



## PUBLICACIÓN ADELANTADA

## Prevención y manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en el síndrome de Cushing. Una propuesta a partir de un caso y revisión de la literatura

Johnayro Gutiérrez-Restrepo<sup>1</sup>, Maribel Tenorio-Plaza<sup>2</sup>, Alejandro Román-González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinólogo Clínica Somer, Rionegro. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente Fundación Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO	RESUMEN
<p><b>PALABRAS CLAVE</b>  <i>Anticoagulantes;</i>  <i>Embolia;</i>  <i>Síndrome de Cushing;</i>  <i>Trombosis</i></p> <p><b>Recibido:</b> agosto 1 de 2023  <b>Aceptado:</b> agosto 14 de 2024</p> <p><b>Disponible en línea:</b> febrero 4 de 2025</p> <p><b>Correspondencia:</b> Johnayro Gutiérrez-Restrepo; <a href="mailto:johnayro@hotmail.com">johnayro@hotmail.com</a></p> <p><b>Cómo citar:</b> Gutiérrez-Restrepo J, Tenorio-Plaza M, Román-González A. Prevención y manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en el síndrome de Cushing. Una propuesta a partir de un caso y revisión de la literatura. <i>Iatreia</i> [Internet]. 2025. <a href="https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.320">https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.320</a></p>	<p><b>Introducción:</b> el síndrome de Cushing se asocia a múltiples complicaciones, dentro de las cuales la enfermedad tromboembólica es frecuente y genera una morbilidad significativa.</p> <p><b>Objetivos:</b> realizar una revisión de tema a partir de un caso clínico.</p> <p><b>Metodología:</b> en el presente artículo se presenta un caso clínico a partir del cual se hace una revisión de los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y, al final, una propuesta de manejo de la enfermedad tromboembólica venosa a partir de la evidencia disponible en la literatura médica.</p> <p><b>Conclusiones:</b> el síndrome de Cushing se asocia a un riesgo alto de fenómenos tromboembólicos; se requiere un manejo adecuado con trombopprofilaxis y anticoagulación y medidas no farmacológicas para evitar las complicaciones en los afectados.</p>



Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios.**

EDICIÓN PRELIMINAR



## AHEAD OF PRINT PUBLICATION

## Prevention and Management of Venous Thromboembolic Disease in Cushing's Syndrome: A Proposal based on a Case Report and Literature Review

Johnayro Gutiérrez-Restrepo<sup>1</sup>, Maribel Tenorio-Plaza<sup>2</sup>, Alejandro Román-González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologist Clínica Somer, Rionegro. Faculty of Medicine, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente Fundación Medellín, Colombia.

## ARTICLE INFORMATION

**KEYWORDS**

*Anticoagulants;*  
*Cushing's Syndrome;*  
*Embolism;*  
*Thrombosis*

**Received:** August 1, 2023

**Accepted:** August 14, 2024

**Available online:** February 4, 2025

**Correspondence:** Johnayro Gutiérrez-Restrepo; [johnayro@hotmail.com](mailto:johnayro@hotmail.com)

**How to cite:** Gutiérrez-Restrepo J, Tenorio-Plaza M, Román-González A. Prevention and Management of Venous Thromboembolic Disease in Cushing's Syndrome: A Proposal based on a Case Report and Literature Review. *Iatreia* [Internet]. 2025.

<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.320>



## ABSTRACT

**Introduction:** Cushing's syndrome is associated with multiple complications, among which thromboembolic disease is frequent and generates significant morbidity and mortality.

**Objectives:** Conduct a review of the topic based on a clinical case.

**Methodology:** This article presents a clinical case from which a review of the epidemiological and pathophysiological aspects is conducted, and concludes with a proposal for the management of venous thromboembolic disease based on available evidence in the medical literature.

**Conclusions:** Cushing's syndrome is associated with a high risk of thromboembolic events. Adequate management with thromboprophylaxis and anticoagulation and non-pharmacological measures is required to avoid complications in those affected.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) se define como el conjunto de manifestaciones clínicas que resulta de la exposición a un exceso de glucocorticoides (1). La forma más común es el SC iatrogénico, por exposición exógena a glucocorticoides por cualquier vía. La enfermedad de Cushing es la más común de las causas endógenas (cerca del 70 – 85 % de los casos) y corresponde al 10 – 15 % de los tumores hipofisarios. La incidencia real del SC posiblemente sea entre 5 a 25 por millón de habitantes por año, teniendo en cuenta que hasta el 10 % de los incidentalomas adrenales pueden producir cortisol (2). Es más común en mujeres alrededor de los 25 a 45 años de edad (3,4).

El SC se caracteriza por una obesidad centrípeta que respeta las extremidades y compromete el cuello, la cara, el tronco y el abdomen. Tienen cara de luna llena y giba. La hiperpigmentación y la hipocalcemia de difícil control aparecen típicamente cuando hay producción ectópica de ACTH (5). Presentan resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos y diabetes, hipertensión y aumento del riesgo cardiovascular. Hay hirsutismo, fragilidad capilar y estrías hiperpigmentadas, debilidad muscular proximal, osteopenia, osteoporosis con fracturas, irregularidades menstruales; labilidad emocional, depresión, insomnio y compromiso del aprendizaje y la memoria (6).

