

Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing

ALFONSO LEAL-CERRO^a, ALFONSO SOTO MORENO^a, MIGUEL ANGEL MANGAS^a, ANTONIO LEÓN JUSTEL^a Y SUSAN WEBB^b

THE MEDICAL MANAGEMENT OF CUSHING'S SYNDROME

Cushing's syndrome results from prolonged exposure to excessive circulating glucocorticosteroids and is associated with significant morbidity and mortality. While the treatment of choice in most patients is surgical, the metabolic consequences of this syndrome, including hypertension and diabetes mellitus, increase the risks of such surgery. Hypercortisolemia and its sequelae can be efficiently reversed or controlled using medical therapy, either as a temporary measure prior to definitive treatment or as a longer-term treatment in some particularly difficult cases. Drug treatment has been targeted at the hypothalamic/pituitary level, the adrenal glands and at glucocorticoid receptors. The present review discusses the pharmacotherapeutic agents that have been used in Cushing's syndrome and the criteria for their use, as well as recent drugs that may improve the medical treatment of this complex endocrinological disorder in the future. Finally, the short- and long-term follow-up of patients with Cushing's syndrome after surgery is also discussed.

Key words: Cushing's syndrome. Medical treatment. Follow-up.

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla. I/CSIC/Universidad de Sevilla y Unidad de Gestión de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España

El síndrome de Cushing es el resultado de la exposición excesiva, prolongada o inadecuada de glucocorticoides y conlleva un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes. El tratamiento de elección, en la mayoría de los casos, es la cirugía. Sin embargo, sus consecuencias metabólicas, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc., pueden aumentar los riesgos en el entorno de la cirugía y cuando no es posible resolver la enfermedad tras la cirugía. El hipercortisolismo y sus secuelas pueden controlarse adecuadamente con tratamiento médico, bien temporalmente antes de la intervención o bien durante un intervalo de tiempo prolongado en casos particulares. El tratamiento farmacológico tiene por objetivo controlar la secreción de cortisol; actúa por mecanismos que regulan la secreción de CRH/ACTH en el hipotálamo o la hipófisis, el cortisol suprarrenal o incluso en los receptores de glucocorticoides. En esta revisión se discute la eficacia de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento del síndrome de Cushing, los criterios de su utilización, así como la de fármacos recientes que pueden mejorar las expectativas del tratamiento médico en el futuro. Finalmente, se discute también la monitorización del seguimiento a corto y largo plazo de los pacientes con síndrome de Cushing después de la cirugía.

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Tratamiento médico. Seguimiento.

INTRODUCCIÓN

El hipercortisolismo es la única circunstancia que se relaciona con la mayor morbimortalidad de los pacientes con síndrome de Cushing. Por esta razón el objetivo del tratamiento debe ser la curación y/o la normalización del hipercortisolismo. En la mayoría de los casos el tratamiento de la causa que origina el hipercortisolismo lo resuelve, pero en otras, por cirugía incompleta, por imposibilidad de localización del tumor o por recidiva, persiste y exige otras alternativas de tratamiento que, aunque no curen la enfermedad, al menos controlen sus efectos indeseables.

En la actualidad las únicas alternativas de tratamiento definitivo son la cirugía y la radioterapia, y el tratamiento farmacológico

Correspondencia: Dr. A. Leal Cerro.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: aleal@ibis-sevilla.es

Manuscrito recibido el 12-1-2009 y aceptado para su publicación el 30-3-2009.

queda sólo como una modalidad terapéutica temporal, hasta que la radioterapia se haga efectiva, para realizar una suprarrenalectomía no quirúrgica (química), para normalizar el cortisol antes de la intervención o como tratamiento para situaciones especiales, como el embarazo¹.

La suprarrenalectomía es la última y única opción de tratamiento definitivo en pacientes en los que ni la cirugía transesfenoidal ni la radioterapia han curado el hipercortisolismo. La suprarrenalectomía se puede realizar bien con cirugía o bien con fármacos, como el mitotano. La secreción de cortisol también puede controlarse mediante otros fármacos que inhiben la acción de las enzimas implicadas en la síntesis del cortisol (ketoconazol, metopirona). Debido al riesgo potencial de desarrollar síndrome de Nelson en los casos de enfermedad de Cushing no resuelta, se recomienda que no se realice ningún tipo de suprarrenalectomía a los pacientes que no hayan recibido previamente radioterapia hipofisaria.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico se utiliza: en pacientes con enfermedad de Cushing que no se curan tras la cirugía transesfenoidal (CTE) y/o rehúsan la CTE o la radioterapia, como tratamiento en pacientes que han sido tratados con radioterapia, en el tratamiento de pacientes con secreción ectópica de ACTH/CRF en los que no ha podido extirparse el tumor primitivo², en pacientes con tumor no reseccable o carcinoma suprarrenal recurrente, para controlar el hipercortisolismo grave antes de la cirugía, para tratar a los pacientes que no son candidatos a la cirugía o la radioterapia y para el control del hipercortisolismo en pacientes con síndrome de Cushing durante el embarazo.

