










Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos

Alin Abreu Lomba  ^{1, 2, 3}, William Rojas García ^{4, 5}, Francisco Guzmán Perlaza ^{2, 6, 7, 8, 9},
Henry Tovar Cortez ¹⁰, Alejandro Pinzón Tovar ^{11, 12, 13}, Luis Syro Moreno ^{14, 15, 16}, Jhonayro
Gutiérrez Restrepo ^{17, 18}, Alejandro Román-González ^{19, 20}, Leonardo Rojas Melo ^{4, 21, 22},
Nelson Guerra Rodríguez ^{23, 24, 25}

¹Departamento de Endocrinología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia

²Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

³Grupo Quirón Salud, Cali, Colombia

⁴Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

⁵Servicio de Endocrinología, Hospital San José, Bogotá, Colombia

⁶Centro de Referencia, Cali, Colombia

⁷Universidad Javeriana, Cali, Colombia

⁸Comité de Base de Cráneo de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía (WFNS), Praga, República Checa

⁹Comité Académico de la Federación Latinoamericana de Neurocirugía (FLANC), Latinoamérica

¹⁰Posgrado de Medicina Interna, Urgencias y Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

¹¹Grupo de investigación MI-Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

¹²Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia

¹³Endho-Colombia, Neiva, Colombia

¹⁴Departamento de Neurocirugía, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

¹⁵Clínica Medellín, Medellín, Colombia

¹⁶Grupo Quirón Salud, Medellín, Colombia

¹⁷Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

¹⁸Clínica Somer, Rionegro (Antioquia), Colombia

¹⁹Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²⁰Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia


²¹Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

²²Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

²³Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

²⁴Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia

²⁵Maestría en Farmacología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

 **Correspondencia:** Alin Abreu-Lomba, carrera 39 #5-A129, consultorio de Endocrinología, Clínica Imbanaco, Cali, Valle del Cauca, Colombia. Correo-e: alin.abreu@imbanaco.com.co

Cómo citar: Abreu Lomba A, Rojas García W, Guzmán Perlaza F, Tovar Cortez H, Pinzón Tovar A, Syro Moreno L, *et al.* Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(3):e823. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.823>

Recibido: 16/Junio/2023

Aceptado: 21/Agosto/2023

Publicado: 22/Septiembre/2023

Resumen

Contexto: la enfermedad de Cushing es una enfermedad poco común en la población general, con una evolución clínica insidiosa, lo cual genera un reto para el diagnóstico oportuno a partir de la sospecha clínica. Al tener en cuenta el origen de la enfermedad, dado por la presencia de un tumor hipofisario secretor de la hormona adrenocorticotropa (ACTH); el tratamiento debe estar dirigido a lograr el control bioquímico y la resección de la masa tumoral. El seguimiento del paciente, orientado a vigilar el control de la enfermedad y detectar de forma temprana el desarrollo de comorbilidades, es un aspecto clave en el manejo adecuado de la enfermedad.

Objetivo: definir criterios para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos.

Metodología: se realizó un consenso tipo Delphi modificado con un grupo multidisciplinario de expertos en el manejo del paciente con enfermedad de Cushing (médicos endocrinólogos y neurocirujanos), donde la dirección del consenso fue realizada por un médico farmacólogo clínico. Los resultados fueron analizados y discutidos y, a partir de la consecución de consensos, se presenta una serie de recomendaciones en los diferentes apartados de la enfermedad de Cushing.

Resultados: se generaron recomendaciones basadas en la opinión de expertos para el abordaje del paciente con enfermedad de Cushing, incluyendo los aspectos de sospecha clínica, diagnóstico bioquímico e imagenológico, tratamiento mediante intervención quirúrgica, alternativas de tratamiento farmacológico, radiocirugía y seguimiento del paciente.

Conclusiones: en Colombia, es importante fortalecer el conocimiento médico desde la atención primaria hasta el especialista con alta experticia en temas como el correcto diagnóstico, el manejo y el seguimiento del paciente con enfermedad de Cushing para lograr la detección temprana de la enfermedad y disminuir la progresión de las comorbilidades asociadas.

Palabras clave: enfermedad de Cushing, diagnóstico clínico, adenoma hipofisario, pruebas de función hipofisaria, diagnóstico imagenológico, tratamiento, seguimiento.

Destacados

- Los pacientes con signos y síntomas de exceso de cortisol, que tengan resultados anormales en dos de las tres pruebas de tamizaje recomendadas (UFC, PSDDB y cortisol salival a las 11 pm), pueden diagnosticarse con hipercortisolismo.
- El manejo quirúrgico debe ser la primera opción de tratamiento a considerar en el paciente con enfermedad de Cushing.
- El manejo del paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de enfermedad de Cushing siempre debe realizarse en instituciones prestadoras de servicios de salud que cuenten con la disponibilidad de insumos y el equipo multidisciplinario de clínicos con experticia en el manejo de la enfermedad.
- Este es el primer consenso de expertos para el manejo del paciente con enfermedad de Cushing en Colombia.

National expert consensus: definition of diagnostic, therapeutic and follow-up criteria for Cushing's disease in Colombian patients

Abstract

Background: Cushing's disease is a rare disease in the general population, with an insidious clinical evolution, which creates a for timely diagnosis based on clinical suspicion. Taking into account the origin of the disease given by the presence of a pituitary tumor that secretes adrenocorticotrophic hormone (ACTH); treatment should be aimed at achieving biochemical control and resection of the tumor mass. Patient follow-up aimed at monitoring the control of the disease and early detection of the development of comorbidities is a key aspect in the proper management of the disease.

Purpose: To define criteria for the diagnosis, treatment and follow-up of Cushing's disease in Colombian patients.

Methodology: A modified Delphi-type consensus was drawn up with a multidisciplinary group of experts in the management of patients with Cushing's disease (endocrinologists and neurosurgeons) and the consensus was directed by a clinical pharmacologist. The results were analyzed and discussed. Based on the achievement of consensus, a series of recommendations are presented in the different sections of Cushing's disease.

Results: Recommendations based on expert opinion were generated for the approach to the patient with Cushing's disease, including aspects of clinical suspicion; biochemical and imaging diagnosis; treatment by surgical intervention; pharmacological treatment alternatives; radiosurgery and patient follow-up.

Conclusions: In Colombia it is important to strengthen medical knowledge from primary care to specialists with high expertise in issues such as the correct diagnosis, management and follow-up of the patient with Cushing's disease to achieve early detection of the disease and reduce the progression of the diseases. associated comorbidities.

Keywords: Cushing's disease, Clinical diagnosis, Pituitary adenoma, Pituitary function tests, Diagnostic imaging, Therapeutics, Follow up care.

Highlights

- Patients with signs and symptoms of cortisol excess, who have abnormal results on 2 of the 3 recommended screening tests (UFC, LDDST and Salivary Cortisol at 11 pm), may be diagnosed with hypercortisolism.
- Surgical management should be the first treatment option to consider in the patient with Cushing's disease.
- The management of patients with suspected or confirmed diagnosis of Cushing's disease should always be performed in health care institutions that have the availability of supplies and a multidisciplinary team of clinicians with expertise in the management of the disease.
- This is the first expert consensus for the management of patients with Cushing's disease in Colombia.

Introducción

El síndrome de Cushing es una enfermedad endocrina que resulta de la exposición crónica a concentraciones elevadas de glucocorticoides circulantes. Dicha exposición puede obedecer a causas endógenas, debido a una hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o de cortisol, secundario a la presencia de un tumor suprarrenal, hipofisario o neuroendocrino ectópico (1, 2) o con mayor frecuencia, debido a causas exógenas relacionadas con el uso de glucocorticoides, secundario al consumo de algunos medicamentos o de sustancias ilícitas (3, 4). Entre los factores relacionados con el desarrollo del síndrome de Cushing exógeno se

encuentran la molécula glucocorticoide empleada, la potencia del medicamento y la dosis y el tiempo de uso, además de factores como la edad del paciente, siendo más probable su desarrollo en personas mayores de 50 años (5, 6).

Desde su descripción hace aproximadamente un siglo, el síndrome de Cushing sigue siendo una de las enfermedades más enigmáticas en el campo de la medicina. Siendo esta una condición clínica asociada a una importante morbimortalidad, con afectación de diferentes sistemas orgánicos y manifestaciones clínicas con severidad y frecuencias de presentación variables (7); por lo que en muchos casos su diagnóstico puede constituir un reto (8, 9). Ejemplo clásico de esta situación es el diagnóstico diferencial con entidades

como el pseudocushing o el hipercortisolismo no neoplásico, el cual se caracteriza por una activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, responsable de un hipercortisolismo de intensidad leve a moderada dependiente del ACTH, habitualmente transitorio, sin establecimiento de un síndrome de Cushing, siendo algunas de las principales condiciones implicadas en su desarrollo: los trastornos neuropsiquiátricos, el alcoholismo crónico, la obesidad resistente a la insulina, el síndrome de ovario poliquístico y la enfermedad renal en etapa terminal (10-12).

