

Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing

Drug treatment of Cushing's syndrome

MSc. Erick Robles Torres, Dra. Lisette Leal Curi, MSc. Cossette Díaz Socorro

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

RESUMEN

El tratamiento farmacológico, aunque no constituye la primera línea de tratamiento en el hipercortisolismo endógeno, desempeña un importante rol en determinados pacientes con síndrome de Cushing. Diversos fármacos pueden ser utilizados, de forma aislada o combinada. El ketoconazol es una opción útil, económica, con determinada seguridad y eficacia a largo plazo. Se realiza una revisión de los medicamentos con mejores resultados, dosis, eficacia, efectos adversos y perspectivas, teniendo en cuenta ensayos clínicos en los que han sido empleados.

Palabras clave: síndrome de Cushing, hipercortisolismo endógeno, tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Although the drug treatment is not a first line therapy for endogenous hypercortisolism, it plays a key role in certain patients suffering Cushing's syndrome. Several drugs may be used in isolation or in combination. Ketoconazol is a useful, economic, safe and efficacious option at long term. A review was made of drugs with best results, doses, efficacy, adverse effects and perspectives, taking into account clinical assays in which they have been used.

Keywords: Cushing's syndrome, endogenous hypercortisolism, drug treatment.

INTRODUCCIÓN

A las puertas del primer siglo de la descripción de *Harvey Cushing* del síndrome que hoy lleva su nombre,¹ aún constituye un reto para el endocrinólogo su manejo y tratamiento definitivo.

El síndrome de Cushing (SC) se produce como resultado de la exposición crónica e inapropiada al exceso de glucocorticoides. Su tratamiento es con frecuencia difícil, y entre sus modalidades, en el caso del hipercortisolismo endógeno, el paciente puede requerir cirugía (de elección), tratamiento farmacológico y/o radioterapia.

Los objetivos del tratamiento del SC podrían resumirse en:

- Restaurar la secreción normal de cortisol.
- Eliminar el tumor.
- Evitar el déficit hormonal.
- Evitar la sustitución hormonal definitiva.
- Disminuir la morbilidad y mortalidad asociada.

En esta revisión nos centraremos sobre el tratamiento farmacológico del SC de etiología adrenal, que puede emplearse en las circunstancias siguientes:²⁻⁴

- Hipercortisolismo severo que contraindica la cirugía inmediata.
- Control del hipercortisolismo en la preparación para la cirugía, con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad operatoria.
- Persistencia o recurrencia del hipercortisolismo después de la cirugía.
- Control de las enfermedades asociadas.

Hasta el presente, varios han sido los medicamentos utilizados para el control de la enfermedad, sin embargo, no son muchas las opciones válidas y/o seguras con las que se cuenta.

Inhibidores de la síntesis o acción de los glucocorticoides

Representan un importante grupo para el control de la hipercortisolemia y sus manifestaciones clínicas. Es necesaria la vigilancia de síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal, por lo cual es importante la determinación de los niveles de cortisol plasmático, cortisol libre en orina de 24 h y hormona adrenocorticotropa (ACTH), teniendo en cuenta el efecto inhibitorio de estos fármacos sobre la secreción o la acción periférica del cortisol.³

1. Ketoconazol (KC)

Es conocido por su efecto antifúngico, y entre 1982 y 1986 se demostró también su efecto como inhibidor de la esteroidogénesis adrenal, testicular y ovárica, *in vivo* e *in vitro*.⁵⁻⁷ El mecanismo de acción del KC está íntimamente relacionado a la actividad de las enzimas esteroidogénicas, acopladas al citocromo P450 (CYP).³ Este fármaco inhibe principalmente la actividad de las enzimas 17, 20-liasa,

11 β -hidroxilasa y la 17 α -hidroxilasa, así como la escisión de la cadena lateral del colesterol, lo que conlleva a una disminución obvia de los niveles de cortisol. Se ha demostrado además su efecto inhibitorio sobre la síntesis de ACTH, aunque este puede ser revertido parcialmente por el incremento compensador de la ACTH hipofisaria (fenómeno de escape).