Durante los últimos 40 años se ha estado empleando un gran número de agentes farmacológicos que suprimen la secreción de ACTH o, los más efectivos, que inhiben la esteroidogénesis o, como el mitotano, que causa destrucción mitocondrial con la consiguiente necrosis de las células adrenocorticales, o los que inhiben la acción periférica del cortisol³. Los primeros, a pesar de su acción selectiva en la secreción o acción periférica de la ACTH tienen, en su mayoría, poca utilidad.

Inhibidores de la secreción de ACTH

La ciproheptadina es un antihistamínico que inhibe la secreción de ACTH en el hipotálamo mediante su acción antiserotoninérgica. Demuestra su beneficio terapéutico en la enfermedad de Cushing cuando es de origen hipotalámico. Empezó a utilizarse en los años setenta a razón de 24 mg/día fraccionados, con lo que se conseguía normalizar el cortisol en aproximadamente un 50%, incluso normalizar la respuesta a dexametasona. Su relativa eficacia en el conjunto de las distintas causas que determinan la enfermedad de Cushing,

sus frecuentes efectos secundarios (hiperfagia, ganancia de peso y somnolencia) y la temporalidad de sus efectos hacen que en la actualidad no represente una alternativa efectiva de tratamiento.

El valproato sódico es un agonista gabaérgico que disminuye la secreción de ACTH mediante la inhibición del CRF. A la dosis de 600-1.200 mg/día se ha descrito remisión clínica en algunos pacientes con enfermedad de Cushing y síndrome de Nelson. Al igual que con la ciproheptadina, las perspectivas de utilidad no se han confirmado en los estudios a largo plazo y en la actualidad no representa sino una referencia histórica.

La bromocriptina es un agonista dopaminérgico que demostró inhibición de la secreción de ACTH en un grupo de pacientes en que se hipotetizó que eran portadores de un microadenoma hipofisario originario del lóbulo intermedio. Tanto esta hipótesis como la utilidad de la bromocriptina en el tratamiento de la enfermedad de Cushing o en el síndrome de Nelson están cuestionadas, ya que la bromocriptina no se ha demostrado más efectiva que un placebo⁴.

Otros agonistas de dopamina no han demostrado más efectividad que la bromocriptina, aunque algún trabajo ha apuntado a que la cabergolina puede tener una mayor eficacia^{5,6}. Por otro lado, con la utilización conjunta de cabergolina y lanreótida se han obtenido buenos resultados⁷.

La reserpina es un deplecionador de norepinefrina que actúa directamente en la hipófisis inhibiendo la liberación de ACTH. A dosis de 1 o 2 mg/día normaliza el cortisol en pacientes con enfermedad de Cushing que habían sido tratados con radioterapia convencional. Estudios posteriores demuestran que el tratamiento prolongado con reserpina, en combinación con una dosis de radioterapia convencional, es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

La somatostatina es la hormona hipotalámica que controla, conjuntamente con el GHRH, la secreción normal de GH. A raíz de que se demostrara que la somatostatina inhibía la secreción de ACTH en pacientes con enfermedad de Addison, en el síndrome de Nelson y la secreción estimulada de ACTH en cultivos de células tumorales, se ha estado utilizando en el tratamiento de la enfermedad de Cushing con distintos resultados. La mayoría de los autores coinciden en que los análogos de somatostatina no son de utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Cushing o en el síndrome de Nelson y sólo representarían una alternativa interesante en algún caso de secreción ectópica de ACTH^{8,9}.

Inhibidores de la síntesis o acción de los glucocorticoides

Los fármacos que inhiben la secreción de cortisol se vienen utilizando desde hace unos 40 años y en la actualidad representan la única alternativa eficaz de tratamiento médico^{10,11}. Todos ellos muestran una gran

efectividad en el control de la hipercortisolemia y sus manifestaciones clínicas. La insuficiencia suprarrenal es un riesgo de todos los fármacos que inhiben la secreción o la acción periférica del cortisol por lo que es obligado su monitorización (cortisol plasmático, cortisol libre en orina de 24 h y ACTH).

La aminoglutetimida actúa inhibiendo la conversión de colesterol a pregnenolona CYP11A1 (desmolasa). A la dosis de 0,5-1 g/día, al mismo tiempo que reduce la secreción de cortisol, inhibe la síntesis de estrógenos (aromatasa), de aldosterona (18-hidroxilasa) y la capacidad de concentrar yodo. Aunque es efectiva para reducir la secreción de cortisol, la posibilidad de desarrollar hipoaldosteronismo, hipoestrogenismo o hipotiroidismo y sus amplios efectos secundarios (el 58% de los pacientes), tales como letargia, sedación, vértigos, visión borrosa, molestias gastrointestinales, cefaleas, mialgias y erupción eritematosa maculopapular que a menudo aparece con fiebre, limitan claramente su uso.

