo, el valor de estos hallazgos para el riesgo cardiovascular a largo plazo no está bien esclarecido.<sup>7,42,43</sup>

El grosor del complejo íntima media (GIM) carotídeo, también es un fuerte predictor de aterosclerosis sistémica, y se ha asociado al desarrollo prematuro de placas de ateromas en carótidas y eventos cerebrovasculares durante la fase activa de la enfermedad. En una cohorte de pacientes con enfermedad de Cushing, se evidenció engrosamiento del GIM carotídeo y placas ateroscleróticas durante la remisión.

Estas alteraciones se correlacionaron, de manera significativa, con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal.<sup>6</sup> El engrosamiento disminuyó al año, luego de la curación, sin embargo, aún era mayor que en los controles, lo cual indica que

persistía el riesgo cardiovascular. En todos los casos se asoció con regresión parcial de las alteraciones metabólicas.<sup>6</sup> Otros estudios han explorado el GIM en otros lechos vasculares, y evidencian múltiples regiones afectadas.<sup>44</sup> La disponibilidad y accesibilidad de la técnica de ultrasonido ofrece una forma sencilla de evaluar el riesgo cardiovascular durante el seguimiento de estos pacientes, como patrón de respuesta al tratamiento.

### Enfermedad cardiovascular

**El hipercortisolismo endógeno genera un daño severo, y en ocasiones, irreversible para el corazón. Las lesiones evolucionan desde estadios subclínicos, hacia los muy avanzados, mientras no se controle la causa que genera el exceso de cortisol. Los pacientes con SC presentan calcificaciones coronarias y placas no calcificadas, de mayor tamaño que los controles, en la fase activa y posterior a la curación.**<sup>45</sup>

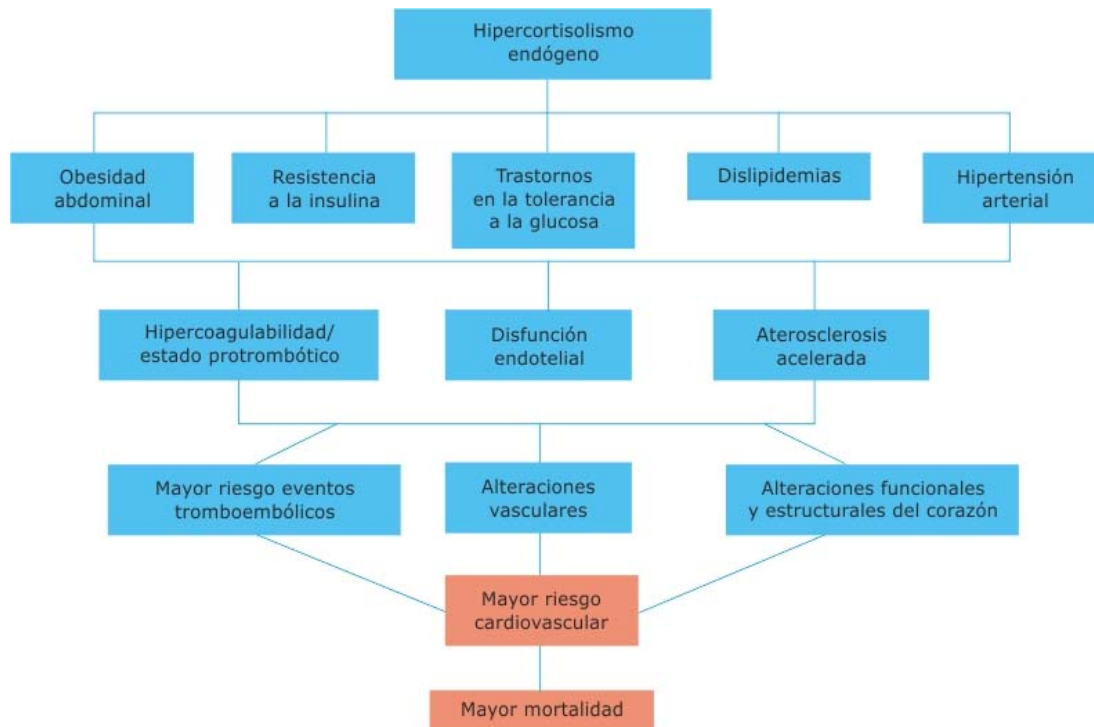
Con las modernas técnicas ecocardiográficas se han descrito alteraciones en el patrón geométrico, con aumento del grosor del tabique interventricular, de la pared posterior, y un mayor índice de masa del ventrículo izquierdo, así como también del grosor relativo de la pared, lo que provoca un remodelado concéntrico.<sup>46,47</sup>