Los cambios hormonales inducidos por el KC son dependientes de la dosis, y completamente reversibles, ya que la inhibición se recupera 8-16 h después de la última dosis oral.³ Según reportes de metaanálisis, el uso de KC como monoterapia tiene una tasa de remisión del 70 % (25-93 %).⁸⁻¹⁰ Otros estudios señalan hasta el 81 % de normalización del cortisol libre urinario (CLU).¹¹ En la serie más larga publicada hasta el momento de pacientes con hipercortisolismo endógeno, la tasa de éxito terapéutico con el uso del KC, fue del 50 % aproximadamente. El CLU, disminuyó en un 45 % de pacientes, en un rango de 6 a 72 meses, como monoterapia.¹²

Para la adecuada absorción del KC es necesario el ácido gástrico, por lo tanto, su ingestión con alimentos o la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones y/o antihistamínicos H₂, disminuirá su concentración. La combinación con fenitoína puede reducir también los niveles de KC plasmático. Por el contrario, potencializan el efecto del fármaco, el uso de anticoagulantes orales, la mifepristona, las estatinas, la ciclosporina y el tacrolimus.

Se recomienda una dosis inicial de 200 mg 2 veces al día, y la mayoría de los autores consideran que no deberá sobrepasarse de 400 mg 3 veces al día.⁴

Los efectos adversos son considerados dosis-dependientes, entre ellos se citan: trastornos gastrointestinales, prurito, ginecomastia, edema, rash, hipogonadismo, hepatotoxicidad, reducción de los niveles de vitamina D (existe cierta evidencia), e insuficiencia suprarrenal (rara).

Además, se ha relacionado su uso con la elevación de transaminasas hepáticas en el 10 % de los pacientes aproximadamente. Este efecto es transitorio, y se recupera tras la supresión, disminución, o incluso, a veces a pesar de no discontinuar el tratamiento.^{3,9,13,14} Por lo general, el comienzo de la hepatitis inducida por KC ocurre en los 2 primeros meses de iniciado el tratamiento, y se resuelve dentro de los 3 meses de su discontinuación.¹⁵ Entre las teorías que justifican su aparición se encuentra que es un fenómeno de adaptación del hepatocito.³ En este sentido, el mayor temor lo constituye la denominada afectación hepática sintomática o disfunción hepática idiosincrática, que tiene una incidencia de 1:10 000 con peligro para la vida.¹⁶

Por lo anterior, el tratamiento con KC exige, de acuerdo con las sugerencias de los expertos, controlar las enzimas hepáticas 2 veces a la semana durante los 2 primeros meses de tratamiento, y luego con una frecuencia mensual.⁴ Otros autores³ señalan que este control enzimático debe realizarse semanalmente durante el primer mes; y después, mensualmente, con el fin de ajustar la dosis o retirar el medicamento, esquema que se asemeja más a nuestra práctica habitual. Si los niveles de transaminasas triplican el valor inicial luego del uso del KC, deberá suspenderse su uso.¹⁷

Pese a lo anterior, el KC constituye el medicamento más seguro, económico, de más larga data, con resultados satisfactorios conocidos, y por tanto, el de elección en este grupo de pacientes.

2. Metopirona (metyrapone [Metopirone®])

Estudiada en humanos desde 1958 por *Liddle*,¹⁸ y luego de su descubrimiento como inhibidor de la esteroidogénesis en animales, constituye un fármaco que puede ser utilizado como monoterapia, a pesar de su elevada utilidad de forma combinada. Inhibe predominantemente la 11 β -hidroxilasa, pero también tiene este efecto sobre la actividad de la 17 α , 18 y 19-hidroxilasa, así como sobre la síntesis de aldosterona.^{19,20}