Cuando la enfermedad tiene un origen endógeno, destaca como etiología más frecuente la presencia de un adenoma hipofisario productor de ACTH (Cushing dependiente de ACTH). De esta etiología deriva aproximadamente el 80 % de los casos (13), donde esta condición se denomina enfermedad de Cushing (EC). El Cushing dependiente de ACTH por producción de ACTH ectópica se presenta en el 5 % de los casos de esta entidad (14).

La prevalencia de enfermedad de Cushing es de casi 40 casos por millón, mientras que la incidencia se encuentra en el rango entre 1,2 a 2,4 casos por millón personas/año, constituyéndose como una patología de baja prevalencia, generando así un reto aún mayor para su diagnóstico. El SC endógeno tiene una incidencia estimada de 0,2 a 5 casos por millón personas/año y una prevalencia de 39 a 79 casos por millón de personas/año en varias poblaciones; con una edad media de diagnóstico de 41 años y una relación mujer/hombre de 3:1 (1, 15). Además, los pacientes con enfermedad de Cushing tienen un aumento en la incidencia de enfermedad coronaria y falla cardíaca congestiva, aumentando su tasa de mortalidad de 3 a 4 veces respecto a la población general (16).

En Colombia, dadas las limitaciones socioeconómicas y demográficas, actualmente no se dispone de un registro que permita la adecuada caracterización de pacientes con enfermedad de Cushing. Estos pacientes también tienen importantes limitaciones relacionadas con la adecuada prestación de servicios de salud relacionadas con el tiempo requerido para acceder a la consulta médica con especialistas, la realización de estudios diagnósticos, la

adquisición de las medidas terapéuticas indicadas, entre otros. La frecuencia de presentación de las limitaciones puede variar por factores tales como el régimen de afiliación al sistema de salud y el lugar de residencia rural o urbano del paciente.

Este consenso de expertos se efectúa para establecer recomendaciones en diferentes apartados de la enfermedad de Cushing que sirvan como orientación (tanto a médicos de atención primaria como especialistas con alto nivel formativo), para mejorar la cadena de atención de los pacientes con enfermedad de Cushing en el panorama nacional.

Objetivos

General

Definir criterios diagnósticos, seguimiento, remisión y recaída de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos.

Específicos

1. Definir las características demográficas y clínicas que llevan a la sospecha diagnóstica de la enfermedad de Cushing.
2. Determinar cuáles son las pruebas diagnósticas de laboratorio e imagen más indicadas para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing.
3. Establecer recomendaciones sobre el tratamiento disponible en Colombia para el paciente con enfermedad de Cushing, contemplando la eficacia y la seguridad del manejo:
 - a. Quirúrgico
 - b. Farmacológico
 - c. Radiocirugía
4. Determinar metas terapéuticas, tanto clínicas como paraclínicas, del tratamiento del paciente colombiano con enfermedad de Cushing.
5. Brindar recomendaciones para el seguimiento a largo plazo de los pacientes con enfermedad de Cushing.

Materiales y métodos

La Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) elaboró un consenso empleando la metodología Delphi modificada (17).

Para considerar a un candidato para participar en el panel de expertos se tomaron en cuenta los siguientes criterios de la Joint Commission International (18):

- Credenciales: tener un diploma, una titulación o profundización en el área que se está tratando.
- Experticia: experiencia desde la práctica clínica en el manejo de pacientes con la patología, se plantean aproximadamente 25 casos de esta enfermedad huérfana y en el caso del neurocirujano deberá haber realizado de 25 a 50 cirugías de hipófisis por año.
- Producción intelectual: publicaciones del tema objeto del consenso.
- Comportamiento ético con el paciente, además de no haber conflictos de interés relevantes.
- Mejoramiento continuo: participación en juntas médicas, entrenamiento y actualización en el tema objetivo del consenso.
- No documentación de conflictos de interés relevantes que limiten su participación.

Se plantearon afirmaciones respecto a los criterios para realizar la sospecha clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente con enfermedad de Cushing en el contexto colombiano, las cuales fueron evaluadas de forma anónima por un grupo multidisciplinario de expertos clínicos del país con amplia experticia e idoneidad en el manejo de la enfermedad de Cushing (endocrinólogos y neurocirujanos), quienes fueron elegidos por muestreo no probabilístico.

La evaluación de cada afirmación se realizó empleando una escala tipo Likert (valores de 1 a 9) (19) para posteriormente definir si existe consenso o disenso a partir del porcentaje de respuesta grupal obtenido mediante la sumatoria de cada respuesta

individual y la división en el máximo puntaje posible a obtener por todo el grupo, en este caso, 81 de acuerdo con la escala de Likert. Se definió como consenso que aprueba la afirmación cuando el porcentaje de respuesta grupal obtenido fue $\geq 70\%$, se rechazó la afirmación cuando el valor obtenido fue $\leq 30\%$ y se consideró disenso cuando el porcentaje de respuesta grupal obtenido fue entre 31 y 69% (20). Las preguntas que tuvieron disenso se discutieron de forma grupal mediante sesiones de discusión virtual para obtener los resultados finales.

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en tres bases de datos: Pubmed, Embase, Lilacs (anexo 1). Además, se realizó una búsqueda no sistemática en Google Scholar y se consideraron los artículos aportados por los expertos que conformaron el panel y que resultaban relevantes para responder a los objetivos del consenso. Se incluyeron para la revisión de evidencia, las referencias en inglés o en español publicadas en el periodo entre 2018 y 2023. Fueron descartadas las referencias en idiomas diferentes al inglés o al español que no se encontraran disponibles como texto completo, así como las referencias que no abordan temas relacionados con los objetivos definidos para el consenso.

La evaluación de calidad de la evidencia se llevó a cabo empleando la herramienta del Oxford Centre for Evidence Based Medicine: Levels of Evidence 2011, la cual categoriza los niveles de evidencia del I al V (21). Para este consenso se seleccionaron artículos dando prioridad a aquellos con el mejor grado de evidencia (niveles I y II). También se consideró incluir artículos de menor nivel de evidencia que aportasen información relevante y de interés para la discusión y respuesta a los objetivos del consenso.

Las preguntas por responder por el panel de expertos se formularon a través de la plataforma de Google Docs. Se realizó una serie de preguntas orientadas con el fin de que los expertos expresaran comentarios acerca de sus experiencias y opiniones. Por último, se llevaron a cabo cinco sesiones virtuales donde, de acuerdo con los resultados y de forma conjunta, se definieron las recomendaciones finales.

Resultados

Los participantes del consenso evaluaron y contestaron una serie de preguntas realizadas mediante un cuestionario electrónico. Posteriormente, se realizó una retroalimentación controlada de los resultados, preservando el anonimato de las respuestas. En la primera ronda se presentó una serie de afirmaciones a analizar, se informaron los resultados a los participantes del consenso y se requirió de una segunda ronda de iteración para la discusión en los puntos donde se obtuvo disenso. Finalmente, se plantearon las recomendaciones de acuerdo con las respuestas obtenidas y se presentaron en una reunión grupal final (anexo 2).

Recomendaciones de expertos

Las recomendaciones plasmadas a continuación se realizaron basadas en la opinión de expertos en el área de Endocrinología y Neurocirugía a través de un consenso desarrollado mediante metodología Delphi, que incluyó la evidencia científica disponible a enero del 2023 respecto a la sospecha clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente con enfermedad de Cushing.

Sospecha clínica

1. En el paciente con enfermedad de Cushing, el diagnóstico de la enfermedad es más frecuente en pacientes de sexo femenino.
2. La edad en la que habitualmente se diagnóstica al paciente colombiano con enfermedad de Cushing se encuentra entre los 40 y los 50 años (puede variar en un rango de entre 25–50 años).
3. En el paciente con enfermedad de Cushing, el tiempo de evolución de los síntomas hasta la identificación de la enfermedad es de un rango de entre 2 y 10 años de evolución, debido a las diferentes características demográficas y sociales de los pacientes.
4. En el paciente con enfermedad de Cushing, las manifestaciones que motivan la consulta con el experto se relacionan con

la combinación de patologías relacionadas a la enfermedad de Cushing junto con la presencia de obesidad.