Hay un exceso de eventos tromboembólicos venosos (7,8). También se han reportado eventos arteriales (7,8), con un riesgo 3,7 mayor para enfermedad coronaria y 2 veces mayor para enfermedad cerebrovascular respecto a población general (9), los cuales pueden persistir aún muchos años tras la remisión de la enfermedad (9,10). En esta revisión, se presenta la epidemiología y características clínicas de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a este síndrome y una propuesta de prevención y manejo a partir de un caso clínico, previo

consentimiento informado por parte de la paciente y respetando los principios éticos de acuerdo a la declaración de Helsinki (11).

## CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años con cuadro de 12 meses de evolución caracterizado por aumento de peso, obesidad centrípeta, fascies de luna llena, giba, aumento de la grasa supraclavicular, adinamia, fatiga, debilidad muscular proximal, aumento del vello facial y abdominal, aparición de estrías violáceas abdominales y de equimosis de forma espontánea, caída aumentada del pelo, episodios recurrentes de intertrigos en manos y de candidiasis vaginal, oligomenorreas, y alteraciones en la memoria. Al interrogatorio negó consumo exógeno de glucocorticoides y no tenía otros antecedentes de importancia. Al examen físico estaba hipertensa, con un peso de 110 kilos y una saturación de oxígeno de 96 %. Tenía los signos ya descritos, un ligero exoftalmos, acantosis nígricans en cuello. No se identificó bocio. Los ruidos cardiacos y pulmonares estaban normales. Tenía una obesidad centrípeta, con estrías violáceas menores de 1 cm, en flancos y en mesogastrio; sin organomegalias abdominales. En las extremidades tenía un edema grado I de miembros inferiores. No tenía alteraciones neurológicas evidentes y el signo de Gower fue negativo.

Por sospecha de SC se hospitaliza a finales de octubre 2020 y se le realizan estudios de laboratorio y de imágenes confirmando el diagnóstico de una enfermedad de Cushing (Tabla 1). No se encontró alteración de otros ejes hipofisarios, hiperglucemia, trastornos electrolíticos ni afectación de la función renal o hepática ni en tiempos de coagulación.

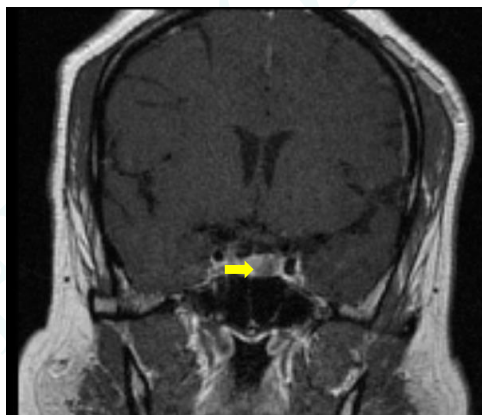
**Tabla 1. Evolución de las pruebas de laboratorio**

Prueba	27/10	28/10	29/10	5/11	25/11	28/11
Cortisol 8 am, µg/dL	13,9	NR	NR	19,1†	17,9	NR

Cortisol 4 pm, µg/dL	NR	14,8	NR	NR	NR	NR
Cortisol 11pm, µg/dL	NR	15,5	NR	NR	NR	NR
Cortisol PDBDXM, µg/dL	NR	NR	3,4*	NR	NR	2,1*
Cortisol PDADXM, µg/dL	NR	NR	NR	3,42†	NR	NR
CUL µg/24 h, VR (20 – 292 )	367	406	NR	NR	NR	NR
ACTH pg/mL	NR	59	NR	NR	NR	NR

ACTH: Hormona adrenocorticotropa. CUL: cortisol urinario libre. NR: No realizado, PDADXM Post dosis altas de Dexametasona, PDBDXM Post dosis bajas de dexametasona, VR: Valor de referencia. \* Un valor superior a 1,8 µg/dL es compatible con el diagnóstico de Síndrome de Cushing. † Una caída del cortisol PDADXM mayor del 50 % respecto al valor basal asociado a una ACTH mayor de 20 pg/ml y lesión hipofisiaria mayor de 6mm es se correlaciona con el diagnóstico de una enfermedad de Cushing  
Fuente: creación propia

Se inició manejo con losartán 50 mg al día. Se realizó una ecocardiografía que mostró una fracción de eyección del 57 %, con remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo. La resonancia magnética de silla turca reportó un microadenoma de 8,2 mm en la adenohipófisis izquierda, con desviación del infundíbulo hipofisiario a la derecha (Figura 1). Desde el ingreso se inició trombotprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM).



**Figura 1. Microadenoma hipofisiario de 8mm en resonancia magnética de silla turca**  
Fuente: elaboración propia

Se le realizó resección transesfenoidal del adenoma. Presentó hipotensión con requerimiento de líquidos endovenosos y vasopresores, con resolución del cuadro tras 24 horas. Recibió glucocorticoides (hidrocortisona 50 mg IV cada 6 horas) después del procedimiento, con posterior retiro a los siete días de la cirugía. Se hizo un cortisol a las 48 horas tras el retiro del glucocorticoide, con resultado normal (Tabla 1). Posteriormente, se realizó prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona en la que no hubo supresión del cortisol. Por tal razón, se inició cabergolina, 3 mg a la semana para tratamiento del hipercortisolismo.