La elevación del 11-desoxicortisol y la posibilidad de reacción cruzada de este con la mayoría de los ensayos comerciales de cortisol, más la elevación compensadora de ACTH que aparece a partir de las primeras 4 semanas, exige un mayor cuidado en la monitorización de la secreción de cortisol, para evitar la insuficiencia suprarrenal o el fenómeno de escape.³

El inicio de la acción es rápido, y se detecta una reducción de los niveles de cortisol luego de las 2 primeras horas de su uso.²¹

Dentro de los efectos adversos, se señala el incremento de la producción de andrógenos (acné e hirsutismo hasta en 52 %), por lo que no se sugiere como primera línea en mujeres que requieren control del hipercortisolismo a largo plazo. Puede causar retención de sal e hipertensión arterial (por la afectación en la vía de la aldosterona, incrementando la desoxicorticosterona (DOC), visión borrosa, ataxia, rash, edemas, trastornos gastrointestinales e hipokaliemia. La insuficiencia suprarrenal se ha descrito en el 13 % de los pacientes.^{21,22}

La dosis inicial suele ser de 250 mg, 4 veces al día, sin sobrepasar los 6 g/d. Su pobre efectividad a largo plazo, los efectos adversos citados anteriormente y la necesidad de fármacos para combatir el hirsutismo, convierten a la metirapona en un fármaco poco utilizado para el tratamiento prolongado. Sin embargo, además de su eficacia en el tratamiento a corto plazo, la metirapona ha sido reportada como segura y efectiva en el tratamiento de las embarazadas con hipercortisolismo endógeno.

3. Etomidato

Sintetizado en 1964 y utilizado desde 1972, se desarrolló como un hipnótico intravenoso no barbitúrico, empleado como agente inductor anestésico y para la sedación de pacientes con ventilación mecánica. Su acción se ejerce a través de la inhibición de la 11 β -hidroxilasa y a dosis más altas, bloquea la desmolasa.

Este miembro de la familia de los imidazoles, logra una supresión significativa de los niveles de cortisol plasmático aproximadamente a las 5 horas de administrado, con un efecto máximo cercano a las 11 horas, con una efectividad del 100 % cuando se utiliza a corto plazo.²³⁻²⁶

Sin dudas, es una opción útil en pacientes intolerantes o incapaces de cumplir tratamiento por vía oral, y en situaciones en las que se necesita el rápido control del hipercortisolismo endógeno.²⁷ Es válido destacar también su relevancia terapéutica por su acción bloqueante sobre la aldosterona y la anti-tumorigénesis en tumores adrenocorticales metastásicos.

La dosis inicial suele ser un bolo de 0,03 mg/Kg/h, seguido por una infusión calculada a 0,1 mg/Kg/h, y la dosis máxima es de 0,3 mg/Kg/h. Dentro de sus mayores limitaciones de uso, se encuentran la necesidad de la vía intravenosa para su administración y la sedación excesiva que provoca.

4. Mitotano

El mitotano (Lysodren®) es un isómero del insecticida orto, para, diclorofenil dicloroetano (por sus siglas o,p'-DDD), congénere químico del DDT, que se desarrolló para el tratamiento de los hipercortisolismos, después de observar de forma accidental la atrofia suprarrenal en un perro con el empleo de DDT.³

Su mecanismo de acción lo ejerce a través de la inhibición de la escisión de la cadena lateral del colesterol (P450_{scc}), las enzimas 11β-hidroxilasa, 18-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.¹³ Se conoce su efecto adrenalítico a una dosis mayor de 4 g por día, por la destrucción mitocondrial y necrosis de las células suprarrenales que provoca. Su uso clínico data desde la segunda mitad del siglo XX en el tratamiento del carcinoma suprarrenal.²⁸ Estudios recientes han demostrado la efectividad del uso combinado de quimioterapia con mitotano para el tratamiento del carcinoma suprarrenal.²⁹

