



REVISIÓN BREVE

Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Cushing

María-José Barahona Constanzo y Carlos del Pozo Picó*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

Recibido el 20 de junio de 2012; aceptado el 20 de julio de 2012

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Cushing;
Tratamiento farmacológico;
Pasireótida;
Cabergolina

KEYWORDS

Cushing disease;
Drug treatment;
Pasireotide;
cabergoline

Resumen El hipercortisolismo que produce la enfermedad de Cushing es causa de alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento de elección es la cirugía hipofisaria pero con frecuencia no consigue la curación por lo que pueden ser precisas otras modalidades de tratamiento (radioterapia, suprarrenalectomía bilateral). Ante la falta de eficacia o en espera de los resultados de estos tratamientos se necesita del control del hipercortisolismo con fármacos.

Los tratamientos farmacológicos clásicos son los que actúan inhibiendo la secreción de cortisol por las suprarrenales (ketoconazol, metopirona, mitotano, etomidato). Recientemente se han presentado resultados preliminares de un nuevo fármaco (LC1699) que es un potente inhibidor enzimático de la secreción de cortisol.

Se acaba de publicar un ensayo clínico sobre seguridad y eficacia con el uso de mifepristona, un antagonista del receptor glucocorticoideo.

Los fármacos que en la actualidad están mereciendo más atención son aquellos con acción directa sobre el tumor inhibiendo la secreción de ACTH: análogos de la somatostatina (pasireótida), dopaminérgicos (cabergolina), agonistas del receptor PPAR- γ y el ácido retinoico.

Se hace una especial revisión de los estudios clínicos disponibles con pasireótida y cabergolina. © 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New prospects for drug treatment in Cushing disease

Abstract Hypercortisolism induced by Cushing disease causes high morbidity and mortality.

The treatment of choice is pituitary surgery, but it often fails to achieve cure, and other treatment modalities (radiotherapy, bilateral adrenalectomy) may therefore be required. If these treatments are not effective or while waiting for their results, hypercortisolism should be controlled with drugs.

The classical drug treatments are those that act by inhibiting cortisol secretion by the adrenal gland (ketoconazole, metyrapone, mitotane, etomidate).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 11774cpp@comb.cat (C. del Pozo Picó).

The preliminary results of a new drug (LCI699) which is a potent enzyme inhibitor of cortisol secretion have been reported.

A clinical trial of the safety and efficacy of mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, has just been published.

The drugs deserving more attention today are those with a direct action on the tumor by inhibiting ACTH secretion: somatostatin analogues (pasireotide), dopamine agonists (cabergoline), PPAR- γ , and retinoic acid.

A special review is made of the available clinical trials with pasireotide and cabergoline.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Cushing está producida en la mayoría de casos por un microadenoma (menos de 1 cm) por lo que la morbimortalidad que ocasiona se relaciona principalmente con la elevada secreción de corticotropina (ACTH) y la hiperproducción de cortisol consiguiente. El tratamiento de elección es la cirugía hipofisaria con la que se consigue una remisión en manos de cirujanos experimentados de entre el 65 y el 90%¹. No obstante, la posibilidad de recurrencia a largo plazo es de hasta el 25%².

Si la cirugía fracasase o se produjese recurrencia, la segunda opción es, además de repetir la cirugía, la radioterapia. Aunque con este tratamiento el efecto no es inmediato, se logra normalizar la cortisolemia entre el 50 y el 60% de los casos en los 3 a 5 años posteriores. Una desventaja es la aparición frecuente de hipopituitarismo además del riesgo, aún no bien establecido, de alteraciones cerebrovasculares y neurocognitivas, y de la posibilidad de inducir un segundo tumor cerebral¹.

La suprarrenalectomía bilateral también puede considerarse ya que consigue un control inmediato de la hipersecreción de cortisol pero obliga a un tratamiento sustitutivo permanente y puede inducir a un síndrome de Nelson.

El tratamiento médico es necesario para controlar el hipercortisolismo en diversas circunstancias:

- Previamente a la cirugía para disminuir las complicaciones perioperatorias.
- Cuando la cirugía está contraindicada debido a la edad y/o importante comorbilidad.
- Cuando la cirugía fracasa o se produce recurrencia.
- Como control del hipercortisolismo en espera del efecto de la radioterapia.

Se dispone de diversos tratamientos farmacológicos que se clasifican en 3 grupos dependiendo de su lugar de acción: aquellos con efecto sobre la adrenal inhibiendo la esteroidogénesis, los que actúan directamente sobre el tumor hipofisario y los fármacos bloqueantes del receptor glucocorticoideo.