Al octavo día post operatorio, empieza a presentar disnea progresiva hasta el reposo, palpitations y desaturación, con requerimiento de oxígeno suplementario por cánula y luego por Venturi. Los gases arteriales documentaron hipoxemia: pH 7,45, PaCO<sub>2</sub> 31,6 mmHg, HCO<sub>3</sub> 21,6 mmol/L, BE -1,4 mmol/L, PaO<sub>2</sub> 55 mmHg, saturación de oxígeno del 86 %. Se realiza una angiotomografía de tórax que documentó una opacificación de la arteria pulmonar principal con el medio de contraste, con múltiples defectos de llenamiento comprometiendo a las arterias pulmonares en forma bilateral. El compromiso afectó tanto a los lóbulos superiores como a los inferiores (Figura 2). Ante este hallazgo, se inició anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular y posteriormente warfarina, con la cual se da de alta sin necesidad de oxígeno suplementario. Durante toda la hospitalización y el post operatorio recibió profilaxis con heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, a una dosis de 40 mg/día.



**Figura 2. Angiotomografía de tórax: Tromboembolismo pulmonar en paciente con enfermedad de Cushing**

Fuente: elaboración propia

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL SÍNDROME DE CUSHING**

Los pacientes con SC tienen un incremento en eventos cardiovasculares (CV) y en eventos tromboembólicos venosos (ETV) (7). Se estima que el riesgo de ETV es 10 a 18 veces mayor en el SC comparado con la población general, y aquellos sometidos a cirugía transesfenoidal o adrenalectomía por SC de 0,26 a 0,34 veces cuando se comparó con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera (12,13), la cual tiene muy alto riesgo de trombosis post quirúrgica (13). En un estudio multicéntrico con 473 pacientes con SC, comparado con controles operados de tumores hipofisarios no funcionantes (12), se encontraron 37 casos con ETV. De ellos, 12 casos tuvieron TVP, 15 pacientes TEP y 6 TVP con TEP. Los otros casos tuvieron trombosis de la pierna, trombosis yugular o trombosis del seno cerebral. La incidencia de ETV fue de 14,6 (IC 95 % 10,3 – 20,1) casos por 1000 personas-año. La incidencia estimada de ETV en población general varía entre 1 – 2 casos por 1000 persona-año (12). Interesantemente, en este estudio, la ETV no se presentó luego de cirugía adrenal, pero si en 12 casos luego de la cirugía transesfenoidal ( $p=0,01$ ), como ocurrió con nuestra paciente. Esto puede sugerir un perfil clínico distinto entre ambos subtipos de Cushing con respecto al manejo quirúrgico y un posible rol de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en este mayor riesgo; por ende, en pacientes con enfermedad de Cushing se debe ser más cuidadoso en la profilaxis antitrombótica. Por otro lado, los pacientes que iban a cirugía transesfenoidal con pretratamiento médico tenían un riesgo inferior de TVE comparado con



pacientes no tratados (2,5 % vs. 7,2 %). El riesgo de TVE en Cushing fue de 3,4 % comparado con el 0 % para los controles (12).

En una revisión de 13 estudios con 1356 pacientes con SC (14), se encontró que el 8,9 % tuvo ETV, y el 53 % de los episodios estuvieron relacionados con la cirugía, principalmente durante los primeros 30 – 60 días. Adicionalmente, la mortalidad asociada a ETV fue del 11 %.

Probablemente el riesgo de ETV sea mayor en aquellos casos de SC ectópico y de carcinoma adrenocortical, debido a la mayor frecuencia de malignidad reportada en estos escenarios (14). Sin embargo, la mayoría de las series publicadas reportan pacientes con diferentes etiologías de SC y no hay un estudio que evalúe específicamente este subgrupo de pacientes. En un estudio colombiano en el que reportamos 14 casos de SC ectópico (15), encontramos 3 casos de ETV, correspondiente al 21 % de los pacientes. Una paciente con carcinoma medular y extenso compromiso metastásico tuvo una trombosis de la vena cava inferior. Un caso con posible tumor de células pequeñas de pulmón (no se alcanzó a hacer confirmación histológica) tuvo una TVP de miembro superior, y otro con un carcinoma neuroendocrino pancreático metastásico a hígado tuvo una TVP iliofemoropoplítea y gemelar izquierda. Posterior a la publicación del estudio tuvimos un carcinoma pobremente diferenciado de pulmón metastásico a ovario con TEP.

Algunos han propuesto como factores de riesgo independientes para el desarrollo de trombosis venosa en pacientes con SC las siguientes variables: edad  $\geq 69$  años, infecciones agudas graves, movilidad limitada, cortisol plasmático a la media noche  $> 3,15$  veces el límite superior de lo normal, eventos cardiovasculares previos y acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina (16). Además, se deben tener en cuenta otros factores como hipertensión, diabetes, tabaquismo, uso de anticonceptivos/terapia de reemplazo hormonal, sexo

masculino, cáncer, obesidad, acortamiento del TPT <30 seg y otros factores hereditarios (Factor V Leyden, haplotipo I del factor von Willebrand y la variante 20210A del gen de la protrombina) (14).