Existe la evidencia de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción subclínica diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica presenta deterioro de la relajación inicial del ventrículo izquierdo, aumento de los tiempos de relajación isovolumétrica y signos de deterioro de la relajación general del miocardio. La función microvascular está reducida en algunos pacientes sin síntomas clínicos de enfermedad isquémica miocárdica, y en ausencia de lesiones arteriales coronarias epicárdicas, pero se requieren de estudios que lo relacionen directamente con las concentraciones de cortisol.<sup>46,47</sup> Estas anomalías en la estructura y la función del ventrículo izquierdo son más frecuentes que en el resto de los hipertensos, con la diferencia de que pueden ser reversibles con la normalización del hipercortisolismo.<sup>46</sup>

Probablemente la restauración de la secreción de cortisol podría normalizar completamente la disfunción cardíaca, sin embargo, los factores de riesgo persisten en un grupo de pacientes a pesar del tratamiento óptimo, y además, pueden progresar y presentar intolerancia al esfuerzo, a causa de la miopatía inducida por los corticoides, con la consiguiente debilidad muscular.<sup>48,49</sup>

### Estimación del riesgo cardiovascular y mortalidad

El proceso aterosclerótico que desarrollan los pacientes con SC es más severo y acelerado, de ahí su alto riesgo cardiovascular, comparado con una población con similares factores de riesgo, sin embargo, el pronóstico cardiovascular es un tema menos estudiado<sup>40,44</sup> (figura).



**Fig.** Esquema de las posibles relaciones entre el exceso de glucocorticoides, el incremento del riesgo cardiovascular y las enfermedades consecuentes a la aterosclerosis (adaptado y modificado de Fallo y otros).<sup>40</sup>

En estos pacientes es importante evaluar el riesgo cardiovascular global durante la fase activa de la enfermedad y posterior a esta. Una valoración cuidadosa también permite establecer, en un individuo, que espera la cura definitiva, la terapéutica más conveniente para el control de las alteraciones cardiovasculares y metabólicas. La principal estrategia consiste en el tratamiento de la causa que genera el estado de hipercortisolismo, para revertir, o al menos mejorar, este perfil de riesgo, así como el tratamiento intensivo de cada uno de los factores de riesgo, hasta tanto se logre el estado de eucortisolismo. Es importante señalar que el síndrome metabólico es un fenómeno frecuente en la población general, así que podría estar presente, previamente, en estos pacientes y agravar el perfil cardiometabólico.<sup>40,50</sup>

Entre las recomendaciones para estimar el riesgo cardiovascular en el SC, se deben realizar algunos estudios, entre ellos:

*Antropometría:*

- índice de masa corporal
- índice cintura-cadera
- circunferencia de cintura

*Complementarios:*

- prueba de tolerancia a la glucosa oral
- perfil lipídico: colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL), cHDL, triglicéridos
- tiempo parcial de tromboplastina activada
- electrocardiograma
- monitoreo ambulatorio de la presión arterial 24 horas
- ecocardiograma
- ultrasonido *doppler* de carótidas



El alto riesgo cardiovascular en el SC aumenta la mortalidad de los pacientes afectados. Los primeros reportes sobre esta enfermedad la catalogaron como una enfermedad potencialmente letal, que, de no ser tratada, se asociaba con una supervivencia estimada a los 5 años del 50 %.<sup>51</sup>

Debido a las complicaciones cardiovasculares asociadas durante la fase activa se ha estimado un incremento de la mortalidad hasta 4 veces mayor, comparado con la población general de similar sexo y edad. De igual forma, los pacientes no curados tienen mayor riesgo de morir de enfermedades cardíacas, que los pacientes en remisión. Entre las principales causas de muerte están el infarto del miocardio, las arritmias, la insuficiencia cardíaca y los ictus.<sup>1,50,52</sup>

Las principales determinantes de la mortalidad en el SC son: la persistencia de la enfermedad, la edad avanzada al diagnóstico, la presencia de hipertensión arterial y de diabetes. La tasa de mortalidad de los pacientes curados podría ser similar a la de la población general luego de 10-20 años de seguimiento, sin embargo, existen pocos datos al respecto.<sup>49,51,52</sup>