La metopirona es un derivado piridínico que empezó a utilizarse para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing. Actúa inhibiendo la enzima CYP11B1 (11-beta-hidroxilasa), causal del paso de 11-desoxicortisol a cortisol. Tiene una acción rápida por lo que cuando se toma a dosis de 0,5-6 g/24 h, repartida 3 veces al día, consigue una reducción significativa de cortisol en el plazo de unas 2 h¹². La elevación del 11-desoxicortisol y la posibilidad de reacción cruzada de éste con la mayoría de los ensayos comerciales de cortisol y la elevación compensadora de ACTH, que aparece a partir de las primeras 4 semanas, exigen un mayor cuidado en la monitorización de la secreción de cortisol para evitar la insuficiencia suprarrenal o el fenómeno de escape. La eficacia en el control de la enfermedad de Cushing es variable; oscila entre el 75% si la valoración es a corto plazo y el 18% en el tratamiento prolongado. De sus efectos secundarios (inestabilidad, edemas, hipopotasemia, náusea, exantema), el hirsutismo y el acné que se producen por la elevación de los andrógenos suprarrenales son los más importantes. Aunque este efecto puede minimizarse con el uso combinado de otros fármacos, el hecho de la reducción de su efectividad a largo plazo y la necesidad de utilizar otros fármacos para controlar el hirsutismo hacen de la metopirona una alternativa poco útil en el tratamiento prolongado. Su utilidad, sin embargo, está contrastada en el tratamiento a corto plazo.

El ketoconazol (KC) se desarrolló originalmente para el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas. Su utilización mostró poca toxicidad; sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos (50%), elevación de las enzimas hepáticas (5%), alopecia (8%), prurito y exantema (5%), disminución de la libido (13%) y ginecomastia (21%). A raíz del estudio que lo incluyó como causa de ginecomastia, se demostró que el KC, además de inhibir la síntesis del ergosterol de la membrana de los hongos, inhibía la biosíntesis esteroidea testicular, adrenal y ovárica tanto in

vitro como in vivo. Los cambios hormonales inducidos por el KC son dependientes de la dosis y completamente reversibles, ya que la inhibición se recupera 8 o 16 h después de la última dosis oral. La demostración del efecto inhibitorio de la esteroidogénesis indujo a utilizarlo con fines terapéuticos. En virtud de su inhibición preferente sobre los andrógenos, se utilizó en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, el hirsutismo y el síndrome de Cushing donde, debido a su efecto reversible, se considera un tratamiento paliativo.

El mecanismo de acción del KC está íntimamente ligado a la actividad de las enzimas esteroidogénicas acopladas al citocromo P450 (CYP) que, por su fijación a la mitad del hem, impide los mecanismos del transporte enzimático del oxígeno (oxidasa), tanto de las enzimas mitocondriales como microsomales dependientes del citocromo P450, CYP11B1 y CYP11A1. El orden de sensibilidad depende de su concentración. Las enzimas distales a la desoxicorticosterona son bastante más sensibles al KC que las proximales, aunque a concentraciones de 800-1.200 mg también inhibe la cadena lateral del colesterol (desmolasa)¹³.

Los estudios que demuestran la utilidad del KC en el tratamiento de la enfermedad de Cushing son múltiples¹⁴. A la dosis de 200 a 400 mg 2 o 3 veces al día se consigue en un 70% la normalización rápida y mantenida del cortisol plasmático y libre en orina. El KC es más efectivo que otros fármacos adrenolíticos porque inhibe también la secreción de ACTH¹⁵, aunque este efecto puede ser revertido parcialmente por el incremento compensador de la ACTH hipofisaria (fenómeno escape). En este sentido, a pesar de haberse demostrado la elevación basal y la respuesta al CRH de ACTH en los tratamientos prolongados, para la mayoría de los autores esto no representa sino la necesidad de monitorizar el tratamiento (cortisol plasmático, libre urinario y ACTH) para ajustar su dosificación. Al igual que con la metopirona hay que tener presente la posibilidad de reacción cruzada con los distintos ensayos comerciales de cortisol (progesterona, 17-hidroxi progesterona y 11-desoxicortisol) para valorar correctamente cualquier decisión en el ajuste de la dosis.