El uso de glucocorticoides exógenos también se asocia a fenómenos tromboembólicos y comparte una fisiopatología similar a la del hipercortisolismo endógeno (17). Se ha descrito un riesgo de ETV con el uso activo de glucocorticoides exógenos de 2,31 (IC 95 2,18 – 2,45). Se ha reportado un riesgo de TVP 3 veces mayor en usuarios de glucocorticoides en comparación con quienes no los usan (18).

## **FISIOPATOLOGÍA**

En el SC endógeno se pueden presentar tanto fenómenos tromboembólicos como hemorrágicos (19,20). En la fisiopatología de la trombosis se ha descrito aumento en el número de plaquetas, (9,19), principalmente en obesos (7), y un aumento en su activación a través de ORAI1 (modulador de la liberación de calcio activado por calcio). Los gluco y mineralocorticoides regulan la SGK1 (quinasa 1 sérica regulada por glucocorticoides), que a su vez estimula la actividad de la ORAI1. También se ha encontrado un aumento en las concentraciones de tromboxanos A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub>, potentes vasoconstrictores y mediadores de la activación, agregación y acumulación plaquetaria (7,19). Se ha descrito aumento del hematocrito, que por hiperviscosidad y reducción del flujo sanguíneo predispone a ETV (14). La alteración más importante es la elevación del factor VIII y del Factor de von Willebrand, principalmente el haplotipo I (-3268G/-2709C/-2661A/2527G) (14), que forma multímeros que aumentan su capacidad hemostática (7,8,19,21). También aumentan las concentraciones de trombina (7) y en menor proporción de factores II, V, IX, X y XII (7,8,19). Algunos autores han reportado mayores niveles de fibrinógeno y dímero D (7,8,19).

Se han descrito niveles incrementados de proteínas anticoagulantes, como la proteína C, S y antitrombina III (7,8,14,19); sin embargo, no se ha demostrado que haya una mayor actividad de estas proteínas y podría ser un fenómeno compensatorio en respuesta al aumento de las sustancias procoagulantes (19).

Otro fenómeno que aumenta el riesgo de trombosis es el aumento en los inhibidores de la trombólisis, como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), y la anti plasmina alfa 2 (7,8,14,19,21).

Estas alteraciones parecen persistir aún después de lograr la curación del Cushing, con descripciones de hasta un año tras la cirugía, o inclusive más tiempo (7,8,14). En estudios in vivo de un modelo de aterosclerosis, las células endoteliales fueron expuestas a suero de pacientes premenopáusicas con Cushing resuelto y activo y se compararon con controles sanos (20). Se encontró en los dos primeros grupos un aumento estadísticamente significativo de marcadores de inflamación (TisVCAM), niveles de factor von Willebrand y de adhesión plaquetaria, indicando una alteración trombogénica endotelial que favorece fenómenos inflamatorios, la adhesión plaquetaria y la formación de trombos, lo cual aumenta el riesgo de ETV y el riesgo cardiovascular (20).

En una revisión sistemática de la literatura y en otros reportes (8,9,14,22) se encontró en pacientes con SC, un acortamiento del TPT (Tiempo parcial de tromboplastina parcial activada), sin alteraciones en el TP (tiempo de protrombina), tiempo de sangría y agregación plaquetaria. Se encontró una elevación estadísticamente significativa en el factor VIII, IX y von Willebrand. Hubo un aumento significativo del complejo plasmina/anti plasmina, en la actividad del plasminógeno, el antígeno activador tisular del plasminógeno, en la actividad del alfa 2 anti plasmina y una tendencia a unos niveles mayores de dímero D y en la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (9).

En una publicación japonesa se encontró que un valor de dímero D mayor de 2,6 µg/ml en pacientes con Cushing activo se relaciona con trombosis venosa profunda, con una sensibilidad del 100 % y especificidad del 91,7 % y en asociación a valores altos de cortisol post dexametasona a dosis bajas (23).

Al comparar los pacientes en remisión con los que tienen el Cushing activo, la única diferencia fue la mayor concentración de Factores VIII y IX y de von Willebrand en los últimos (9). La incidencia fue del 6 % en trombosis post operatoria (9), aunque en otro estudio fue del 20 % (24). Los fenómenos tromboembólicos fueron más comunes en mujeres y en edades avanzadas (9).

## **TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA TROMBOSIS**

Previamente se ha reportado el impacto de la terapia médica del síndrome de Cushing. En el estudio prospectivo de Van der Pas *et al.* (25); en pacientes con enfermedad de Cushing en quienes se documentaron niveles elevados de factores procoagulantes, a pesar de lograrse el control del hipercortisolismo, en el seguimiento de 12 semanas el perfil hemostático no mejoró, con persistencia de la hipofibrinólisis y factores procoagulantes elevados.