5. En el paciente con enfermedad de Cushing, las comorbilidades o las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad podrían incluir:
 - a. Sobrepeso u obesidad
 - b. Alteraciones del ciclo menstrual
 - c. Estrías violáceas mayores de 1 cm y pigmentadas
 - d. Fatiga/debilidad
 - e. Hirsutismo
 - f. Presencia de tres o más equimosis mayores de 1 cm
 - g. Adelgazamiento del pliegue cutáneo > 2 mm en la falange proximal del dedo medio de la mano no dominante
 - h. Síntomas relacionados a trastorno depresivo
 - i. Equimosis espontáneas
6. Las comorbilidades metabólicas del paciente con enfermedad de Cushing podrían incluir:
 - a. Alteración en el metabolismo de los carbohidratos (resistencia a la insulina o tolerancia alterada a la glucosa)
 - b. Hipertensión arterial
 - c. Dislipidemia
 - d. Obesidad central
7. Las comorbilidades cardiovasculares y respiratorias del paciente con enfermedad de Cushing podrían incluir:
 - a. Insuficiencia cardiaca
 - b. Enfermedad coronaria
 - c. Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Nota: algunas manifestaciones como la insuficiencia cardiaca y la enfermedad coronaria tuvieron disenso (anexo 2), sin embargo, durante el proceso de discusión se llegó al acuerdo, tomando como base la experiencia en pacientes locales. Así pues, estas son comorbilidades

cardiovasculares que podrían detectarse en pacientes con enfermedad de Cushing.

8. Las comorbilidades osteoarticulares y musculares del paciente con enfermedad de Cushing podrían incluir:
 - a. Antecedente de fractura por fragilidad
 - b. Presencia de osteoporosis o baja masa ósea
 - c. Debilidad muscular de predominio proximal
9. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing existe la predisposición a la presencia de infecciones.

Diagnóstico

10. Se recomienda realizar tamizaje para enfermedad de Cushing mediante pruebas bioquímicas basales y dinámicas en pacientes con manifestaciones sugestivas de la enfermedad.
11. Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, realizar la medición de cortisol libre en orina (UFC), con medición concomitante de creatinina en 24 horas y reporte del volumen urinario para establecer el diagnóstico de la enfermedad (debe arrojar un resultado positivo en 2/3 muestras).
12. Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, realizar la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona oral a medianoche (PSDBD) (1 mg).
13. Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, realizar la medición de los niveles de cortisol salival a las 11 de la noche.
14. En pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, la confirmación se logra con la positividad de dos de tres de las siguientes pruebas: cortisol libre en orina de 24 h (UFC), prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD) o pérdida del ciclo circadiano evaluado con cortisol salival a las 11 de la noche.

Nota: son contraindicaciones o condiciones en las cuales debe considerarse el uso de otro test:

- a. Cortisol libre en orina de 24 h (UFC)
 - Insuficiencia renal
 - Dificultad para la recolección de orina
 - b. Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD)
 - Uso de terapia con estrógenos
 - Embarazo
 - Disminución de la absorción gastrointestinal
 - c. Cortisol salival a las 11 de la noche
 - Enfermedad periodontal
 - Trastornos de la salivación o sialoadenitis crónica
15. Los pacientes con signos y síntomas de exceso de cortisol, quienes tengan dos pruebas de tamizaje anormales, pueden diagnosticarse con hipercortisolismo.
 - a. UFC con niveles elevados en más de tres veces el límite superior normal en dos de tres muestras.
 - b. PSDBD con concentración de cortisol sérico a las 8 am mayor a 50 nmol/l ($> 1,8 \mu\text{g/dl}$).
 - c. Cortisol salival elevado a las 11:00 pm.
 16. Un nivel normal de cortisol libre en orina de 24 h en dos de tres muestras y la supresión del cortisol sérico a menos de $1,8 \mu\text{g/dl}$ durante la PSDBD excluyen la presencia de hipercortisolismo.
 17. Se confirma la presencia de hipercortisolismo cuando en las pruebas bioquímicas hay evidencia de un nivel elevado de cortisol libre en orina de 24 h en dos de tres muestras y la ausencia de supresión del cortisol sérico a menos de $1,8 \mu\text{g/dl}$ durante la PSDBD.
 18. En pacientes con condiciones como embarazo, obesidad, depresión, diabetes mellitus pobremente controlada y alcoholismo crónico, se recomienda

- descartar hipercortisolismo no neoplásico o pseudocushing.
19. Una vez confirmado el hipercortisolismo, se recomienda realizar la medición de ACTH (hormona adrenocorticotropa) para categorizarlo como paciente ACTH dependiente o independiente.
 20. Los estudios imagenológicos se realizarán después de confirmada la existencia de hipercortisolismo, teniendo en cuenta si este es dependiente o no de ACTH y dirigiendo estos estudios a determinar el origen etiológico de la patología en silla turca, adrenal o ectópico.
 21. Con respecto a los niveles de ACTH:
 - a. Un nivel de ACTH menor de 5 pg/ml (Cushing ACTH independiente) permite identificar a los pacientes con síndrome de Cushing por adenoma adrenal, carcinoma o hiperplasia adrenales micro nodular o macro nodular.
 - b. En los pacientes que tienen un ACTH mayor de 15 pg/ml (Cushing ACTH dependiente), deberá considerarse la posibilidad de enfermedad de Cushing o de tumor ectópico.
 - c. En los pacientes con niveles de ACTH entre 5 y 15 pg/ml se sugiere realizar la prueba de estimulación con CRH cuando existe sospecha de hiperplasia adrenal asociada a la enfermedad de Cushing.
 22. En el Cushing ACTH dependiente, se recomienda para hacer la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico:
 - a. Prueba de estimulación con CRH (hormona liberadora de corticotropina) o con dDAVP (desmopresina): Aumento > 20 % en los niveles de cortisol y > 35 % en los niveles de ACTH
 - b. Prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD): Supresión > 50 % del cortisol basal
 - c. Muestreo del seno petroso inferior (MSPI):

Caracterización	Prolactina SPI:P ≥ 1.8
Enfermedad de Cushing	ACTC SPI:P ≥ 2 basal o SPI:P ≥ 3 luego de la desmopresina ACTH dominante/prolactina ≥ 1,3
Origen central frente a ectópico	ACTH /prolactina normalizada SPI:P Hipofisiario > 0,8 frente a ectópico < 0,6
Lateralidad del adenoma hipofisiario	ACTH interseno ≥ 1,4 basal o luego del estímulo

Notas aclaratorias: SPI:P: Seno petroso inferior;periferia.

Fuente: Pinzón A. et al. Cap 12. Enfermedad de Cushing. En: Tratado de hipófisis. ACE. Ed. Distribuna 2022.

23. Se recomienda que en los pacientes con medición bioquímica que sugiere enfermedad de Cushing se debe realizar una resonancia magnética (RM) de silla turca simple y contrastada de 1,5 teslas o de 3 teslas (idealmente de 3 teslas), con difusión volumétrica mayor a 240 cortes y con estudios dinámicos de hipófisis, de acuerdo con la disponibilidad de cada centro de salud.
24. La ACTH estimulada con CRH o con desmopresina, que presenta una relación mayor de 2 o 3 respecto al nivel plasmático basal, favorece el diagnóstico de enfermedad de Cushing.
25. La supresión > 50 % del cortisol sérico durante la prueba de supresión con dexametasona y la evidencia de tumor en la RM de silla turca sugerirán enfermedad de Cushing.
26. En pacientes con síndrome de Cushing ACTH dependiente, en quienes se encuentre contraindicado realizar imágenes diagnósticas o con imágenes no conclusivas (tumores hipofisarios < 6 mm), se debe realizar cateterismo de senos petrosos inferiores para documentar el origen hipofisario versus ectópico de ACTH.
27. Sobre el cateterismo de los senos venosos petrosos inferiores:
 - a. Se recomienda realizarlo para demostrar el origen de ACTH
 - b. Se recomienda que sea realizado por un radiólogo y un equipo multidisciplinario con experticia en el procedimiento y en un centro de experiencia en el manejo de la patología
28. El tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, por lo tanto debe ser el tratamiento de primera línea en el paciente con enfermedad de Cushing.
29. Todos los pacientes con enfermedad de Cushing deberán recibir, previo a la intervención quirúrgica, un esquema de tromboprofilaxis, de acuerdo con el protocolo de cada institución.
30. Se recomienda como tratamiento primario la cirugía endonasal, realizada por un neurocirujano especializado en cirugía de hipófisis y base del cráneo con experiencia de 25 procedimientos al año.
31. La intención de la cirugía endonasal endoscópica es la resección completa del tumor, no hacer un *debulking*.
32. Los niveles de cortisol sérico medidos luego de 48 horas de la intervención quirúrgica con valores < 1,8 ug/dl y luego de 3 a 5 días de la intervención quirúrgica con valores < 5 ug/dl se consideran como evidencia de curación.
33. En el paciente con enfermedad de Cushing que recibió tratamiento con cirugía de hipófisis, quien presenta enfermedad persistente, se recomienda la reintervención quirúrgica solo si hay evidencia de remanente visible en la RM de control posquirúrgico.
34. En todo paciente con enfermedad de Cushing operado de tumor de hipófisis debe realizarse una RM de tres teslas, difusión volumétrica y dinámica contrastada luego de 24 horas posoperatorias que confirmen la resección completa del tumor, además del perfil bioquímico.
35. Considerar el tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario en los siguientes casos:
 - a. No candidatos a intervención quirúrgica (pacientes con alto riesgo quirúrgico, en donde deben controlarse primero sus comorbilidades).
 - b. Pacientes que no deseen la intervención quirúrgica una vez explicado que se trata de la primera opción para controlar la enfermedad.
 - c. Como medida terapéutica provisional en espera de la intervención quirúrgica.