La dosis inicialmente recomendada es de 500 mg 2 veces al día, con incrementos progresivos hasta un máximo de 3 000 mg 3 veces al día, hasta conseguir una adecuada supresión suprarrenal. En el caso del carcinoma suprarrenal la dosis comienza de 1-2 g/día con aumento de 1-2 g cada 1-2 semanas, hasta alcanzar un máximo de 10 g/d. Los niveles plasmáticos de mitotano pueden ser medidos por ensayos, en laboratorios especializados, entre las 4 y 8 semanas de tratamiento, con éxito cuando los niveles se encuentran entre 10-14 mg/L.³⁰

Los efectos secundarios del mitotano son frecuentes (anorexia, diarreas, náuseas y vómitos, somnolencia, apatía, debilidad, prurito, ataxia, artralgias, depresión, exantema, temblor).^{28,31} La aparición de alteraciones bioquímicas como la elevación de la gammaglutamiltransferasa, de la fosfatasa alcalina, el colesterol plasmático total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la globulina transportadora de cortisol (CBG) y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), la disminución de tiroxina total,³² y la leucopenia, limitan seriamente su uso. La insuficiencia suprarrenal es un efecto adverso esperado por su acción adrenalítica, por lo que deberán monitorizarse en quienes la utilicen los niveles plasmáticos de ACTH plasmática, la renina, el sodio, el potasio y el cortisol libre urinario, no así los de cortisol sérico, dado el aumento de la CBG, que pudiera dar un sobreestimado real.

Una vez que los niveles de cortisol libre en orina se normalizan, debe iniciarse el remplazo con glucocorticoides. Una alternativa es el uso de prednisona, cuyo metabolismo no se ve afectado por el mitotano, a diferencia de la hidrocortisona y/o dexametasona, que estaría aumentado.^{8,9,26} El remplazo con mineralocorticoides no se requiere con frecuencia de manera inmediata, puesto que la zona glomerular es más resistente a los efectos adrenalíticos del mitotano.³³

El tratamiento con glucocorticoides debe mantenerse durante varias semanas a meses después de suspenderse el mitotano.³ Es almacenado en el tejido adiposo aproximadamente 2 años después de finalizada su administración, por lo que no deberá utilizarse en mujeres que contemplen embarazo en 5 años, luego de discontinuado su uso.

5. LCI 699

Nuevo potente inhibidor de CYP11B2 (11β-hidroxilasa) y CYP11 B1 (18-hidroxilasa, aldosterona sintasa) con eficacia prometedora. Según resultados preliminares del uso de este fármaco en fase 2, de un total de 12 pacientes con grados ligeros y severos de hipercortisolismo, en 10 semanas, 11 normalizaron los niveles de

cortisol libre urinario, y todos mostraron una reducción mayor al 50 % de los niveles de CLU, en comparación a los basales (en general, fue bien tolerado, y aunque no se reportaron serios efectos adversos, los más comunes fueron la fatiga, las náuseas, la hipokaliemia y la cefalea).

6. Aminoglutetimida

Bloquea los pasos más tempranos de la biosíntesis esteroide, inhibiendo la P450scc, e interfiriendo así la conversión de colesterol en pregnenolona.³⁴⁻³⁸ Asimismo inhibe una variedad de enzimas de la esteroidogénesis que incluyen 21-hidroxilasa, 17 α -hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa, aromatasa, 17-20 liasa, y la 18-hidroxilasa.¹¹

Aunque es efectiva para reducir la secreción de cortisol entre 45-50 %, la posibilidad de desarrollar fenómeno de escape —ya que la hipersecreción de ACTH resultante del tratamiento logra vencer el efecto de la inhibición enzimática—, el hipoaldosteronismo, el hipoestrogenismo o el hipotiroidismo, y sus amplios efectos secundarios (letargia, sedación, vértigos, visión borrosa, molestias gastrointestinales, cefaleas, entre otros), limitan a toda luz su uso.³

Existen otros fármacos que han sido evaluados como posibles tratamientos en las personas con SC los cuales han demostrado ser débiles inhibidores de la esteroidogénesis, con eficacia limitada y pobre tolerancia, como es el caso del trilostane, o rara vez utilizado como el fluconazol (200 mg/d), por falta de evidencia.³⁹