En esta revisión haremos énfasis en los datos más recientemente aportados sobre estas modalidades de tratamiento, en especial sobre los fármacos con acción directa sobre el tumor, y solo mencionaremos someramente

aquellos tratamientos más clásicos y que ya han sido objeto de revisión en esta revista³.

Fármacos con acción inhibitoria sobre la síntesis adrenal

Los fármacos que inhiben la secreción de cortisol son con los que se tiene más experiencia de uso. Han demostrado una gran efectividad en el control de la hipercortisolemia y de sus manifestaciones clínicas.

Ketoconazol

Es un antifúngico que a dosis altas reduce la producción de esteroides suprarrenales por inhibición de varios enzimas, como la 11- β -hidroxilasa, 17-hidroxilasa y 18-hidroxilasa. Los estudios que demuestran la utilidad del ketoconazol en el tratamiento de la enfermedad de Cushing son múltiples⁴⁻⁶. 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. Los efectos secundarios más frecuentes son molestias digestivas, prurito y alteraciones de la función hepática. En un 5 o 10% de los pacientes se trata de una elevación transitoria de las transaminasas que se recupera tras supresión, disminución o incluso a veces a pesar de continuar el tratamiento. Otra forma de agresión hepática es la denominada afectación hepática sintomática con una incidencia de 1:15.000 casos. En cualquier caso, el tratamiento con ketoconazol exige monitorizar la función hepática. Otros efectos secundarios menos frecuentes son ginecomastia e hipogonadismo, reversibles al ajustar o suspender el tratamiento. El ketoconazol, en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing, debería considerarse el tratamiento médico de elección^{3,7}.

Metopirona

Inhibe la enzima 11- β -hidroxilasa bloqueando el paso final de la síntesis de cortisol. Tiene una acción rápida, por lo que cuando se toma a dosis de 0,5-6g/24h repartida en 3 veces al día, consigue una reducción significativa del cortisol en el plazo de unas 2 h⁸. La eficacia en el control de la enfermedad es variable, oscila entre el 75% cuando la valoración es a corto plazo y el 18% en

el tratamiento prolongado. Sus efectos secundarios son: inestabilidad, edemas, hipopotasemia, náuseas, pero son el hirsutismo y el acné, que se producen por la elevación de los andrógenos suprarrenales, los más importantes. Por tanto, la reducción de su efectividad a largo plazo y la necesidad de utilizar otros fármacos para controlar el hirsutismo, hacen que la metopirona sea una alternativa poco útil en el tratamiento prolongado. Sin embargo, su utilidad está contrastada en el tratamiento a corto plazo^{3,6,8-10}.

LCI699

Se trata de un potente inhibidor de la 11- β -hidroxilasa (CYP11B1), enzima que cataliza el paso final en la síntesis de cortisol, al igual que la metopirona.

Recientemente se han presentado datos de un estudio preliminar en 11 pacientes con enfermedad de Cushing y un cortisol libre urinario superior a 1,5 veces el límite superior de referencia¹¹. Se inició el tratamiento con 2 mg 2 veces al día, pudiéndose incrementar progresivamente las dosis a 5, 10, 20 y 50 mg 2 veces al día con el objetivo de normalizar la cortisoluria y hasta completar 10 semanas.

Finalizaron el estudio 9 pacientes de los cuales 8 normalizaron la cortisoluria, habiendo precisado una dosis media entre 5 y 10 mg 2 veces al día. La tolerancia en general fue buena, siendo los efectos secundarios más frecuentes la fatiga (5 pacientes), náuseas (4 pacientes), cefalea (3 pacientes) e hipopotasemia moderada (4 casos).

Mitotano

Su acción no solo incluye el efecto adrenocorticolítico inhibiendo las enzimas P450c11 y P450scc, sino que también causa destrucción mitocondrial y necrosis de las células suprarrenales. Por eso, su utilización principal es en pacientes con carcinoma suprarrenal. En la enfermedad de Cushing la dosis inicial es de 0,5g tomados a la hora de acostarse, con incrementos semanales de 0,5g en las comidas hasta alcanzar una dosis final de 2 o 3g/d. El inicio de acción es lento (entre 3 y 5 meses). Es importante controlar la concentración circulante de mitotano para conocer si se alcanza la dosis terapéutica sin llegar a producir toxicidad. La duración del tratamiento es de 6 a 9 meses. Como no se puede predecir cuándo comienza el descenso del cortisol, se debe combinar el tratamiento con 5 mg de prednisona. El tratamiento con glucocorticoides debe mantenerse durante varias semanas a meses después de suspenderse el mitotano. Aunque el 80% de los pacientes responden al tratamiento, las recidivas a largo plazo después de la suspensión alcanzan un 60%. Por esta razón y por la posibilidad de desarrollar 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 son frecuentes, principalmente digestivos y neurológicos. Esto junto con su complicado manejo hace que su utilización tenga serias limitaciones^{3,9,10}.