Tratamiento

28. El tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, por lo tanto debe ser el tratamiento de primera línea en el paciente con enfermedad de Cushing.
29. Todos los pacientes con enfermedad de Cushing deberán recibir, previo a la

36. Se recomienda individualizar el tratamiento farmacológico para todos los pacientes con enfermedad de Cushing según el escenario clínico, la gravedad del hipercortisolismo y las comorbilidades asociadas.
37. Hay pacientes con enfermedad de Cushing que, de acuerdo con su gravedad, requieren de tratamiento farmacológico en el intervalo de tiempo previo a ser llevados a cirugía.
38. El tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad de Cushing se deberá individualizar de acuerdo con las características demográficas y clínicas y a la gravedad de la enfermedad.
39. Entre las terapias farmacológicas a considerar se recomiendan:
- Pasireotide: vigilar glucemia por riesgo de aparición de hiperglucemia
 - Ketoconazol: recomendando hacer seguimiento a la función hepática
 - Osilodrostat: se deben iniciar dosis de 2 miligramos e ir titulando la dosis según respuesta clínica. Es importante la valoración por psiquiatría en los pacientes que reciban este medicamento, además de vigilar la aparición de insuficiencia suprarrenal
 - Metirapona: se debe iniciar con una dosis de 500 mg y se puede llegar a 6 gr al día de acuerdo a la respuesta clínica. Se debe estar atento al desarrollo de una insuficiencia adrenal y a los efectos gastrointestinales y el hiperandrogenismo en mujeres
40. Se podría considerar la prescripción de cabergolina en terapia combinada con cualquiera de las opciones ya mencionadas como segunda alternativa terapéutica cuando no hay respuesta a alguna de las opciones anteriores.
41. Se recomienda pensar en la radiocirugía en pacientes con enfermedad de Cushing:
- a. En aquellos pacientes con contraindicaciones, para quienes no hay opción quirúrgica o en pacientes que tienen tumor residual y sin respuesta a tratamiento médico.
 - b. Se considera que deberá ser una junta médica quien defina el uso de radiocirugía, esta deberá estar conformada por un equipo multidisciplinario de profesionales con experticia en el manejo de patología hipofisaria.
42. Considera que el tiempo para realizar el seguimiento al paciente con enfermedad de Cushing por parte del médico especialista en Endocrinología y por el neurocirujano, posterior a la intervención quirúrgica, debería ser de entre 2 y 4 semanas.
43. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria se deberán realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento individualizados, de acuerdo con la disponibilidad de estos en cada institución y durante las siguientes etapas luego del postoperatorio:
- I. Si el paciente posterior a la cirugía tiene suplencia o no con corticoesteroides
 - II. Seguimiento posquirúrgico
 - III. Seguimiento luego de 2 a 4 semanas
 - IV. Seguimiento para evaluar recurrencia (3 meses)
- Los paraclínicos que se seleccionan de acuerdo con su disponibilidad y en cada IPS son:
- a. UFC de 24 horas
 - b. Cortisol salival tomado a las 11:00 pm (emplearlo si está disponible en la institución de salud)
 - c. Cortisol con posdosis bajas de dexametasona
 - d. ACTH sérica
 - e. Resonancia magnética hipofisaria: para el seguimiento por neurocirugía se recomienda la resonancia de control en 24 horas o máximo

- 48 horas y para el seguimiento por endocrinólogo se recomienda realizar una resonancia de control a las 12 semanas
- f. Paciente en contexto de tratamiento con corticoides que se deberá reevaluar individualizando cada caso.
44. Para considerar al paciente con control de la enfermedad, luego de la intervención quirúrgica primaria, se deberán evidenciar los siguientes hallazgos bioquímicos:
- Cortisol basal al primer día posoperatorio < 1,8 ug/dl
 - Cortisol nadir tras la cirugía menor de 5 ug/dl
 - ACTH sérica baja (menor de 5 pg/ml)
 - Resonancia magnética hipofisaria con ausencia de remanente tumoral
45. En caso de persistir la enfermedad, luego del manejo quirúrgico inicial, se puede plantear una segunda intervención si en la resonancia de control hay tumor visible abordable quirúrgicamente en la reintervención. Al igual que la cirugía primaria, deberá ser realizada por un neurocirujano con experticia en cirugía de hipófisis:
- Tumor no visible con claridad pero con hipófisis visible en región selar
 - En evidencia de persistencia de la enfermedad
- Hemoglobina glicada
 - Glucemia
 - Pruebas para la detección de hipercortisolismo: PSDBD, cortisol salival a las 11:00 pm y UFC en 24 horas
 - Monitoreo de presión arterial
 - EKG
 - Ecocardiografía (de acuerdo con los hallazgos de la evaluación clínica)
 - Potasio (K+) sérico
 - Densitometría ósea

Discusión

Debido a su baja incidencia, la enfermedad de Cushing se considera una enfermedad rara. Su diagnóstico se realiza con frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad, cuando ya se presentan diversas alteraciones en los sistemas orgánicos característicamente afectados por la patología (22). En el contexto de Colombia, esta situación puede estar relacionada en parte con limitaciones relacionadas con la adecuada prestación de servicios de salud, tales como el tiempo requerido para acceder a la consulta médica con especialistas en Endocrinología y Neurocirugía, realización de estudios diagnósticos y adquisición de las medidas terapéuticas indicadas.

La evidencia científica sobre esta patología en aspectos como el diagnóstico, las alternativas terapéuticas y la respuesta al tratamiento se encuentra en constante actualización. El diagnóstico temprano de la enfermedad requiere un alto índice de sospecha clínica (23), así como el direccionamiento oportuno a un centro de atención en donde se pueda llevar a cabo la evaluación por un equipo multidisciplinario de expertos con experiencia en la enfermedad, y en donde se tengan disponibles las herramientas de laboratorio e imagenología, que permitan realizar el diagnóstico con la mayor precisión, como es recomendado por consensos internacionales (24), ya que demorar el diagnóstico empeorará el pronóstico, como se ha descrito en diferentes estudios (25).

Seguimiento

46. La terapia farmacológica se usa en casos en los que se contraindique la cirugía o que el paciente rechace el procedimiento quirúrgico.
47. En el paciente con enfermedad de Cushing se recomienda valoración clínica y bioquímica de su estado en forma periódica, con vigilancia de por vida.
48. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en los pacientes con enfermedad de Cushing, se recomendaría realizar los siguientes paraclínicos:
- Perfil lipídico

En Colombia, al no contarse con un registro de datos de los pacientes que padecen la enfermedad en el país, se toma como referencia para identificar las manifestaciones clínicas que llevan a la sospecha de la enfermedad y los hallazgos en los paraclínicos que orientan su diagnóstico, según los estudios observacionales desarrollados por autores del contexto local y regional (26–29).

El presente consenso recomienda, ante la sospecha clínica de la enfermedad, que es necesario realizar pruebas bioquímicas inicialmente para establecer la presencia de hipercortisolismo, alineándose a los estándares internacionales (23, 24) y, posteriormente, para establecer el diagnóstico etiológico probable de la enfermedad y su origen hipofisario (30). La determinación del cortisol libre en orina de 24 horas, el cortisol salival a las 11:00 pm y la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona constituyen estudios de escrutinio adecuados para el estudio de hipercortisolismo (31) y la posterior medición de la ACTH, apuntando el diagnóstico hacia la etiología hipofisaria (32). Apoyado por la evaluación radiológica para la identificación del adenoma hipofisario, estas son las recomendaciones del consenso para la ruta diagnóstica soportada en la experiencia desde la práctica clínica del panel de expertos, así como también por recomendación de grupos de expertos de la región que han desarrollado trabajos de investigación en torno a esta patología (33).