Los efectos secundarios más frecuentes son molestias digestivas, prurito y alteraciones de la función hepática. El KC se ha visto implicado en distintas formas de agresión hepática en las que la elevación de transaminasas ocurre entre un 6 y un 12%, es transitoria y se recupera tras supresión, disminución o incluso a veces a pesar de continuar el tratamiento. En nuestra experiencia, la elevación de transaminasas apareció entre los 7 y los 30 días del tratamiento en un 77,2% de los pacientes que, a pesar de continuar el tratamiento con KC, se normalizan en la gran mayoría de ellos¹⁶. La otra forma de agresión hepática es la denominada afectación hepática sintomática, que tiene una incidencia de 1:10.000-1:15.000, incluidos los 7 casos de muerte comunicados. La hipertransaminasemia que aparece durante el primer mes de tratamiento se ha interpretado como un fenómeno adaptacional del hepatocito por

pérdida de la permeabilidad de su membrana secundaria a la disminución brusca de la síntesis de colesterol. En cualquier caso, el tratamiento con KC exige controlar las enzimas hepáticas semanalmente durante el primer mes y mensualmente después con el fin de ajustar la dosis o retirar el medicamento. Otros efectos secundarios, como ginecomastia, hipogonadismo, hipotiroidismo e hipertensión arterial durante el tratamiento prolongado que, en su conjunto, no representan más de un 9%, por su reversibilidad, no exigen más que adaptar o suspender el tratamiento. La insuficiencia suprarrenal, que a veces se presenta como consecuencia de la efectividad inmediata del KC o del fenómeno de escape, exige vigilar la concentración de cortisol plasmático, cortisol libre urinario y ACTH para asociar hidrocortisona o modificar la dosis del fármaco.

A pesar de que el KC es teratogénico y tóxico en animales, sin embargo, se ha utilizado en pacientes hipercortisólicas embarazadas en estadios tardíos del embarazo¹⁷.

Finalmente, es una opinión contrastada que el KC, en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing, debería considerarse el tratamiento médico de elección. En nuestro grupo, en todos los casos en que se decide la cirugía, se inicia un período de tratamiento con ketoconazol a razón de 400 a 800 mg/día repartidos en 3 dosis, con controles analíticos de bioquímica hepática, cortisol plasmático y cortisol libre urinario hasta la intervención que, en ningún caso, se realiza antes de conseguir el normocortisolismo. Desde que los pacientes van a la cirugía en situación de normocortisolismo no necesitamos emplear tratamiento perioperatorio con glucocorticoides, excepto en los casos en que tras tratamiento con KC o en el entorno de la cirugía aparezcan criterios clínicos de sospecha (hipotensión arterial y/o hiponatremia) o analíticos de hipocortisolismo (insuficiencia suprarrenal). Esto nos permite valorar de forma inmediata tras la cirugía la situación de curación o persistencia del hipercortisolismo.

El etomidato, un derivado imidazólico empleado en anestesia y unidades de reanimación para sedar a los pacientes que están con ventilación mecánica, inhibe la producción de cortisol por inhibición de CYP11B1 y CYP11A1. Se utiliza por vía parenteral a dosis no hipnótica de 0,3 mg/kg/h (2,5 mg/h) para conseguir disminuir la función suprarrenal en forma rápida. En un paciente con secreción ectópica de ACTH se ha llegado a emplear en forma prolongada (5 meses y medio) a dosis de 30 a 200 mg diarios por vía intravenosa^{18,19}.

El mitotano (Lysodren[®]) (orto, para, diclorofenil dicloroetano) es un isómero del insecticida o,p'-DDD congénere químico del DDT que se desarrolló para el tratamiento de los hipercortisolismos después de la observación accidental de que el DDT produjo atrofia suprarrenal en un perro. El uso clínico del mitotano se inició en 1960 con el tratamiento de un carcinoma suprarrenal. Con posterioridad ha sido ampliamente utilizado en los hipercortisolismos de distinta etiología²⁰.

Su acción no sólo incluye el efecto adrenocorticolítico inhibiendo las enzimas P450c11 y P450scc, sino que, por su metabolización en las mitocondrias a un compuesto de cloruro acilado, causa destrucción mitocondrial y necrosis de las células suprarrenales. El mitotano modifica, además, el metabolismo periférico de los esteroides por su efecto inductor en las enzimas hepáticas que los metabolizan.