En contraste, Manetti *et al.* (26), tras 12 meses de seguimiento de 27 pacientes con enfermedad de Cushing llevados a resección quirúrgica, documentaron mejoría del perfil de factores procoagulantes en aquellos que se logró remisión bioquímica del hipercortisolismo, determinando de esta manera la necesidad de remisión prolongada para mejoría de los parámetros procoagulantes.

El éxito de la trombopprofilaxis en el periodo perioperatorio se ha evidenciado previamente. Boscaro *et al.* (27), en un estudio retrospectivo publicado en 2002,

documentaron una disminución en la mortalidad (del 10,7 % al 0,4 %) y en la morbilidad vascular (del 20 % al 6 %) posterior al inicio de tromboprofilaxis con heparina no fraccionada durante 3 semanas y warfarina en el postoperatorio durante 4 meses. En el estudio de Barbot (28), 78 pacientes con enfermedad de Cushing sometidos a cirugía transesfenoidal se demostró una menor incidencia de ETV con la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular suministradas durante 4 semanas, sumado a elastocompresión, en comparación con aquellos que recibieron heparina no fraccionada durante 14 días tras la cirugía o hasta el alta (0 vs 8,8 %,  $p=0,081$ ). En un estudio retrospectivo realizado por Suarez *et al.* (29), 197 pacientes fueron sometidos a cirugía (adrenal, transesfenoidal, transesfenoidal + adrenal). En 50 pacientes se aplicó enoxaprina profiláctica y los 147 restantes no la recibieron. La frecuencia de eventos tromboembólicos fue del 10 % en quienes recibieron tromboprofilaxis y del 23 % en los que no la recibieron. A la fecha, no hay estudios disponibles que evalúen la utilidad del fondaparinux y los anticoagulantes orales directos (DOAC) como apixabán, rivaroxabán o dabigatrán en el contexto del síndrome de Cushing (30).

En general, se considera que el riesgo de enfermedad tromboembólica es muy alto en los primeros 3 meses posteriores a la cirugía a pesar de la heterogeneidad entre los estudios (30). Se cree que esta situación puede ser secundaria a una disminución brusca del cortisol tras el procedimiento, que facilita la activación de los linfocitos, conduciendo a un aumento de citoquinas como interferón gamma, interleuquina-2 y factor de necrosis tumoral, generando un estado proinflamatorio y procoagulante, sumado a la inmovilidad facilitada a su vez por comorbilidades como osteoporosis o miopatía (30).

La evidencia a la fecha no es suficiente respecto a la disminución del riesgo de enfermedad tromboembólica en quienes reciben tratamiento farmacológico para el

hipercortisolismo previo a la cirugía y no se recomienda su uso con el fin de disminuir el riesgo de trombosis (30).

De esta manera, se ha propuesto el uso de tromboprofilaxis en pacientes con enfermedad de Cushing, asociado a compresión neumática con medias de compresión y heparinas no fraccionadas o heparinas de bajo peso molecular (por ejemplo enoxaparina 40 mg cada 24 horas), desde el momento del diagnóstico hasta 4 semanas posterior a la intervención quirúrgica (cirugía transesfenoidal, adrenalectomía uni o bilateral), como prevención primaria (8,30,31), e inclusive otros autores proponen duraciones mayores, de hasta 60 días en procedimientos como adrenalectomía bilateral (8,22,32), la cual se asocia a un mayor riesgo de trombosis (22,31,32).

También se recomienda la tromboprofilaxis en pacientes a los que se les va a realizar cateterismo de senos petrosos (8,14). En un reporte de 34 pacientes a los que se realizó este procedimiento entre 1984 y 1996 sin uso rutinario de tromboprofilaxis, se encontraron dos casos de TVP, y en uno de ellos, un TEP que causó la muerte de uno de los afectados (13). Otros autores han descrito casos de TVP de miembro inferior y embolia pulmonar (33). Además, la profilaxis se debe brindar a quienes se hospitalicen por razones diferentes al SC, y especialmente asociados a inmovilidad, incluyendo la infección por Covid-19 (8).

Por otro lado, del estudio de Boscaro, también se puede concluir la necesidad de terapia anticoagulante para la prevención secundaria en pacientes con síndrome o enfermedad de Cushing, puesto que de 8 pacientes que desarrollaron embolia pulmonar fatal, 4 de ellos persistían con hipercortisolismo (27). Basado en esta evidencia, y en la necesidad de una remisión prolongada para la mejoría de perfil de pruebas de coagulación, se podría concluir que en pacientes con eventos tromboticos venosos, se debería realizar una anticoagulación extendida, hasta lograr control bioquímico del hipercortisolismo, el cual puede tardarse hasta

un año posterior al manejo quirúrgico (7,8,13). Sin embargo, es menester realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados, para determinar el o los agentes anticoagulantes óptimos (heparinas de bajo peso molecular, antagonistas de vitamina K, anticoagulantes de acción directa), la dosis y la duración de la terapia con los mismos (8,13,21).