En cuanto al tratamiento del paciente con enfermedad de Cushing, el presente consenso es claro en recomendar como primera medida terapéutica a instaurar, la cirugía hipofisaria, tal como lo indica la evidencia científica y los estamentos internacionales (34, 35); cirugía que debería ser realizada por un neurocirujano con entrenamiento e idoneidad en cirugía de hipófisis y base del cráneo, de acuerdo con las recomendaciones y los consensos internacionales, en donde se busque la resección completa del tumor, evitando en lo posible no generar complicaciones como el panhipopituitarismo, la diabetes insípida, entre otras; sin embargo, al tener en cuenta que la respuesta al manejo quirúrgico, así como el desarrollo de comorbilidades posteriores a la intervención varía en cada paciente, se deberá

individualizar el manejo de cada caso de acuerdo con los resultados evidenciados durante el seguimiento (36).

Respecto al tratamiento farmacológico, vale mencionar que el presente consenso lo recomienda como opción terapéutica en pacientes que se encuentran en espera de ser intervenidos quirúrgicamente y en aquellos en quienes no se ha podido realizar la intervención quirúrgica o con enfermedad persistente después del tratamiento quirúrgico, e incluso en pacientes que no desean tratamiento quirúrgico, cuyo uso ha demostrado ser efectivo en el control de la enfermedad (37); aunque actualmente las alternativas disponibles en el mercado nacional para el tratamiento de la enfermedad de Cushing son escasas y no se cuenta con estudios cabeza a cabeza que indiquen cuál de ellas podría considerarse como opción de primera línea de manejo. A pesar de todo, este panel recomienda siempre individualizar cada caso de acuerdo con las características demográficas, clínicas y la severidad de la enfermedad (38). Adicionalmente, resulta trascendental realizar gestión del riesgo farmacológico una vez se inicia un medicamento, esto con la finalidad de disminuir la probabilidad de eventos adversos asociados a su uso (39).

En relación con el tratamiento mediante radiocirugía, como indica la evidencia, esta puede ser efectiva especialmente en pacientes con enfermedad de Cushing recurrente a pesar del tratamiento primario (40), sin embargo, dada la baja frecuencia y la poca experiencia para este tipo de terapia en el país, se recomienda que la decisión de su uso deba estar precedida por una junta médica multidisciplinaria de expertos y en un centro con experiencia en su aplicación.

En la enfermedad de Cushing, los objetivos del tratamiento como son el control bioquímico y la reducción de la masa tumoral, están dirigidos a disminuir la morbilidad asociada a la progresión de la enfermedad y a mejorar la calidad de vida del paciente, siempre teniendo en cuenta la seguridad de las opciones terapéuticas, con el fin de limitar el desarrollo de eventos adversos (41, 42), sin olvidar que en lo posible deberá ser un manejo costo-efectivo y adaptado a las características clínicas y sociodemográficas de cada paciente. Vale

mencionar el osilodrostat como una alternativa de tratamiento farmacológico para el paciente con enfermedad de Cushing que ha demostrado ser efectiva y se encuentra actualmente disponible en Colombia con aprobación para su uso en esta indicación.

El diagnóstico adecuado y la individualización de cada paciente juegan un papel crucial para escoger la mejor opción de tratamiento en cada situación, siendo una de las piedras angulares la detección oportuna a partir de una alta sospecha de la enfermedad en atención primaria, lo cual plantea la necesidad de adoptar una conducta más activa, destinada a realizar una sospecha clínica temprana y orientada a realizar el diagnóstico de la enfermedad en estadios iniciales, con el fin de ofrecer un tratamiento oportuno y reducir de esta manera los daños causados por el exceso de cortisol circulante (43).

El adecuado seguimiento de la enfermedad también resulta de gran importancia en el desarrollo de una evolución clínica favorable, con el objetivo de lograr las metas terapéuticas definidas como control bioquímico de la enfermedad (44, 45). Durante el seguimiento, es preciso realizar los ajustes que sean requeridos al tratamiento, con el fin de mantener al paciente en estas metas, además de diagnosticar y tratar de forma oportuna las comorbilidades sistémicas que puedan desarrollarse como parte del curso clínico de la enfermedad de Cushing (46).

En Colombia, resulta de vital importancia el diseño y la implementación del registro nacional de pacientes con enfermedad de Cushing, el cual permita tener una mejor comprensión de la patología en pacientes con características demográficas propias de la práctica asistencial local. Así, se pueden conocer con mayor detalle las características demográficas y clínicas de este grupo de pacientes, permitiendo realizar análisis orientados a identificar factores pronósticos, entre otros (47, 48). A través de una mejor caracterización de la población colombiana que tiene este diagnóstico, se abrirán las posibilidades a desarrollar un mayor número de investigaciones en torno a esta enfermedad, lo que ayudará así al desarrollo de estrategias para fortalecer los conocimientos

acerca de los aspectos relacionados al diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad de Cushing, a promover campañas de educación continuada con los médicos de atención primaria, médicos especialistas y, en general, con los profesionales de la salud que realicen cualquier clase de intervención hacia este grupo de pacientes, enfocándose en la capacitación sobre los conocimientos básicos de esta patología.

Conclusión

La enfermedad de Cushing es una patología cuya historia natural es insidiosa y que requiere de una mayor capacitación del personal médico involucrado en el proceso de atención de este grupo de pacientes, desde la atención primaria hasta el especialista con mayor nivel formativo, lo que incluye conocimientos que permitan realizar un diagnóstico correcto y oportuno a partir de la sospecha clínica, la individualización de cada caso para elegir la mejor opción terapéutica y el establecimientos de metas durante el seguimiento, las cuales permitan la adecuada vigilancia del control de la enfermedad, así como la detección y el manejo oportuno de comorbilidades que puedan aparecer a lo largo del tiempo, con la evolución de la enfermedad.

Con el fin de orientar el adecuado abordaje del paciente con enfermedad de Cushing, el presente manuscrito plasma las principales recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de este grupo de pacientes, basadas en la opinión de expertos y como resultado de un proceso de consenso, dentro de las cuales vale resaltar:

I) El diagnóstico de la enfermedad de Cushing de forma oportuna requiere de un alto índice de sospecha basado en las manifestaciones clínicas y las comorbilidades más frecuentes.

II) Los pacientes deben ser referidos de forma temprana a un centro de atención en salud, donde la confirmación se diagnostica, y donde el tratamiento y el seguimiento pueden llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario de clínicos con experticia en el manejo de enfermedad.

III) Los pacientes con signos y síntomas

de exceso de cortisol que tengan resultados anormales en dos de las tres pruebas de tamizaje recomendadas pueden diagnosticarse con hipercortisolismo.

IV) El manejo quirúrgico debe ser la primera opción de tratamiento a considerar en el paciente con enfermedad de Cushing.

V) Se deben brindar al paciente las opciones terapéuticas disponibles, de acuerdo con las características clínicas y, en lo posible, sociodemográficas de cada caso.

Es necesario continuar fortaleciendo el conocimiento y la sensibilización en torno a la enfermedad de Cushing en el panorama nacional, con el fin de ofrecer mejores resultados clínicos y de calidad de vida a este grupo de pacientes.

Agradecimientos

Los autores del consenso expresan su agradecimiento a la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo por el apoyo brindado en el desarrollo de este proyecto, encaminado a la educación médica continuada y dirigida a médicos de atención primaria y especialistas de Colombia. Además, agradece el apoyo en la planeación y el desarrollo del proyecto a la compañía Neurobusiness®.

Contribución de los autores

Henry Tovar Cortez, William Rojas García, Francisco Guzmán Perlaza, Alin Abreu Lomba, Alejandro Pinzón Tovar, Luis Syro Moreno, Jhonayro Gutiérrez Restrepo, Alejandro Román-González y Leonardo Rojas Melo establecieron las recomendaciones del consenso, mientras que Nelson Guerra Rodríguez realizó el diseño metodológico, el direccionamiento del consenso y realizó la redacción del manuscrito científico.

Declaración de fuentes de financiación

El desarrollo del consenso fue financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE).