En la enfermedad de Cushing la dosis inicialmente empleada debe ser 0,5 g tomados a la hora de acostarse, e incrementarla semanalmente a razón de 0,5 g en las comidas hasta alcanzar una dosis final de 2 o 3 g/día (la mitad de esta dosis debe administrarse en la cena para reducir los síntomas digestivos, sobre todo las náuseas). Con esta dosis se suele conseguir un efecto terapéutico seguro y eficaz (14 a 25 µg/ml) entre 3 y 5 meses. Hoy es posible controlar la concentración circulante de mitotano con el fin de conocer si se alcanza la dosis terapéutica sin llegar a producir toxicidad. Las muestras de sangre pueden enviarse gratuitamente por correo al laboratorio central en París (HRA Pharma) y disponer de los resultados en unas 2 semanas (www.lysodren.com). Después de una dosis acumulada de 360 g se pasa a una dosis diaria de mantenimiento de 1 o 2 g/día. La duración del tratamiento es de 6 a 9 meses. Como no se puede predecir cuándo comienza el descenso del cortisol, se debe combinar tratamiento glucocorticoide con 5 mg de prednisona. Debido al aumento del metabolismo del mitotano sobre dexametasona y/o fludrocortisona, si se utilizan estos fármacos por su mayor vida media o por la necesidad de sustituir la vía mineralocorticoide, deben ajustarse a una dosis de 3 a 7 veces la dosis habitual. El tratamiento con glucocorticoides debe mantenerse durante varias semanas a meses después de suspenderse el mitotano.

La eficacia del mitotano se controla midiendo el cortisol plasmático y el cortisol libre en orina de 24 h. El objetivo es conseguir la supresión total de la secreción de cortisol, no la normalización de la función suprarrenal. Aunque el 80% de los pacientes responden al tratamiento, las recidivas a largo plazo (69 meses) después de la suspensión alcanzan un 60%. Por esta razón, y por la posibilidad del desarrollo de síndrome de Nelson, el mitotano en la enfermedad de Cushing hay que emplearlo en pacientes previa o simultáneamente tratados con radioterapia hipofisaria.

Los efectos secundarios del mitotano son frecuentes (anorexia, 39%; molestias digestivas, náuseas y vómitos, 43%; complicaciones del sistema nervioso central, ataxia y temblor, 5%). La aparición de una serie de alteraciones bioquímicas relevantes, como la elevación de gammaglutamiltransferasa, fosfatasa alcalina, colesterol plasmático total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), globulina transportadora de cortisol, SHBG y disminución de T4 libre, sus muchos efectos secundarios en relación con estas alteraciones y lo complicado de su manejo, hacen que su utilización tenga serias limitaciones.

En los pacientes con síndrome de Cushing por carcinoma suprarrenal, el mitotano se ha utilizado como tratamiento primario, como tratamiento después de la cirugía o como tratamiento de las recurrencias, solo o en combinación con otros agentes citotóxicos. Para alcanzar su efecto terapéutico, en estos casos se necesitan dosis de más de 10 a 20 g diarios. El objetivo es alcanzar concentraciones de mitotano de 14 a 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, por lo que la monitorización de las concentraciones de mitotano circulante realizadas en la forma comentada previamente, es fundamental para el manejo de estas dosis.

Otros tratamientos

La posibilidad de utilizar otros fármacos, como el trilostano (inhibidor de la 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa que convierte pregnenolona a progesterona), la mifepristona (RU 48), un antagonista del receptor del cortisol capaz de controlar en forma aguda los signos y síntomas del hipercortisolismo²¹, el CGS 16949 A (que es un potente inhibidor de la 11-betahidroxilasa), la suramina (un compuesto polianiónico que inhibe el efecto de los factores autocrinos y paracrinos que actúan en el crecimiento e inducen regresión tumoral), el ácido retinoico²² y el flucanazol²³, no debe representar sino alternativas de tratamiento para uso en ensayos controlados o cuando fallen las opciones de tratamiento habituales anteriormente expuestas.

Recientemente, ha habido un renovado interés en el uso de agentes que puedan inhibir directamente la secreción de ACTH. La rosiglitazona (un agonista del receptor activado del proliferador de peroxisoma) reduce la concentración de corticotropina y cortisol y previene el crecimiento tumoral en modelos animales de enfermedad de Cushing²⁴. Aunque los tumores corticotropos humanos expresan receptores PPAR γ ²⁵, los estudios en pacientes con enfermedad de Cushing no han tenido buenos resultados, pues la rosiglitazona sólo consiguió control a corto plazo, con escape posterior²⁶, similares a los resultados obtenidos con pioglitazona²⁷.

Por último, la pasireotida (SOM-230), un nuevo análogo de somatostatina, desarrollado a partir de octreotida²⁸ tiene una alta afinidad por 4 de los 5 receptores de somatostatina (sst-1-5), ya que se une con una afinidad de 30 a 40 veces mayor que la octreotida a los subtipos de receptor hsst1 y hsst5 y 5 veces mayor afinidad por el subtipo hsst3. A la dosis de 600 o 1.200 $\mu\text{g}/\text{intramuscular}$, reduce la secreción de corticotropina en modelos de cultivos celulares, en cultivos de células tumorales humanas^{30,31} y en pacientes con enfermedad de Cushing³¹. En la actualidad, se ha puesto en marcha un estudio clínico multicéntrico internacional cuyos resultados deberán confirmar su beneficio clínico³².