### **Impacto del tratamiento para el SC en el perfil de riesgo cardiovascular**

En los acápités anteriores se ha mencionado el impacto del tratamiento, con criterio de curación, para cada uno de las alteraciones descritas. Se ha planteado que el alto riesgo cardiovascular persiste en pacientes con SC, luego de 5 años de tratamiento exitoso.<sup>6</sup>

A través de múltiples estudios se ha intentado demostrar la reversibilidad o no de las complicaciones del SC, luego del tratamiento satisfactorio. La remisión de la enfermedad disminuye el síndrome metabólico, el riesgo de diabetes y mejora algunos, pero no todos, los marcadores de riesgo cardiometabólico. Sin embargo, otros estudios han reportado, que a pesar de la normalización de la cortisolemia, persisten los factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico durante los 5 a 11 años posteriores al tratamiento.<sup>6-8,11</sup>

En los pacientes no curados, se mantiene una morbilidad y mortalidad mayor que aquellos en remisión.<sup>8</sup> Con respecto al SCS, sucede de igual forma, el tratamiento quirúrgico mejora, pero no siempre revierte el perfil de riesgo cardiovascular en estos pacientes.<sup>22,53</sup>

### **CONCLUSIONES**

En resumen, los pacientes con SC presentan un alto riesgo cardiovascular debido a la presencia de alteraciones metabólicas que afectan el sistema vascular y el corazón, que se traduce en una mayor mortalidad. Es recomendable evaluar el riesgo cardiovascular global durante la fase activa, y luego del periodo de remisión, ya que este persiste aún después de la curación del paciente; de ahí, la importancia de la combinación de estrategias de intervención, dirigidas no solo hacia la eliminación de la causa que genera el exceso de cortisol, sino también, al tratamiento intensivo de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mancini T, Kola B, Mantero F. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2004;61:768-77.
2. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:327-39.
3. Giordano R, Picu A, Marinazzo E, D'Angelo V, Berardelli R, Karamouzis I, et al. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. *Clin Endocrinol*. 2011;75:354-60.
4. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried S. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:473-81.
5. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:396-405.
6. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2664-72.
7. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3365-71.
8. Terzolo M, Allasino B, Pia A, Peraga G, Daffara F, Laino F, et al. Surgical remission of Cushing's syndrome reduces cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:127-36.
9. Aulinas A, Valassi E, Webb SM. Prognosis of patients treated for Cushing syndrome. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:52-61.
10. Webb SM, Mo D, Lamberts SW, Melmed S, Cavagnini F, PecoriGiraldi F, et al. Metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes in growth hormone-deficient subjects with previous Cushing's disease or non-functioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:630-8.
11. Chanson P, Salenave S. Metabolic Syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinol*. 2010;92 (suppl 1):96-101.
12. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery calibre and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2527-33.
13. Morgan SA, McCabe EL, Gathercole LL, Hassan-Smith ZK, Lerner DP, Bujalska IJ, et al. 11 $\beta$ -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(24):E2482-91.

14. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Marinazzo E, et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's Syndrome. *Endocrine*. 2012;41:415-23.
15. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22:499-506.
16. Munir A, Newell-Price J. Management of Diabetes Mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 (suppl 1):82-5.
17. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 (Suppl 1):77-81.
18. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca*. 2000;27:27-31.
19. PecoriGiraldi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology: Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1554-8.
20. Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Cirelli A. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol*. 2013;170:311-9.
21. Pecori Giraldi F, Andrioli M, De Marinis L, Bianchi A, Giampietro A, De Martin M, et al. Significant GH deficiency after long-term cure by surgery in adult patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:233-9.
22. Perysinakis I, Marakaki C, Avlonitis S, Katseli A, Vassilatou E, Papanastasiou L, et al. Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing syndrome. *Surg Endosc*. 2013;27:2145-8.
23. Felšöci M, Schroner Z, Petrovičová J, IvicLazúrová I. Relationship between type 2 diabetes mellitus and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Central Eur J Med*. 2011;123:28-33.
24. Rebellato A, Grillo A, Dassie F, Sonino N, Maffei P, Fallo F, et al. Ambulatory blood pressure monitoring-derived short-term blood pressure variability is increased in Cushing's syndrome. *Endocrine* [serie en Internet]. 2014 [citado 14 de julio de 2014].  
Disponibile en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/resultsadvanced?sid=9a2525c0-ac3e-48c2-86fa-d5b538f6cca7%40sessionmgr111&vid=3&hid=103&bquery=Ambulatory+blood+pressure+monitoring-derived+short-term+blood+pressure+variability+%22is%22+increased+in+Cushing%27s+syndrome&bdata=JmRiPW1kYzZsYW5nPWVzJnR5cGU9MSZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d>
25. Suzuki T, Shibata H, Ando T, Kurihara I, Kobayashi S, Hayashi M, et al. Risk factors associated with persistent postoperative hypertension in Cushing's syndrome. *Endocr Res*. 2000;26:791-5.
26. Giraldi FP, Toja PM, De Martin M, Maronati A, Scacchi M, Omboni, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Horm Metab Res*. 2007;39:908-14.
27. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical *versus* conservative management for subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg*. 2009;249:388-91.