Conflicto de interés

Los participantes de este consenso declaran que recibieron honorarios de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Referencias

- [1] Findling J, Raff H. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3746–53. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0997>
- [2] Aron DC. Cushing's Syndrome from Bedside to Bench and Back: A Historical Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 jun.;34(2):257–69. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.01.011>
- [3] Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>
- [4] Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet.* 2006 my.;367(9522):1605–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68699-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68699-6)
- [5] Jeong Y, Han H, Lee H, Yang J, Jeong J, Ki Choi M, et al. A pilot study evaluating steroid-induced diabetes after antiemetic dexamethasone therapy in chemotherapy-treated cancer patients. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1429–37. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.464>
- [6] Hwang J, Weiss R. Steroid-induced diabetes: A clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):96–102. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2486>
- [7] Araya AV, Liberman C, Munizaga C, Pineda P, Barberán M, Cordero F, et al. Combination of High Prevalence Sign/Symptom Pairs: An Approach to the Diagnosis of Cushing's Syndrome. En: *Adrenal Glands – The Current Stage and New Perspectives of Diseases and Treatment [Working Title]*. IntechOpen; 2022 [citado 2023, agosto

- 8]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/83273>
- [8] Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 jun.;47(2):259–73. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.001>
- [9] Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 mzo.;37(1):135–49. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.010>
- [10] Chabre O. The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism"). *Ann Endocrinol.* 2018 jun.;79(3):138–45. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.04.017>
- [11] Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009 febr.;56(2):71–84. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70555-8](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70555-8)
- [12] Pecori Giralardi F. PseudoCushing: why a clinical challenge? *J Endocrinol Invest.* 2015 oct.;38(10):1137–9. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0296-5>
- [13] Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:1–7. <https://doi.org/10.1155/2013/893781>
- [14] Tritos N, Biller B, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):279–89. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.12>
- [15] Raff H, Sharma S, Nieman L. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol.* 2014;4(2):739–69. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130035>
- [16] Clayton RN. Cardiovascular complications of Cushing's syndrome: Impact on morbidity and mortality. *J Neuroendocrinol.* 2022 ag.;34(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13175>
- [17] García Valdés M, Suárez Marín M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. *Rev Cuba Salud Pública.* 2013;39(2):253–67.
- [18] Joint Commission international. Accreditation standards for Hospitals; 2021. https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/hospital-and-amc/jci-errata-standards-only_7th-ed-hospital.pdf
- [19] Matas A. Diseño del formato de escalas tipo Likert: un estado de la cuestión. *Rev Electrónica Investig Educ.* 2018 febr. 9;20(1):38. <https://doi.org/10.24320/redie.2018.20.1.1347>
- [20] Patrão Neves M. Consensus. En: ten Have H, editor. *Encyclopedia of Global Bioethics.* Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 14 de abril de 2023]. p. 1–9. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-05544-2_119-1
- [21] Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. The 2011 Oxford CEbm Levels of Evidence (Introductory Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Internet]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>
- [22] Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):41. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-41>
- [23] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 ag.;100(8):2807–31. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
- [24] Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021

- dic.;9(12):847-75. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
- [25] Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 mzo. 1;105(3):e12-22. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz136>
- [26] Pinzon-Tovar A, Oviedo-Cali M, Jimenez-Salazar S, Mendez H, Buitrago-Toro K. Hiper cortisolismo severo e hipocalcemia recurrente. *Acta Méd Perú.* 2022 ag.;39(2). <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/2363>
- [27] Gutiérrez-Restrepo J, Román-González A. Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cancerol.* 2016 oct.;20(4):175-82. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2016.03.001>
- [28] Syro L, Rotondo F, Kovacs K, Korbonits M. Clinicopathologic features of familial pituitary adenomas. *Diagn Histopathol.* 2016;22(3):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.02.004>
- [29] García Botina HD, Lara Botina DR, Mauricio Sánchez F, Román González A. Presentación de tres casos y revisión en la literatura: Síndrome de Cushing. *Arch Med Manizales.* 2017 dic. 6;17(2):415-24. <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.2403.2017>
- [30] Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009 febr.;56(2):71-84. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70555-8](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70555-8)
- [31] Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BM, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 jun. 1;105(6):2081-94. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa105>
- [32] Savas M, Mehta S, Agrawal N, van Rossum EF, Feelders RA. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 nov. 23;107(11):3162-74. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>
- [33] Espinosa de los Monteros-Sánchez A. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Rev Endocrinol Nutr.* 2007;15(4):S3-12.
- [34] Rizk A, Honegger J, Milian M, Psaras T. Treatment Options in Cushing's Disease. *Clin Med Insights Oncol.* 2012 en.;6:CMO.S6198. <https://doi.org/10.4137/CMO.S6198>
- [35] Honegger J, Nasi-Kordhishti I. Surgery and perioperative management of patients with Cushing's disease. *J Neuroendocrinol.* 2022 ag.;34(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13177>
- [36] Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Martínez San Millán JS, Rebolleda G, Pian H, Ruz-Caracuel I, et al. Postoperative management of patients with pituitary tumors submitted to pituitary surgery. Experience of a Spanish Pituitary Tumor Center of Excellence. *Endocrine.* 2020 jul.;69(1):5-17. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02247-y>
- [37] Feelders RA, Hofland LJ. Medical Treatment of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 febr.;98(2):425-38. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3126>
- [38] Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Front Endocrinol.* 2020 dic. 8;11:648. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00648>
- [39] Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman LK, Hofland LJ, Lacroix A. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 abr.;7(4):300-12. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30155-4)
- [40] Hughes JD, Young WF, Chang AY, Link MJ, Garces YI, Laack N, et al. 209 Radiosurgical

- Management of Patients With Persistent or Recurrent Cushing's Disease After Prior Transsphenoidal Surgery: A Management Algorithm Based on a 25-Year Experience. *Neurosurgery*. 2018 sept. 1;65(supl. 1):118. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy303.209>
- [41] Pence A, McGrath M, Lee SL, Raines DE. Pharmacological management of severe Cushing's syndrome: the role of etomidate. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022 en.;13:204201882110585. <https://doi.org/10.1177/20420188211058583>
- [42] Santos A, Resmini E, Martínez Momblán MA, Valassi E, Martel L, Webb SM. Quality of Life in Patients With Cushing's Disease. *Front Endocrinol*. 2019 dic. 11;10:862. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00862>
- [43] Serban AL, Del Sindaco G, Sala E, Carosi G, Indirli R, Rodari G, et al. Determinants of outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease in a single-centre series. *J Endocrinol Invest*. 2020 my.;43(5):631-9. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01151-1>
- [44] Le Marc'hadour P, Muller M, Albarel F, Coulon AL, Morange I, Martinie M, et al. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 ag.;83(2):216-22. <https://doi.org/10.1111/cen.12739>
- [45] Guignat L, Bertherat J. Long-term follow-up and predictors of recurrence of Cushing's disease. *J Neuroendocrinol*. 2022 ag.;34(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13186>
- [46] Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015 abr.;18(2):188-94. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0645-6>
- [47] Scherthaner-Reiter MH, Siess C, Gessl A, Scheuba C, Wolfsberger S, Riss P, et al. Factors predicting long-term comorbidities in patients with Cushing's syndrome in remission. *Endocrine*. 2019 abr.;64(1):157-68. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1819-6>
- [48] Ferràu F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 oct.;173(4):M133-57. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0354>

Anexos

Anexo 1. Algoritmos de búsqueda sistemática en bases de datos

Base de datos	Algoritmos de búsqueda	Artículos seleccionados
Pubmed	(((((Cushing Disease[MeSH Terms]) OR (Cushing Syndrome[MeSH Terms])) OR (Pituitary Cushing Disease[MeSH Terms])) AND ((Clinical Diagnosis) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR (Diagnostic imaging) OR (Diagnostic Techniques and Procedures) OR (Pituitary Function Tests) OR (Diagnosis) OR (Diagnosis, Differential) OR (Early Diagnosis))) AND (((((((((((Therapeutics[MeSH Terms]) OR (Medication Therapy Management[MeSH Terms])) OR (Surgical Procedures, Operative[MeSH Terms])) OR (Drug Therapy[MeSH Terms])) OR (Practice Guideline[MeSH Terms])) OR (Adverse Drug Reaction Reporting Systems[MeSH Terms])) OR (Treatment Protocols[MeSH Terms])) OR (Pharmacotherapy[MeSH Terms])) OR (Emergency Treatments[MeSH Terms])) OR (Ablation Techniques[MeSH Terms]))) AND (((Outcome and Process Assessment, Health Care[MeSH Terms]) OR (After Treatment[MeSH Terms])) OR (Recontact[MeSH Terms])) OR (Follow Up Care[MeSH Terms])) Filters: in the last 5 years, English, Spanish	30
Lilacs	((Cushing Disease) OR (Cushing Syndrome)) AND ((diagnosis) OR (medication therapy management) OR (practice guideline) OR (outcome AND process assessment, health care)) AND AND (db:("LILACS") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022])	25
Embase	('cushing disease'/exp OR 'cushing disease' OR 'cushing syndrome'/exp OR 'cushing syndrome') AND ('clinical diagnosis'/exp OR 'clinical diagnosis' OR 'laboratory diagnosis'/exp OR 'laboratory diagnosis' OR 'diagnostic imaging'/exp OR 'diagnostic imaging' OR 'pituitary function test'/exp OR 'pituitary function test') AND ('drug therapy'/exp OR 'drug therapy' OR 'medication therapy management'/exp OR 'medication therapy management' OR 'surgery'/exp OR surgery) AND ('follow up'/exp OR 'follow up' OR 'health care quality'/exp OR 'health care quality' OR 'aftercare'/exp OR aftercare) AND [2017-2022]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim	60