### **PROPUESTA DE MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETEVE) EN EL PACIENTE CON SÍNDROME DE CUSHING**

En los últimos 50 años se ha documentado evidencia considerable en relación con el incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con SC. Sin embargo, las guías de práctica clínica actual aún no mencionan a esta entidad como factor de riesgo persistente para ETEVE (34-37). Ante un evento tromboembólico venoso aparentemente no provocado, en el contexto clínico apropiado, se debe tener la sospecha clínica de SC como posible etiología (34).

A pesar de la clara asociación entre Cushing y trombosis venosa; aún no hay claridad sobre las estrategias de prevención primaria y secundaria en la literatura actual, especialmente en relación con el momento de inicio y la duración de la profilaxis farmacológica.

Una de las escalas para definir el riesgo de trombosis en pacientes sometidos a cirugía que se puede aplicar al paciente con SC es el puntaje de Caprini, en la cual la gran mayoría de estos pacientes van a tener un riesgo moderado (3-4 puntos) a alto (mayor de 5 puntos). Sin embargo, si se considera al SC como una trombofilia, todos los pacientes tendrían un riesgo alto (30). Con los criterios de Padua en hospitalizados, un puntaje mayor a 4 puntos cataloga a los pacientes en alto riesgo y van a requerir profilaxis. También existe una

herramienta específica para el riesgo de trombosis en SC, llamada puntaje CS-VTE, que parece ser prometedora, pero aún no se ha validado y no indica recomendaciones de terapia profiláctica (30). Además, existen escalas para evaluar el riesgo de sangrado, siendo la HAS-BLED la más utilizada, que contraindica la anticoagulación en pacientes con más de 3 puntos (30). Nuestra propuesta de manejo de tromboprofilaxis tras revisar las recomendaciones de las guías de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa de la sociedad americana de hematología (35,36), de TEP de la sociedad europea de cardiología (37) y de la guía de diagnóstico de la EC (38) consisten en que a los pacientes con SC de alto riesgo hospitalizados se debe iniciar inmediatamente HBPM o heparina convencional al momento del diagnóstico. Se debe suspender la medicación 12 a 24 horas antes del procedimiento quirúrgico, reiniciándola 24 horas después, y extendiéndola por 2 a 6 semanas (ó 8 a 12 en casos de adrenalectomía bilateral), asociado a tromboprofilaxis mecánica (compresión neumática o medias con gradiente) y movilización temprana del paciente. En pacientes con bajo riesgo de trombosis o alto riesgo de sangrado, se recomienda iniciar la profilaxis 24 a 48 horas tras la cirugía, dejándola por el mismo periodo de tiempo que en los pacientes de alto riesgo (30,35-38). En la Tabla 2 se resumen estas recomendaciones.

**Tabla 2. Prevención primaria: Tromboprofilaxis de eventos**

Escenario clínico*	Propuesta de manejo
<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="284 1430 803 1497">▪ Paciente con diagnóstico nuevo (intención quirúrgica)</li> </ul> <p data-bbox="332 1520 803 1795">Pacientes con alto riesgo de trombosis: historia de embolismo o pruebas de coagulación anormales, hipercortisolismo preoperatorio grave, uso activo de estrógenos o anticonceptivos, inmovilidad o movilidad reducida, estancia pre o post operatoria prolongada y valores elevados de cortisol post operatorio.</p>	<p data-bbox="824 1430 1360 1530">Si el riesgo de sangrado es bajo; se sugiere iniciar trombo profilaxis farmacológica con HBPM hasta el procedimiento quirúrgico.</p> <p data-bbox="824 1535 1292 1602"><i>Administrar última dosis 24 horas antes del procedimiento quirúrgico.</i></p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paciente en posoperatorio de resección quirúrgica.</li> </ul>	<p>Si procedimiento sin complicaciones por sangrado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se sugiere iniciar trombotoprofilaxis mecánica en el POP inmediato (primeras 12-24 h del procedimiento)</li> <li>▪ Iniciar HBPM a dosis fija 24 horas luego del procedimiento.</li> </ul> <p>Al alta, si el riesgo de sangrado es bajo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se sugiere extender la trombotoprofilaxis con HBPM por 4 semanas (Hasta 2-3 meses en casos seleccionados).</li> <li>▪ Mínimo 10-14 días en el postoperatorio.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paciente con antecedente de síndrome de Cushing en remisión con indicación de hospitalización por causa médica</li> </ul>	<p>Todo paciente con score de Padua* <math>\geq 4</math> puntos deben recibir trombotoprofilaxis con HBPM a dosis fija mientras se encuentre hospitalizado.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paciente con antecedente de Síndrome de Cushing en remisión hospitalizado por procedimiento quirúrgico no asociado a la enfermedad</li> </ul>	<p>Todo paciente con score de Caprini** <math>\geq 3</math> puntos deben recibir trombotoprofilaxis con HBPM a dosis fija mientras se encuentre hospitalizado.</p>

\*Estos escenarios están planteados en pacientes con TFG  $> 30$  ml/min; sin contraindicación para el uso de HBPM (Heparinas de bajo peso molecular). POP: Posoperatorio. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. \*El score de Padua determina la necesidad de anticoagulación en pacientes hospitalizados acorde al riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. \*\*El score de Caprini estratifica el riesgo de enfermedad venosa en pacientes quirúrgicos

Fuente: basada en las referencias (33–36).