28. Squizzato A, Gerdes W, Ageno D, Büller HR. The coagulation system in endocrine disorders: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2007;2:76-83.
29. Van der Pas R, Leebeek FWG, Hofland LJ, de Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clin Endocrinol.* 2013;78:481-8.
30. Patrassi GM, Dal Bo Zanon R, Boscaro M. Further studies on the hypercoagulable state of patients with Cushing's syndrome. *Thromb Haemost.* 1985;54:518-20.
31. Fatti LM, Bottasso B, Invitti C. Markers of activation of coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:145-50.
32. Erem C, Nuhoglu I, Yilmaz M, Kocak M, Demirel A, Ucuncu O, et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:169-74.
33. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605-17.
34. Stuijver DJF, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3525-32.
35. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2743-50.
36. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3662-6.
37. Faggiano A, Melis D, Alfieri R, De Martino M, Filippella M, Milone F, et al. Sulfur amino acids in Cushing's disease: insight homocysteine and taurine levels in patients with active and cured disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6616-22.
38. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, Daidone V, Scaroni C, Casonato A, et al. Coagulopathy in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 (suppl 1):55-9.
39. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Polasek O, Giljevic Z, Solak M. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: the role of specific haemostatic and fibrinolytic markers. *Endocr.* 2009;36:70-4.
40. Fallo F, Sonino N. Should we evaluate for cardiovascular disease in patients with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:768-71.
41. Baykan M, Erem C, Gedikli O, Hacıhasanoglu A, Erdogan T, Kocak M, et al. Impairment of flow-mediated vasodilatation of brachial artery in patients with Cushing's syndrome. *Endocr.* 2007;31:300-4.
42. Kristo C, Ueland T, Godang K, Aukrust P, Bollerslev J. Biochemical markers for cardiovascular risk following treatment in endogenous Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:400-5.
43. Valassi E, Biller MK, Klibanski A, Misra M. Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2012;95:187-206.

44. Albiger N, Testa RM, Almoto B, Ferrari M, Bilora F, Petrobelli F, et al. Patients with Cushing's syndrome have increased intima-media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res.* 2006;38:405-10.
45. Neary NM, Booker OJ, Abel BS, Matta JR, Muldoon N, Sinaii N, et al. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2045-52.
46. Toja PM, Branzi G, Ciambellotti F, Radaelli P, De Martin M, Lonati LM, et al. Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure. *Clin Endocrinol.* 2011;76:332-8.
47. Fallo F, Famoso G, Capizzi D, Sonino N, Dassie F, Maffei P. Coronary microvascular function in patients with Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2013;43:206-13.
48. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA, Smit JW, Bax JJ, Feelders RA. Cardiac dysfunction is reserved upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:331-40.
49. Valassi E, Crespo I, Santos A, Webb SM. Clinical consequences of Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2012;15:319-29.
50. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:139-52.
51. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1-11.
52. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen KHC, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for non-functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:976-81.
53. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, Barbaros U, Yanık BT, Salmaslioglu A. Evaluation of the Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Cushing's Syndrome Before and After Surgery. *World J Surg.* 2006;30:1665-71.

Recibido: 1 de julio de 2014.

Aprobado: 16 de julio de 2014.

*Yudit García García* . Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: ygarciagarcia@infomed.sld.cu