Recientemente, se ha publicado que la temozolamida, un agente alquilante utilizado para el tratamiento de los tumores cerebrales (gliomas) y cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la replicación del ADN,

utilizada en forma aislada³³ o en combinación con capecitabina³⁴ (un potente quimioterápico), se ha empleado en el tratamiento del síndrome de Nelson tras suprarrenalectomía, con importante reducción del tamaño tumoral y de los valores de ACTH.

SEGUIMIENTO

La etapa de seguimiento tras la cirugía o la radioterapia tiene por objeto confirmar la curación del hipercortisolismo, evaluar la posibilidad de persistencia y/o la posibilidad de recidiva a largo plazo. Además, tiene por objetivo evaluar y tratar las secuelas relacionadas con la enfermedad después de su curación^{11,35}.

El seguimiento de los pacientes con enfermedad de Cushing está condicionado por la proporción de curaciones que presenta la cirugía hipofisaria; del 42 al 86% según las series³⁶. Sin embargo, no hay consenso sobre los criterios de curación después de la cirugía transesfenoidal en la enfermedad de Cushing. Tras la cirugía inmediata, se considera que los pacientes que mantienen valores de cortisol libre urinario elevados no están en remisión. El resto de los pacientes muestran un espectro analítico que va desde la insuficiencia suprarrenal con cortisol plasmático y ACTH indetectables hasta concentraciones de cortisol y ACTH normales.

A medio y largo plazo los resultados varían según los criterios utilizados. El valor de las cifras de cortisol inmediatamente tras la cirugía tienen un importante valor pronóstico; así, los pacientes con concentraciones de cortisol menores de 138 nmol/l (menores de 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$) hasta 14 días después de la intervención se correlacionan con remisión clínica y bioquímica a largo plazo en el 80-90%³⁷⁻⁴⁰. Los pacientes que tienen un cortisol plasmático tras la intervención ≤ 50 nmol/l (1,8 mg/dl) alcanzan los mayores porcentajes de remisión a largo plazo (85-100%)⁴¹.

Esta incidencia, sin embargo, está mediatizada por el tipo de tumor, por el criterio de utilización de glucocorticoides en el perioperatorio y el postoperatorio y/o por una serie de factores que influyen en la secreción de cortisol en el postoperatorio inmediato.

Los pacientes con macroadenomas tienen una incidencia de curaciones mucho más baja^{42,43}. Se ha postulado que la utilización de glucocorticoides en el postoperatorio inhibe la secreción de ACTH a partir de las células tumorales que pudieran quedar residentes y, de esta forma, producir una inhibición del cortisol falsamente suprimida. De hecho, hay autores que indican la sustitución del eje corticotropo sólo si hay alteración clínica o bioquímica^{44,45}. Esta actitud es la que seguimos en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla; de esta forma, tenemos una mayor facilidad para el seguimiento inmediato posquirúrgico, con determinación de cortisol plasmático y cortisol libre urinario a las 24 h de la intervención. Los datos de nuestra serie⁴⁶ muestran que esta alternativa es segura cuando

se realiza en condiciones adecuadas, favorece el conocimiento precoz del resultado de la cirugía, evita un tratamiento innecesario en un buen número de pacientes e incluso permite la reintervención inmediata si las concentraciones de cortisol no se han normalizado. Sin embargo, si no se puede garantizar la evaluación clínica necesaria para detectar y tratar una situación eventual de insuficiencia suprarrenal aguda, puede contemplarse administrar glucocorticoides a dosis sustitutivas en el postoperatorio inmediato.

Las células corticotropas normales de pacientes con hipercortisolismo moderado o intermitente o previamente tratados con KC antes de la cirugía pueden no estar suprimidas suficientemente y no da lugar a la caída del cortisol postoperatorio antes mencionado (hipocortisolismo). Valores de cortisol normal en estos pacientes reflejarían, por el contrario, función normal y no persistencia tumoral. La concentración de ACTH plasmática y, por lo tanto, de cortisol depende del número de células corticotropas adenomatosas residuales tras la cirugía. El número de estas células puede ser insuficiente para estimular la secreción de cortisol y, sin embargo, pueden ser bastantes para mantener la persistencia tumoral y causar la recurrencia del adenoma y del hipercortisolismo. Algunos pacientes muestran valores de cortisol inmediatos normales con descenso gradual posterior durante los primeros meses, que se ha interpretado en relación con necrosis progresiva de las células tumorales⁴⁷.

