

6. Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis. An expanding concept. *Neurology*. 2008;70:500-1.
7. García-Moncó JC. Encefalitis aguda. *Neurología*. 2010;25 Supl 1:S11-7.
8. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:795-801.
9. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological finding and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-94.
10. Casares-Vivas M, Portilla-Cuenca JC, Gallego-Teixeira I, Calderón-Pecellín A, Gallego-Curto E, Casado-Naranjo I. Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA secundaria a una infección por virus herpes simple. *Med Intensiva*. 2015;40:193-5.

B. Sosa-Torres*, M.J. Prieto-Bragado, L.Á. Domínguez-Quintero, P. Fernández-Arroyo, E. Blasco-Ciscar y R. Cantó-Pérez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Marina Baixa, Alicante, La Vila Joiosa, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bsosatorres@gmail.com
(B. Sosa-Torres).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.06.001>
0210-5691/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Utilidad de etomidato en paciente con síndrome de Cushing con hipertensión arterial e hipopotasemia graves



Usefulness of ethomidate in patients with Cushing syndrome with severe arterial hypertension and hypopotassemia

El síndrome de Cushing (SC) tiene una baja prevalencia en niños, y raramente es motivo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). No obstante, puede cursar con trastornos electrolíticos e hipertensión arterial (HTA) graves que comprometan la vida. Presentamos el caso de una lactante con SC, que ingresó en la UCIP por HTA e hipopotasemia graves, en la que se empleó etomidato para frenar la síntesis de cortisol.

Lactante de 14 meses remitida a nuestro hospital por sospecha de SC. Los padres refieren hipotonía desde los 8 meses de vida, aumento de peso en los últimos 4 meses, y rechazo de la ingesta reciente. Presenta rasgos fenotípicos de SC, hipotonía, irritabilidad y escasa relación con el medio. Se constata TA por encima del percentil 99 para su edad y talla (200/120 mmHg). En TC y en RM craneal se observa alteración de la sustancia blanca supratentorial en relación con edema, que en el contexto de la HTA grave, resulta compatible con síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), y lesión hemorrágica en tálamo izquierdo. En ecocardiografía se observa hipertrofia del ventrículo izquierdo. Para controlar la TA se administró labetalol a dosis máximas (3 mg/kg/h), con posterior asociación de captopril, amlodipino y diuréticos. Mantiene hipopotasemia grave (2,3 mEq/l) y persistente a pesar de los aportes intravenosos elevados (12 mEq/kg/día).

El estudio hormonal confirma la sospecha de SC primario (cortisol libre urinario 7.578 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$, cortisol plasmático 1.665 ng/ml). La determinación de ACTH (< 5 pg/ml) revela que se trata de un SC independiente de ACTH. En ecografía de abdomen, TC y RM craneales y de suprarrenales, no se objetiva enfermedad tumoral. El rastreo gammagráfico de receptores de somatostatina no apreció focos de

captación patológicos. Ante la persistencia de la HTA y la hipopotasemia, se instaura tratamiento con ketoconazol a dosis crecientes (200 mg/24 h) con escasa respuesta clínica y analítica (cortisol plasmático 1.548 ng/ml tras 72 h de tratamiento). No presentó hepatotoxicidad. Se asocia, entonces, etomidato a 0,03 mg/kg/h. Con ello se consigue la supresión parcial del eje adrenal, descendiendo el cortisol a 309 ng/ml a las 24 h del inicio de la perfusión, lo que supuso mejor control de la TA, consiguiendo retirar el labetalol. Igualmente, se normalizaron los valores de potasio, pudiendo disminuir los aportes intravenosos. El etomidato se mantuvo durante 5 días, permaneciendo los controles de cortisol plasmático entre 331-300 ng/ml. No obstante, en las últimas 48 h presenta shock séptico secundario a bacteriemia relacionada con catéter venoso central por *E. coli*, refractario a soporte vasoactivo y tratamiento esteroideo sustitutivo que motiva su fallecimiento.

En la necropsia, el estudio de las glándulas suprarrenales muestra hiperplasia nodular cortical bilateral. El gen PRKAR1A, asociado a la hiperplasia nodular pigmentaria¹ y único gen conocido en el SC en el lactante, resultó negativo.

El SC es poco frecuente en la infancia. Una vez confirmados los niveles elevados de cortisol plasmático, se investiga la fuente del mismo. La determinación de ACTH en plasma permite diferenciar el SC independiente de ACTH (< 5 pg/ml), del dependiente de ACTH (> 15 pg/ml). La RM y la TC son las pruebas de imagen de elección para localizar el posible tumor^{2,3}.

La cirugía supone el tratamiento de primera línea. El tratamiento médico es necesario en circunstancias de riesgo vital para el paciente, y que requieran un descenso rápido del cortisol, como alteraciones hidroelectrolíticas graves (hipokaliemia), HTA grave, inmunosupresión o alteraciones mentales⁵. Los principales agentes farmacológicos se basan en la inhibición enzimática de la esteroidogénesis adrenal, como el ketoconazol o la metirapona (los más empleados), aunque también existen antagonistas de los receptores de ACTH o la supresión de ACTH^{4,5}.