En pacientes con eventos tromboticos y remisión o control bioquímico del SC, se recomienda iniciar HBPM durante la hospitalización, seguido de manejo ambulatorio con warfarina o un DOAC durante 3 a 6 meses. Sin embargo, en aquellos pacientes con persistencia de la enfermedad se sugiere hacer una terapia extendida luego de los 6 meses iniciales de tratamiento, en especial si hay bajo riesgo de sangrado. En la Tabla 3 se resumen las recomendaciones (30,35-38). En pacientes embarazadas, aunque no hay estudios que evalúen el beneficio de la terapia profiláctica, ante el mayor riesgo de presentar eventos tromboembólicos potenciado por el SC en esta población, en las guías de manejo de tumores hipofisarios en la gestación consideran razonable el uso de profilaxis con HBPM (39).

**Tabla 3. Prevención secundaria: Tratamiento de la ETEV**

**Escenario clínico**

**Propuesta de manejo**

- Tratamiento en fase inicial y tratamiento primario
    - Utilizar HBPM ajustada al peso; de acuerdo con guías.
    - Considerar VKA/DOAC para manejo ambulatorio oral.
    - Los DOAC no tienen estudios en este grupo poblacional específico; considerar factores como el peso e interacciones farmacológicas para decidir su uso.
- 
- Duración del tratamiento
    - 3-6 meses de tratamiento primario; especialmente si hay remisión bioquímica y el evento se asoció a un factor transitorio mayor adicional (cirugía).
    - Considerar extender terapia anticoagulante (luego de 6 meses) en pacientes con enfermedad activa si su riesgo de sangrado es bajo.

DOAC: Anticoagulantes orales de acción directa, HBPM: Heparinas de bajo peso molecular, VKA: Antagonistas de la vitamina K  
 Fuente: basada en las referencias (33–36)

## DE VUELTA AL CASO CLÍNICO

Nuestra paciente recibió tratamiento con warfarina como anticoagulante. Al tratarse de un síndrome de Cushing y tener un factor desencadenante claro como el post operatorio de cirugía transesfenoidal, se podría considerar una duración de anticoagulación de 3 a 6 meses. Sin embargo, la paciente no tuvo control bioquímico del hipercortisolismo y no recibió la medicación para el tratamiento de su enfermedad de Cushing por parte de su asegurador (Cabergolina), por lo que se consideró prudente extender su anticoagulación por un periodo de 12 meses. En el último control se solicitaron estudios para definir persistencia del hipercortisolismo y definir ajustes a su tratamiento.

## CONCLUSIONES

El SC es una entidad que se asocia a un alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, por lo cual es muy importante un adecuado manejo profiláctico con HBPM y anticoagulación

cuando se presenta un evento trombótico. En la mayoría de los casos se va a requerir dar la terapia por periodos de tiempo mayores a los recomendados en otros tipos de procedimientos quirúrgicos o en el manejo de trombosis asociadas a otras patologías. El uso de medidas de profilaxis no farmacológica – mecánica - potencia el beneficio otorgado por los medicamentos. Además, es importante vigilar el riesgo de sangrado en estos pacientes para evitar complicaciones derivadas de la terapia.

## REFERENCIAS

1. Gutiérrez-Restrepo J, Latorre-Sierra G, Campuzano-Maya G. Síndrome de Cushing. Med y Lab [Internet]. 2009;15(9-10):411-30. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8741768>
2. Hatipoglu BA. Cushing's syndrome. J Surg Oncol [Internet]. 2012;106(5):565-71. <https://doi.org/10.1002/jso.23197>
3. Lindholm J, Juul S, Jorgensen J, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. Endocrinol Metab [Internet]. 2001;86(1):117-23. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>
4. Lau D, Rutledge C, Aghi M. Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies. Neurosurg Focus [Internet]. 2015;38(2):E11. <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14700>
5. Gutiérrez-Restrepo J, Gómez-Corrales J, Restrepo-Giraldo LM, Builes-Barrera C, Toro-Lugo C, Tobón-Escobar J, et al. Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Cushing. Medellín, 1986-2010. Med y Lab [Internet]. 2013;19(9-10):473-85. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8741661>

6. Pivonello R, De Martino M, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2008;37(1):135-49. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.010>
7. St-Jean M, Lim DST, Langlois F. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: From arterial to venous disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;35(2):101496. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101496>
8. Capatina C, Fleseriu M. Thromboembolic disease in hypercortisolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2021;28(3):330-6. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000630>
9. Van-Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers O, Twickler M, Fliers E, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;94(8):2743-50. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0290>
10. Barahona MJ, Resmini E, Viladés D, Pons-Lladó G, Leta R, Puig T, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;98(3):1093-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3547>
11. Manzini JL. Declaración De Helsinki: Principios Éticos Para La Investigación Médica Sobre Sujetos Humanos. *Acta Bioeth* [Internet]. 2000;6(2):321-34. <https://doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010>
12. 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* [Internet]. 2011;96(11):3525-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1661>