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Preguntas y resultados

Afirmación	Promedio	Mediana	% de respuesta	Resultado
1. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, la sospecha diagnóstica de la enfermedad es mayor en pacientes de sexo femenino	7,875	8	87,50	Consenso
2. La edad en la que habitualmente se diagnostica al paciente colombiano con enfermedad de Cushing se encuentra entre los 30 a 40 años	7,25	8	86,11	Consenso
3. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, el tiempo de evolución de los síntomas hasta la identificación diagnóstica es en promedio 8 años con un rango de entre 5 a 10 años de evolución	7,875	7	58,33	Disenso
4. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones cardinales que motivan la consulta con el experto se relacionan con el sobrepeso y la obesidad	7,25	7	77,78	Consenso
5a. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [sobrepeso u obesidad]	7,875	8	84,72	Consenso
5b. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [aumento del tejido adiposo, cara de luna llena, giba y obesidad central]	7,25	9	95,83	Consenso
5c. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [alteraciones del ciclo menstrual]	7,875	7	80,56	Consenso
5d. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [estrías violáceas mayores de 1 cm y pigmentadas]	7,25	9	87,50	Consenso
5e. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [fatiga/debilidad]	7,875	8	86,11	Consenso

5f. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [hirsutismo]	7,25	7	81,94	Consenso
5g. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [presencia de tres o más equimosis mayores de 1 cm]	7,875	7	79,17	Consenso
5h. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [atrofia cutánea (adelgazamiento del pliegue cutáneo > 2 mm en la falange proximal del dedo medio de la mano no dominante)]	7,25	8	80,56	Consenso
5i. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [síntomas de trastorno depresivo]	7,875	8	84,72	Consenso
5j. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardinales más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [equimosis faciales espontáneas]	7,25	7	65,28	Disenso
6a. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas metabólicas más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [alteración en el metabolismo de los carbohidratos (resistencia a la insulina o tolerancia alterada a la glucosa)]	7,875	8	90,28	Consenso
6b. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas metabólicas más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [hipertensión arterial]	7,25	8	90,28	Consenso
6c. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas metabólicas más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [dislipidemia]	7,875	8	86,11	Consenso
6d. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas metabólicas más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [obesidad central]	7,25	9	95,83	Consenso

7a. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardiovasculares y respiratorias más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [insuficiencia cardíaca]	7,875	6	66,67	Disenso
7b. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardiovasculares y respiratorias más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [enfermedad coronaria]	7,25	6	69,44	Disenso
7c. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardiovasculares y respiratorias más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [síndrome de apnea obstructiva del sueño]	7,875	8	77,78	Consenso
7d. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas cardiovasculares y respiratorias más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [enfermedad tromboembólica]	7,25	7	77,78	Consenso
8a. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas osteoarticulares y musculares más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [antecedente de fractura por fragilidad]	7,875	8	86,11	Consenso
8b. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas osteoarticulares y musculares más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [presencia de osteoporosis o baja masa ósea]	7,25	8	87,50	Consenso
8c. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing, las manifestaciones clínicas osteoarticulares y musculares más frecuentes para sospecha de la enfermedad podrían incluir: [debilidad muscular de predominio proximal]	7,875	9	93,06	Consenso
9. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing existe predisposición a la presencia de infecciones	7,25	7	84,72	Consenso
10. Se recomienda realizar tamizaje mediante pruebas bioquímicas y dinámicas de laboratorio en pacientes colombianos con manifestaciones características de la enfermedad de Cushing e individuos con enfermedades o patologías inusuales, en relación con su edad, manifestaciones progresivas y múltiples consistentes con síndrome de Cushing y en aquellos con incidentaloma adrenal	7,875	9	93,06	Consenso

11. Se recomienda en los pacientes colombianos con sospecha clínica de hipercortisolismo realizar la medición de cortisol libre en orina (UFC) de 24 h con medición concomitante de cr en 24 horas y reporte del volumen urinario para establecer el diagnóstico de la enfermedad	7,25	9	97,22	Consenso
12. Se recomienda en los pacientes colombianos con sospecha clínica de hipercortisolismo realizar la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD)	7,875	9	91,67	Consenso
13. Se recomienda en los pacientes colombianos con sospecha clínica de hipercortisolismo realizar la medición de los niveles de cortisol salival a las 11 pm	7,25	9	93,06	Consenso
14. En pacientes colombianos con sospecha clínica de hipercortisolismo, la confirmación se logra con la positividad de dos de tres de las siguientes pruebas: cortisol libre en orina de 24 h (UFC), prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD) o cortisol salival	7,875	9	95,83	Consenso
15a. Los pacientes con signos y síntomas de exceso de corticoides, quienes tengan dos pruebas de tamizaje anormales, pueden diagnosticarse con hipercortisolismo: [UFC con niveles elevados de más de tres veces el límite superior normal en dos de tres muestras]	7,25	9	94,44	Consenso
15b. Los pacientes con signos y síntomas de exceso de corticoides, quienes tengan dos pruebas de tamizaje anormales, pueden diagnosticarse con hipercortisolismo: [PSDBD con concentración de cortisol sérico a las 8:00 am es > 50 nmol/l (1,8 µg/dl)]	7,875	8	81,94	Consenso
16. Un nivel normal de cortisol libre en orina de 24 h en dos de tres muestras y la supresión del cortisol sérico a menos de 1,8 µg/dl durante la PSDBD excluyen la presencia de hipercortisolismo	7,25	8	81,94	Consenso
17. Un nivel elevado de cortisol libre en orina de 24 h en dos de tres muestras y la ausencia de supresión del cortisol sérico a menos de 1,8 µg/dl durante la PSDBD confirman la presencia de hipercortisolismo	7,875	9	94,44	Consenso
18. En pacientes con estudios anormales se recomienda descartar causas de pseudocushing, como son el embarazo, la obesidad, la depresión, la diabetes mellitus pobremente controlada y el alcoholismo crónico	7,25	9	91,67	Consenso

19. Como prueba inicial se sugiere la medición de ACTH con ensayos ultrasensibles que permitan detectar los niveles de hormona adrenocorticotropa	7,875	9	86,11	Consenso
20. Los estudios imagenológicos se realizarán únicamente después de confirmada la existencia de hipercortisolismo, para demostrar si este es dependiente o no de ACTH y su etiología	7,25	9	97,22	Consenso
21a. Con respecto a los niveles de ACTH: [un nivel de ACTH menor de 5 pg/ml (Cushing ACTH independiente) permite identificar a los pacientes con síndrome de Cushing por adenoma, carcinoma o hiperplasia]	7,875	9	91,67	Consenso
21b. Con respecto a los niveles de ACTH: [en los pacientes que tienen ACTH mayor de 15 pg/ml, es decir Cushing ACTH dependiente, deberá considerarse la posibilidad de enfermedad de Cushing]	7,25	9	84,72	Consenso
21c. Con respecto a los niveles de ACTH: [pacientes con niveles de ACTH entre 5 y 15 pg/ml; generalmente se sugiere realizar prueba de estimulación con CRH cuando existe sospecha de hiperplasia adrenal asociada a la enfermedad de Cushing]	7,875	8	76,39	Consenso
22a. En el Cushing ACTH dependiente, se recomienda para hacer la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico: [prueba de estimulación con CRH (hormona liberadora de corticotropina) o con dDAVP (desmopresina)]	7,25	8	88,89	Consenso
22b. En el Cushing ACTH dependiente se recomienda para hacer la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico: [prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD)]	7,875	8	81,94	Consenso
22c. En el Cushing ACTH dependiente se recomienda para hacer la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico: [prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD)]	7,25	9	86,11	Consenso
23. Se recomienda que en los pacientes colombianos con medición bioquímica que sugiere enfermedad de Cushing se debe realizar una resonancia magnética (RM) cerebral de tres teslas simple, difusión, volumétrica mayor de 240 cortes y con estudios dinámicos de hipófisis	7,875	9	91,67	Consenso