El ketoconazol es un derivado imidazólico que bloquea la síntesis de cortisol y es el más utilizado. Su principal efecto secundario es la hepatotoxicidad.

El etomidato es otro imidazol, empleado en la inducción anestésica y en la secuencia rápida de intubación. Algunos

autores han referido aumento de mortalidad en pacientes sépticos en los que se empleaba durante la intubación, aunque dicha asociación es controvertida y no se ha demostrado en estudios posteriores⁶. El etomidato inhibe las enzimas dependientes de citocromo P-450 implicadas en la esteroidogénesis. Este efecto le confiere valor en el tratamiento del SC. Se emplea en hipercortisolismo persistente y refractario a la terapia habitual, especialmente en pacientes inestables (crisis hipertensivas o psicosis) para mejorar las condiciones de cara a la cirugía⁷, pudiendo mantenerse durante días o semanas si es preciso. Es el único fármaco que se administra por vía intravenosa, siendo de elección en pacientes con intolerancia oral. También es una alternativa en casos de hepatopatía secundaria al ketoconazol⁸. La experiencia en el empleo de etomidato en SC en adultos es bastante amplia. En pacientes pediátricos, el número de casos comunicados en la literatura es escaso. Mettauer y Brierley⁸ y Chan et al.⁹ emplearon etomidato en 2 pacientes de 14 y 6 años con psicosis aguda y escasa respuesta a tratamiento oral, respectivamente, en los que resultó seguro y eficaz en la disminución de los niveles de cortisol previo a el tratamiento quirúrgico definitivo. Nuestro caso trata de un lactante, edad donde hay muy poca experiencia previa publicada.

La dosis con la que se consigue el efecto adrenostático¹⁰ es de 0,04-0,05 mg/kg/h. El efecto se titula midiendo los niveles de cortisol plasmático y controlando el potasio y la glucosa. Se considera bloqueo parcial niveles de cortisol entre 300-800 nmol/l, y bloqueo completo por debajo de 150 nmol/l. En el bloqueo completo, se debe asociar siempre tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, para evitar la insuficiencia adrenal aguda. En el bloqueo parcial la indicación no es absoluta, aunque sí recomendable.

Nuestro paciente presentaba SC con inestabilidad clínica, tanto hemodinámica como hidroelectrolítica. El ketoconazol no resultó efectivo para disminuir los niveles de cortisol, objetivo que sí consiguió el etomidato con la consecuente estabilización clínica. La disminución de cortisol se obtuvo con dosis algo menores que lo referido en la literatura (0,02-0,03 mg/kg/h). No obstante, a pesar de conseguir normalizar las cifras de cortisol, la situación de *shock* séptico supuso el exitus de nuestra paciente.

Los niveles elevados de glucocorticoides alteran el sistema inmunitario y predispone a la aparición de infecciones. Por ello, los pacientes con hipercortisolismo presentan riesgo aumentado en infecciones sistémicas y sepsis, tanto bacterianas como por gérmenes oportunistas. En nuestra paciente la situación de inmunosupresión unida a una respuesta adrenal frenada por el tratamiento farmacológico pudo favorecer la evolución fatal del cuadro infeccioso.

Financiación

Los autores no han recibido financiación para la redacción de este artículo.

Bibliografía

1. Vezzosi D, Tenenbaum F, Cazabat L, Tissier F, Bienvenu M, Carrasco CA, et al. Hormonal, radiological, NP-59 scintigraphy, and pathological correlations in patients with Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4332-8.
2. Sharma ST, Nieman LK. Cushing's syndrome: All variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:379-91.
3. Moreira-Andrés MN, Cañizo Gómez FJ, Hawkins Carranza F. Actualización en el diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Rev Clin Esp.* 2003;203:142-54.
4. Molitch ME. Current approaches to the pharmacological management of Cushing's disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:185-9.
5. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med.* 2012;13:171-9.
6. McPhee LC, Badawi O, Fraser GL, Lerwick PA, Riker RR, Zuckerman IH, et al. Single-dose etomidate is not associated with increased mortality in ICU patients with sepsis: Analysis of a large electronic ICU database. *Crit Care Med.* 2013;41:774-83.
7. Greening JE, Brain CE, Perry LA, Mushtaq I, Sales Marques J, Grossman AB, et al. Efficient short-term control of hypercortisolemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease. *Horm Res.* 2005;64:140-3.
8. Mettauer N, Brierley J. A novel use of etomidate for intentional adrenal suppression to control severe hypercortisolemia in childhood. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:37-40.
9. Chan LF, Vaidya M, Westphal B, Allgrove J, Martin L, Afshar F, et al. Use of intravenous etomidate to control acute psychosis induced by the hypercortisolemia in severe paediatric Cushing's disease. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:441-6.
10. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolemia in Cushing's syndrome: A review. *Eur J of Endocrinol.* 2012;167:137-43.

C. Yun Castilla^{a,*}, F. Rodríguez Amuedo^a,
A. Morales Martínez^a, J.P. López Siguero^b,
M.J. Martínez Aedo^b y G. Milano Manso^a

^a *Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas, Hospital Materno-Infantil, Málaga, España*

^b *Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil, Málaga, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cyuncastilla@gmail.com
(C. Yun Castilla).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.05.005>
0210-5691/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.