Antagonista del receptor de glucocorticoides: mifepristona (RU 486; Korlym™)

Conocido por su capacidad de ser un antagonista competitivo de la unión de glucocorticoides y progestágenos, este medicamento centra la atención hoy día de varios investigadores que han evaluado su efectividad.⁴⁰

Sin dudas, el ensayo multicéntrico *Study of the Efficacy and Safety of Mifepristone in the Treatment of Endogenous Cushing's Syndrome (SEISMIC)*,⁴¹ realizado en Estados Unidos de América, constituye uno de los más valiosos hasta el presente. Sus resultados concluyeron que su uso en dosis única (entre 300-1 200 mg/d) durante 24 semanas de tratamiento, mejoró de manera estadísticamente significativa el metabolismo de la glucosa, la insulinoresistencia, la sintomatología clínica y la calidad de vida de los pacientes.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encontraron: náuseas, vómitos, cefalea, hipopotasemia y sangrado vaginal con aumento de grosor del endometrio. La conclusión de este estudio demuestra que el uso de mifepristona puede ser útil como una propuesta interesante, pero a la vez, es motivo de controversias. Lo anterior está dado por la interrogante de cómo evaluar la eficacia del tratamiento si los niveles del cortisol en los pacientes están aumentados considerablemente, teniendo en cuenta el mecanismo de acción del fármaco, a la vez que el diagnóstico y tratamiento de insuficiencia adrenal constituiría todo un reto. Será necesario, además, el monitoreo continuo por ginecología de las mujeres que utilicen mifepristona, dada la posibilidad de hiperplasia endometrial. Ha sido aprobado en febrero de 2012 por la *Food and Drug Administration (FDA)* para el control de la hiperglucemia en adultos con hipercortisolismo endógeno, con remisión tras la cirugía, o aquellos que no son candidatos a esta última.⁴

Combinaciones terapéuticas ("Cushingame")⁴²

Existen pocos estudios de combinaciones terapéuticas. La suma de varios fármacos tendría como ventaja, en relación con la monoterapia, que pueden utilizarse estos a dosis menores. Se esperaría encontrar menor frecuencia de eventos adversos, y mejorar así, la eficacia del tratamiento.

Se ha reportado la combinación exitosa de metopirona (3-4,5 g/d), KC (400-1 200 mg/d) y pequeñas dosis de mitotano (3-5 g/d) en pacientes con SC, con evidencias de una notable mejoría clínica y un rápido descenso en los niveles de cortisol libre urinario.⁴³

La aminoglutetimida, dada su eficacia limitada y fenómeno de escape, rara vez es utilizada en combinación con otros medicamentos.^{9,10}

Aunque no existen publicaciones hasta el presente que vinculen al uso de mifepristona a otros fármacos, es algo que se debe tener presente, aunque su alto costo pudiera limitar y sesgar resultados futuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932. *Obes Res.* 1994;2(5):486-508.
2. Trainer PJ, Besser M. Cushing's syndrome: therapy directed at the adrenal glands. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23:571-84.
3. Leal-Cerro A, Soto Moreno A, Angel Mangas M, León Justel A, Webb S. Tratamiento farmacológico y seguimiento del Síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(4):187-94.
4. Horgan FH, Laufgraben M. Medical management of Cushing's Syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2013;8(2):183-93.
5. Pont A, Williams PL, Loose DS, Feldman D, Reitz RE, Bochra C, et al. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):370-2.
6. Pont A, Williams PL, Azhar S, Reitz RE, Bochra C, Smith ER, et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med.* 1982;142(12):2137-40.
7. Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1986;7(4):409-20.
8. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Ciric IS, Couldwell WT. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus.* 2007;23(3):E8.
9. Rizk A, Honegger J, Milian M, Psaras T. Treatment Options in Cushing's Disease. *Clin Med Insights Oncol.* 2012;6:75-84.

10. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:505-16.
11. Miller JW, Crapo L. The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev.* 1993;14(4):443-58.
12. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:91-9.
13. Espinosa-Cárdenas PE, Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Mercado M, Sosa-Eroza E. Ketoconazol en el tratamiento de la enfermedad de Cushing. *Rev Endocrinol y Nutr.* Oct-dic 2013;21(4):164-70.
14. Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med.* 1987;317(13):812-8.
15. Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6569):419-22.
16. Janssen PAJ, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am J Med.* 1983;74:80-5.
17. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2454-62.
18. Liddle GW, Island D, Lance EM, Harris AP. Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11 beta-hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(8):906-12.
19. Gower DB. Modifiers of steroid-hormone metabolism: a review of their chemistry, biochemistry and clinical applications. *J Steroid Biochem.* 1974;5(5):501-23.
20. Sonino N, Boscaro M. Medical therapy for Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):211-22.
21. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:169-78.
22. Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, Jones AE, Edwards CR, Besser GM. Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. *Br Med J.* 1977;2(6081):215-7.
23. Schulte HM, Benker G, Reinwein D, Sippell WG, Allolio B. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(5):1426-30.
24. Greening JE, Brain CE, Perry LA, Mushtaq I, Sales Marques J, Grossman AB, et al. Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease. *Horm Res.* 2005;64(3):140-3.

25. Heyn J, Geiger C, Hinske CL, Briegel J, Weis F. Medical suppression on hypercortisolemia in Cushing's syndrome with particular consideration of etomidate. *Pituitary*. 2012;15(2):117-25.
26. Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary*. 2012;15(3):330-41.
27. Krakoff J, Koch CA, Calis KA, Alexander RH, Nieman LK. Use of a parenteral propylene glycol-containing etomidate preparation for the long-term management of ectopic Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4104-8.
28. Luton JP, Mahoudeau JA, Bouchard PH, Thieblot P, Hauteceuvre M, Simon D, et al. Treatment of Cushing's disease by O,p'DDD. Survey of 62 cases. *N Eng J Med*. 1979;300(9):459-64.
29. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189-97.
30. Veystman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4619-29.
31. Lim MC, Tan YO, Chong PY, Cheah JS. Treatment of adrenal cortical carcinoma with mitotane outcome and complications. *Ann Acad Med Singapore*. 1990;19:540-4.
32. Marshall JS, Tompkins LS. Effect of o,p'-DDD and similar compounds on thyroxine binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1968;28:386-92.
33. Lacroix A. Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4812-22.
34. Dexter RN, Fishman LM, Ney RL, Liddle GW. Inhibition of adrenal corticosteroid synthesis by aminoglutethimide. Studies on the mechanism of action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1967;27:473-80.
35. Camacho AM, Cash R, Brough AJ, Wilroy RS. Inhibition of adrenal steroidogenesis by amino-glutethimide and the mechanism of action. *JAMA*. 1967;202:20-6.
36. Philbert M, Laudat MH, Laudat P, Bricaire H. Clinical and biological study of an inhibitor of adrenocortical hormone synthesis: aminoglutethimide. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1968;29(2):189-210.
37. Schteingart DE, Cash R, Conn JW. Aminoglutethimide and metastatic adrenal cancer. Maintained reversal (six months) of Cushing's syndrome. *JAMA*. 1966;198:1007-10.
38. Santen RJ, Misbin RI. Aminoglutethimide: review of pharmacology and clinical use. *Pharmacotherapy*. 1981;12:95-120.
39. Riedl M, Maier C, Zettinig G, Nowotny P, Schima W, Luger A. Long term control of hypercortisolism with fluconazole: case report and in vitro studies. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(4):519-24.

40. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:1003-10.
41. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C; on behalf of the SEISMIC Study investigators. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2039-49.
42. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* April 2013;98(4):1307-8.
43. Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF, et al. Mitotane, metyrapone and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2796-804.

Recibido: 20 de junio de 2014.

Aprobado: 22 de septiembre de 2014.

Erick Robles Torres . Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: erickrt@infomed.sld.cu