13. Wagner J, Langlois F, Ting-Lim DS, McCartney S, Fleseriu M. Hypercoagulability and risk of venous thromboembolic events in endogenous Cushing's syndrome: A systematic meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018;9:1-14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00805>
14. Coelho MCA, Santos CV, Neto LV, Gadelha MR. Adverse effects of glucocorticoids: Coagulopathy. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015;173(4):M11-21. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0198>
15. Lopez-Montoya V, Gutiérrez-Restrepo J, Torres-Grajales J, Aristizabal N, Pantoja D, Roman-González A, et al. Ectopic Cushing syndrome in Colombia. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;64(6):687-94. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000271>
16. Zilio M, Mazzai L, Sartori MT, Barbot M, Ceccato F, Daidone V. A venous thromboembolism risk assessment model for patients with Cushing's syndrome. *Endocrine* [Internet]. 2016;52(2):322-32. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0665-z>
17. Johannesdottir SA, Horváth-Puho E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013;173(9):743-52. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.122>
18. Gutiérrez-Restrepo J. Efectos adversos de la terapia con glucocorticoides. *Iatreia* [Internet]. 2021;34(2):137-50. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.96>
19. Isidori A, Minetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman A. Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015;173(3):R101-13. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0308>

20. Aranda G, Fernandez-Ruiz R, Palomo M, Romo M, Mora M, Halperin I, et al. Translational evidence of prothrombotic and inflammatory endothelial damage in Cushing syndrome after remission. *Clin Endocrinol* [Internet]. 2018;88(3):415-24. <https://doi.org/10.1111/cen.13521>
21. Arnaldi G, Mancini T, Tirabassi G, Trementino L, Boscaro M. Advances in the epidemiology, pathogenesis, and management of Cushing's syndrome complications. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2012;35(4):434-48. <https://doi.org/10.1007/BF03345431>
22. Suarez MG, Stack M, Hinojosa-Amaya JM, Mitchell MD, Varlamov EV, Yedinak CG, et al. Hypercoagulability in Cushing syndrome, prevalence of thrombotic events: A large, single-center, retrospective study. *J Endocr Soc* [Internet]. 2020;4(2):1-11. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz033>
23. Fukuoka H, Takeuchi T, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, et al. D-dimer as a significant marker of deep vein thrombosis in patients with subclinical or overt Cushing's syndrome. *Endocr J* [Internet]. 2014;61(10):1003-10. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0102>
24. Small M, Lowe G, Forbes C, Thomson J. Thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*. 1983;19(4):503-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb00025.x>
25. Van Der Pas R, Bruin C, Leebeek FWG, De Maat MPM, Rijken DC, Pereira AM, et al. The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(4):1303-10. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2753>
26. Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, et al. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with

Cushing's syndrome: Results from a prospective study before and after surgery. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2010;163(5):783-91. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0583>

27. 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* [Internet]. 2002;87(8):3662-6. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8703>

28. Barbot M, Daidone V, Zilio M, Albiger N, Mazzai L, Sartori M. Perioperative thromboprophylaxis in Cushing's disease: What we did and what we are doing? *Pituitary* [Internet]. 2015;18(4):487-93. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0600-y>

29. Suarez MG, Stack M, Hinojosa-Amaya JM, Mitchell MD, Varlamov EV, Yedinak CG, et al. Hypercoagulability in Cushing Syndrome Prevalence of thrombotic events: a large, Single-Center, Retrospective Study. *J Endocr Soc*. 2019 Dec 15;4(2):bvz033. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz033>

30. Lopes V, Marques O, De Sousa-Lages A. Preventive strategies for hypercoagulation in Cushing's syndrome: when and how. *Thromb J* [Internet]. 2023;21:72. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00515-1>

31. Van Der Pas R, Leebeek FWG, Hofland LJ, De Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: Prevalence, pathogenesis and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2013;78(4):481-8. <https://doi.org/10.1111/cen.12094>

32. Babic B, De Roulet A, Volpe A, Nilubol N. Is VTE prophylaxis necessary on discharge for patients undergoing adrenalectomy for cushing syndrome? *J Endocr Soc* [Internet]. 2019;3(2):304-13. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00278>

33. Obuobie K, Davies JS, Ogunko A, Scanlon MF. Venous thrombo-embolism following inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2000;23(8):542-4. <https://doi.org/10.1007/BF03343772>
34. Koraćević G, Stojanović M, Petrović S, Simić D, Sakač D, Vlajković M, et al. Cushing's syndrome, a risk factor for venous thromboembolism is a candidate for guidelines. *Acta Endocrinol* [Internet]. 2020;16(2):123-8. <https://doi.org/10.4183/aeb.2020.123>
35. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* [Internet]. 2020;4(19):4693-738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>
36. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* [Internet]. 2019;3(23):3898-944. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>
37. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* [Internet]. 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
38. Fleseriu M, Auchus R, Bancus I, Ben-Sjlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(12):847-875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
39. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and non-functioning pituitary adenomas in



pregnancy. Eur J Endocrinol [Internet]. 2021 Aug 23;185(3):G1-G33.  
<https://doi.org/10.1530/EJE-21-0462>

EDICIÓN PRELIMINAR