El criterio de curación a medio y largo plazo viene determinado por las definiciones de "éxito de tratamiento" y remisión. El grupo europeo de enfermedad de Cushing definió como "éxito del tratamiento" las situaciones en que los pacientes no necesitan ningún tratamiento, muestran remisión clínica de su enfermedad o que ésta se detiene con dosis bajas de dexametasona normal⁴⁸. Si la recurrencia de la enfermedad aparece antes de los 6 meses de la cirugía, se considera un fallo del tratamiento.

Actualmente, parece claro que la remisión de la enfermedad no sólo debe definirse desde el punto de vista clínico, sino también bioquímico. Los criterios que mejor se correlacionan con la curación son un cortisol indetectable (< 1-2 µg/dl o 28-56 nmol/l), según la sensibilidad del estudio y de una ACTH indetectable, que también depende de la sensibilidad del análisis utilizado (< 5-10 pg/ml o < 1-2 pmol/l). El cortisol plasmático < 5 µg/dl o < 138 nmol/l que suprime tras 1 mg de dexametasona también es un criterio fiable de curación. Por el contrario, la persistencia de un cortisol en límite normal, aunque represente un descenso importante respecto a su valor antes de la intervención, representa un criterio de resección incompleta y, por lo tanto, un riesgo de recurrencia. La necesidad de tratamiento sustitutivo durante largo tiempo se correlaciona con curación, así como no necesitar sustitución se relaciona con persistencia de la enfermedad o fracaso de la alternativa quirúrgica. La tasa de recurrencias sube en estos casos hasta un 20% en los primeros 5 o 6 años⁴⁹.

Por lo tanto, el seguimiento de esta enfermedad es complejo y debe ser llevado cabo por un equipo multidisciplinario de endocrinólogos, neurorradiólogos y neurocirujanos. En el Hospital Universitario Virgen del Rocío, además de la valoración de cortisol en las primeras 24 o 72 h, fundamentamos el tratamiento sustitutivo en criterios clínicos (hipotensión arterial, hiponatremia, náuseas, vómitos, sepsis) o bioquímicos derivados de las pruebas anteriormente mencionadas. A los 30 días se valoran en consultas, y el seguimiento varía según se haya precisado tratamiento sustitutivo o no. En el primer caso, 3 días antes de la revisión suspendemos el tratamiento con hidrocortisona, determinamos cortisol libre en orina de 24 h el día antes de la consulta y realizamos una prueba de Nuvacthen® el mismo día de la cita. En el caso de los pacientes que acuden a revisión sin tratamiento, una vez comprobado que no lo precisan por síntomas o alteraciones bioquímicas, el seguimiento consiste en realizar cortisol libre en orina de 24 h y cortisol en saliva a las 23.00 del día de la visita y de nuevo en saliva y en plasma a las 9.00 de la mañana siguiente, después de haber tomado 1 mg de dexametasona oral la noche antes tras la recogida de la saliva de las 23.00. Las revisiones el primer año tras la cirugía se hacen al mes, a los 3, 6 y 12 meses, y luego, anuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dang CN, Trainer P. Pharmacological management of Cushing's syndrome: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1339-48.
2. Trainer PJ, Besser M. Cushing's syndrome: Therapy directed at the adrenal glands. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23:571-84.
3. Sonino N, Boscaro M, Fallo F. Pharmacologic management of Cushing's syndrome; new target for therapy. *Treat Endocrinol.* 2005;4:87-94.
4. T'Sjoen G, Defeyter I, Van De Saffele J, Rubens R, Vanderweghe M. Macroprolactinoma associated with Cushing's disease, successfully treated with cabergoline. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:172-5.
5. Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F, Filippella M, Lombardi G, Colao A. Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:860-5.
6. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Antongiulio F, Lombarda G, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:223-30.
7. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:135-49.
8. Lamberts SW, De Herder WW, Krenning EP, Reubi JC. A role of (labeled) somatostatin analogs in the differential diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:17-9.
9. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SW, Colao A. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:2457-8.
10. Engelhardt D. Steroid biosynthesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Invest.* 1994;72:481-8.

11. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a Consensus Statement *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454-62.
12. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:169-78.
13. Oelkers W, Bähr V, Hensen J, Pickartz H, Exner P, Fenner A, et al. Primary adrenocortical micronodular adenomatosis causing Cushing's syndrome. Effects of ketoconazole on steroid production and in vitro performance of adrenal cells. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1986;113:370-7.
14. Leal-Cerro A. Estudio y valoración de las aplicaciones del antimicótico ketoconazol en distintas patologías endocrinológicas. Perspectivas actuales y futuras. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla, 1990.
15. Stalla GK, Stalla J, Huber M, Loeffler JP, Hollt V, Von Werder K, et al. Ketoconazole inhibits corticotrophin cell function in vitro. *Endocrinology.* 1988;122:618.
16. Relimpio Astolfi F, Pumar López A, Losada Viñau F, Leal-Cerro A. Hipertransaminasemia inducida por ketoconazol. *Endocrinología.* 1992;39:42-4.
17. Amado JA, Pesquera C, González EM, Otero M, Freijanes J, Alvarez A. Successful treatment with ketoconazole of Cushing's syndrome in pregnancy. *Postgrad Med J.* 1990;66:221.
18. Krakoff J, Koch CA, Calis KA, Alexander RH, Nieman LK. Use of a parenteral propylene glycol-containing etomidate preparation for the long-term management of ectopic Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4104-8.
19. Drake WM, Perry LA, Hinds CJ, Lowe DG, Reznick RH, Besser GM. Emergency and prolonged use of intravenous etomidate to control hypercortisolemia in a patient with Cushing's syndrome and peritonitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3542-4.
20. Toutou Y, Moolenaar AJ, Bogdan A, Auzeby A, Luton JP. o,p'-DDD (mitotane) treatment for Cushing's syndrome: adrenal drug concentration and inhibition in vitro of steroid synthesis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;29:483-7.
21. Chu JW, Mathias DF, Belanoff F, Schatzberg A, Hoffman AR, Friedman D. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3568-73.
22. Páez Pereda M, Kovalovsky D, Hopfner U, Theodoropoulou M, Pagotto U, Uhl E, et al. Retinoic acid prevents experimental Cushing's syndrome. *J Clin Invest.* 2001;108:1123-31.
23. Riedl M, Maier C, Zetting G, Nowotny P, Schima W, Luger A. Long term control of hypercortisolism with fluconazole: case report and in vitro studies. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:519-24.
24. Heaney AP, Fernando M, Yong WH, Melmed S. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. *Nat Med.* 2002;8:1281-7.
25. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: Novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest.* 2003;111:1381-8.
26. Cannavo S, Arosio M, Almoto B, Dall'asta C, Ambrosi B. Effectiveness of long term rosiglitazone administration in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:118-9.
27. Suri D, Weiss RE. Effect of pioglitazone on adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1340-6.
28. Lesche S, Lehmann D, Nagel F, Schmid HA, Schulz S. Differential effects of octreotide and pasireotide on somatostatin receptor internalization and trafficking in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:654-61.
29. Hofland LJ, Van der Hoeck J, Feelders R, Van Aken MO, Van Koetsveld PM, Waaijers M, et al. The multi-ligand somatostatin analogue SOM 230 inhibit ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:645-54.
30. Batista DL, Zhang X, Gejman R, Ansell PJ, Zhou Y, Johnson SA, et al. The effects of som230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4482-8.
31. Boscaro M, Petersenn S, Atkinson AB, Bertherat J, Findling J, Snyder P, et al. Pasireotide (SOM230), the novel multi-ligand somatostatin analogue, is a promising medical therapy for patients with Cushing's disease: preliminary safety and efficacy results of a phase ii study. *End Soc 88th annual Meeting, Boston, June 24, 2006.*
32. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): A multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:115-22.
33. Moyes VJ, Alusi G, Sabin HI, Evanson J, Berney DM, Kovacs K, et al. Treatment of Nelson's syndrome with temozolomide. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:115-9.
34. Nethaji C, Suresh D, Baldeweg S, Conway G. Nelson's syndrome! Is chemotherapy useful? *End Soc 90th annual Meeting, San Francisco Boston, June 15, 2008.*
35. Findling JW, Hershel R. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3746-53.
36. Barker FG II, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the united states, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4709-19.
37. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for a long term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:549-59.
38. Trainer PL, Lawrie HS, Verheist J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, et al. Transphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;3:73-8.
39. Pereira AM, Van Aken MO, Van Dfuklen H, Schutte PJ, Biermasz NR, Smit JWA, et al. Long term predictive value of post-surgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5858-64.
40. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3114-20.
41. Newell-Price J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:19-21.
42. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas G, Afshar F, Sabin I, et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4963-9.
43. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW. Transphenoidal selective adenectomy is the treatment of choice in patients with Cushing's disease. Considerations concerning preoperative medical treatment and long term follow up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3111-3.
44. Locatelli M, Lee Vance M, Laws ER. The strategy of immediate reoperation for transphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5478-82.
45. Esposito F, Dushic JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, et al. Early morning cortisol level as a predictor of remission after transphenoidal surgery of Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:7-13.
46. Vázquez M, Soto A, Guerrero R, Leal Cerro A. Utilización del ketoconazol quirúrgico como alternativa al tratamiento siste-

- mático con glucocorticoides durante y en el postoperatorio de los pacientes con síndrome de Cushing hipofisario. 48 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Sevilla 17 mayo, 2006.
47. Salenave S, Gatta B, Pecheur S, San-Galli F, Visot A, Lasjaunias P, et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3371-6.
 48. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593-60.
 49. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, et al. Transphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow up studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1056-64.