24. La ACTH estimulada con CRH o con desmopresina, que presenta una relación mayor de dos o tres respecto a los niveles plasmáticos, favorece el diagnóstico de enfermedad de Cushing	7,25	9	93,06	Consenso
25. La supresión > 80 % del cortisol sérico durante la prueba de supresión con 8 mg de dexametasona en y la evidencia de tumor en la RM de hipófisis sugerirá enfermedad de Cushing	7,875	8	75,00	Consenso
26a. Se recomienda que en los pacientes colombianos con medición bioquímica diagnóstica de enfermedad de Cushing y en quienes se encuentre contraindicado realizar resonancia magnética, el diagnóstico imagenológico se realice con una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo con contraste	7,25	8	69,44	Disenso
26b. Sobre el cateterismo de los senos venosos petrosos inferiores se recomienda realizarlo para demostrar hipersecreción pituitaria de ACTH	7,875	9	84,72	Consenso
27. Sobre el cateterismo de los senos venosos petrosos inferiores se recomienda que se realice por un radiólogo intervencionista experimentado en el procedimiento	7,25	9	97,22	Consenso
28. El tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, por lo tanto, debe ser el tratamiento de primera línea en el paciente con enfermedad de Cushing de cualquier etiología	7,875	9	98,61	Consenso
29. Todos los pacientes con enfermedad de Cushing deberán recibir previo a la intervención quirúrgica un esquema de trombopprofilaxis	7,25	9	83,33	Consenso
30. La cirugía endonasal endoscópica realizada por un neurocirujano especializado en cirugía de hipófisis y base del cráneo es el tratamiento primario de elección en pacientes colombianos con la enfermedad de Cushing	7,875	9	95,83	Consenso
31. La medición de niveles de cortisol a las 48 horas del postoperatorio < 1,8ug/dl se considera como evidencia de curación	7,25	8	93,06	Consenso
32. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado con cirugía transesfenoidal o endoscópica, quien presenta enfermedad persistente, se recomienda la reintervención quirúrgica	7,875	8	87,50	Consenso

33. En todo paciente operado de tumor de hipófisis con enfermedad de Cushing debe realizarse una RM de tres teslas simple, difusión, volumétrica y dinámica contrastada que confirme la resección completa del tumor, además del perfil bioquímico	7,25	9	88,89	Consenso
34. La intención de la cirugía endonasal endoscópica es la resección completa del tumor, no hacer un debulking	7,875	9	97,22	Consenso
35a. Considera el tratamiento farmacológico como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario en los siguientes casos: [no candidatos a intervención quirúrgica (pacientes con alto riesgo quirúrgico, en donde debe controlarse primero sus comorbilidades)]	7,25	9	86,11	Consenso
35b. Considera el tratamiento farmacológico como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario en los siguientes casos: [que no desean la intervención quirúrgica una vez explicado al paciente que se trata de la primera opción para controlar la enfermedad]	7,875	9	86,11	Consenso
36a. En el paciente con enfermedad de Cushing de origen hipofisario, se consideraría el tratamiento farmacológico con alguna de las siguientes opciones terapéuticas: [inhibidores de la esteroidogénesis]	7,25	9	86,11	Consenso
36b. En el paciente con enfermedad de Cushing de origen hipofisario, se consideraría el tratamiento farmacológico con alguna de las siguientes opciones terapéuticas: [agentes de acción central]	7,875	9	80,56	Consenso
36c. En el paciente con enfermedad de Cushing de origen hipofisario, se consideraría el tratamiento farmacológico con alguna de las siguientes opciones terapéuticas: [antagonista del receptor de glucocorticoides]	7,25	9	77,78	Consenso
37. Se recomienda individualizar el tratamiento farmacológico para todos los pacientes con enfermedad de Cushing según el escenario clínico, incluida la gravedad del hiper cortisolismo y las comorbilidades asociadas:	7,875	9	97,22	Consenso

38. Consideraría el uso de tratamiento radioterapéutico en sus pacientes con enfermedad de Cushing cuando hay persistencia o recurrencia de la enfermedad tras la segunda intervención quirúrgica; si se considera de muy alto riesgo quirúrgico o si hay mal control a pesar del tratamiento médico, intolerancia a la medicación o efectos adversos que contraindiquen la terapia farmacológica	7,25	8	80,56	Consenso
39a. En un paciente con enfermedad de Cushing que requiere tratamiento radioterapéutico recomendaría la radiocirugía por sobre la radioterapia convencional debido a: [menores efectos secundarios con la radioterapia como segundas neoplasias, lesiones del nervio óptico y del parénquima cerebral, o alteraciones vasculares]	7,875	9	94,44	Consenso
39b. En un paciente con enfermedad de Cushing que requiere tratamiento radioterapéutico recomendaría la radiocirugía por sobre la radioterapia convencional debido a: [menor tiempo de latencia para el control bioquímico de la enfermedad]	7,25	9	91,67	Consenso
40. Considera que en sus pacientes con enfermedad de Cushing con persistencia de la enfermedad a pesar del tratamiento médico debe practicarse radiocirugía en modalidad hipofraccionada mediante gamma knife, cyberknife o acelerador lineal	7,875	8	81,94	Consenso
41. En pacientes con enfermedad de Cushing en quienes se ha realizado radioterapia indicaría tratamiento farmacológico mientras se espera la respuesta médica a la radioterapia	7,25	9	95,83	Consenso
42. Considera que el tiempo para realizar el seguimiento al paciente con enfermedad de Cushing por parte del médico especialista en Endocrinología y por el neurocirujano, posterior a la intervención quirúrgica, debería ser luego de dos semanas	7,875	9	66,67	Consenso
43a. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [UFC de 24 horas]	7,25	9	97,22	Consenso
43b. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [cortisol salival tomado a la medianoche]	7,875	9	94,44	Consenso

43c. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [cortisol post dosis bajas de dexametasona]	7,25	8	73,61	Consenso
43d. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [ACTH sérica]	7,875	9	95,83	Consenso
43e. Para el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria, se considera que se deberían realizar los siguientes paraclínicos de seguimiento: [resonancia magnética hipofisaria]	7,25	9	97,22	Consenso
44a. Para considerar al paciente controlado de la enfermedad luego de la intervención quirúrgica primaria, se debe evidenciar [cortisol basal al primer día postoperatorio < 1,8 ug/dl]	7,875	8	90,28	Consenso
44b. Para considerar al paciente controlado de la enfermedad luego de la intervención quirúrgica primaria, se debe evidenciar [cortisol nadir tras la cirugía menor de 5 ug/dl]	7,25	8	93,06	Consenso
44c. Para considerar al paciente controlado de la enfermedad luego de la intervención quirúrgica primaria, se debe evidenciar [ACTH sérica baja (menor de 5 pg/ml)]	7,875	8	91,67	Consenso
44d. Para considerar al paciente controlado de la enfermedad luego de la intervención quirúrgica primaria, se debe evidenciar [resonancia nuclear magnética hipofisaria con ausencia de remanente tumoral]	7,25	8	90,28	Consenso
45. En caso de persistir la enfermedad, luego del manejo quirúrgico inicial, se puede plantear una segunda intervención	7,875	9	83,33	Consenso
46. La terapia farmacológica se usa en casos en los que se contraíndique la cirugía o que el paciente rechace el procedimiento quirúrgico	7,25	9	93,06	Consenso
47a. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria en quien no hay evidencia de control de la enfermedad de acuerdo con el perfil bioquímico, usted recomendaría iniciar terapia farmacológica con: [ketoconazol]	7,875	9	84,72	Consenso

47b. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria en quien no hay evidencia de control de la enfermedad de acuerdo con el perfil bioquímico, usted recomendaría iniciar terapia farmacológica con: [pasireotide]	7,25	9	84,72	Consenso
47c. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria en quien no hay evidencia de control de la enfermedad de acuerdo con el perfil bioquímico, usted recomendaría iniciar terapia farmacológica con: [cabergolina]	7,875	6	59,72	Consenso
47d. En el paciente con enfermedad de Cushing tratado mediante intervención quirúrgica primaria en quien no hay evidencia de control de la enfermedad de acuerdo con el perfil bioquímico, usted recomendaría iniciar terapia farmacológica con: [osilodrostat]	7,25	8	72,22	Consenso
48. En el paciente colombiano con enfermedad de Cushing se recomienda valoración clínica y bioquímica de su estado en forma periódica, con vigilancia de por vida	7,875	9	98,61	Consenso
49a. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en sus pacientes con enfermedad de Cushing, usted recomendaría realizar los siguientes paraclínicos: [perfil lipídico]	7,25	9	100,00	Consenso
49b. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en sus pacientes con enfermedad de Cushing, usted recomendaría realizar los siguientes paraclínicos: [hemoglobina glicada]	7,875	9	100,00	Consenso
49c. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en sus pacientes con enfermedad de Cushing, usted recomendaría realizar los siguientes paraclínicos: [glicemia]	7,25	9	100,00	Consenso
49d. Para el seguimiento y la detección de las comorbilidades en sus pacientes con enfermedad de Cushing, usted recomendaría realizar los siguientes paraclínicos: [prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona]	7,875	9	87,50	Consenso

Fuente: elaboración propia.