Etomidato

Es un derivado imidazólico empleado como anestésico de acción corta por vía endovenosa. Se trata de un potente inhibidor de la 11- β -hidroxilasa que se ha usado en algunos casos graves para conseguir una rápida disminución de la cortisolemia^{3,10,12}.

Tratamientos combinados

El uso de ketoconazol y metopirona en combinación es una práctica habitual cuando no se consigue la normalización de la cortisolemia por separado. Por otra parte, al tener efectos aditivos o sinérgicos puede conseguirse los mismos resultados con dosis inferiores, y, por tanto, minimizar posibles efectos secundarios.

Se han publicado recientemente resultados de la combinación mitotano, metopirona y ketoconazol en pacientes con síndrome de Cushing ACTH-dependiente avanzado (4 casos de enfermedad de Cushing y 7 ectópicos)¹³. Se objetivó mejoría clínica significativa con reducción rápida del cortisol libre urinario a las 24-48 h del inicio del tratamiento, manteniéndose el efecto durante el seguimiento. En 7 pacientes se pudo suspender el ketoconazol y la metopirona a los 3,5 meses manteniendo control de cifras de cortisol libre urinario únicamente con mitotano. Se pudo intervenir a 5 pacientes consiguiendo remisión postoperatoria, recuperando 4 de ellos la función adrenal tras suspender mitotano. Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales, hipopotasemia y aumento significativo del cLDL y GGT. La toxicidad hepática obligó a suspender el ketoconazol en un paciente. Por tanto, cuando no sea posible el tratamiento etiológico inmediato en el síndrome de Cushing ACTH-dependiente por la gravedad del paciente, el tratamiento combinado con mitotano, metopirona y ketoconazol puede ser una alternativa eficaz a la suprarrenalectomía bilateral.

Fármacos con acción central sobre la producción de corticotropina

En los últimos años la investigación del tratamiento médico de la enfermedad de Cushing se ha dirigido principalmente hacia la búsqueda de fármacos con acción directa sobre la producción de ACTH.

Análogos de la somatostatina. Pasireótida

Los adenomas hipofisarios productores de ACTH expresan receptores de la somatostatina, predominantemente el subtipo 5, seguidos de los subtipos 2 y 1^{14,15}. La activación del subtipo 5 inhibe la secreción de ACTH.

Los análogos de la somatostatina actualmente comercializados, octeótrida y lanreótida, tienen alta afinidad por el subtipo sst2 y de forma marginal por el 5. Ello explica, al menos en parte, que no sean efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

La pasireótida es un nuevo análogo de la somatostatina todavía no comercializado con acción multirreceptor ya que tiene alta afinidad para los subtipos sst1, 2, 3 y 5. En

comparación con octreótida, pasireótida tiene una afinidad *in vitro* 40, 30 y 5 veces superior para los receptores sst5, 1 y 3, respectivamente, y 2 veces menor para sst2¹⁶. Debido a estas diferencias de afinidad es presumible pensar que la pasireótida tenga mayor poder inhibitorio sobre la secreción hormonal que octeótrida en las células que expresan otros subtipos del receptor de la somatostatina diferentes de sst2.

Estudios preclínicos *in vitro* con análogos de la somatostatina

En cultivos de células corticotropas de rata el tratamiento con somatostatina nativa es incapaz de disminuir la secreción de ACTH, sin embargo sí que produce una reducción de la secreción cuando el cultivo se realiza en un medio libre de glucocorticoides. Por tanto, la presencia de glucocorticoides parece reducir el efecto inhibitorio de la somatostatina sobre la secreción de ACTH a través de una regulación a la baja de los lugares de unión de la somatostatina¹⁷.

Estudios *in vitro* con adenomas hipofisarios productores de ACTH humanos y en línea celular de tumor corticotropo murino (atT-20) demuestran que la pasireótida inhibe la liberación de ACTH tanto basal como estimulada por CRH y sin que se vea afectado por un pretratamiento con dexametasona. Por el contrario, el efecto inhibitorio de la octeótida, además de ser menor, se bloqueaba casi completamente cuando se hacía un tratamiento previo con dexametasona¹⁸. Todo ello sugiere que sst2 puede ser regulado a la baja por glucocorticoides, incluyendo el hipercortisolismo endógeno, y que sst5 sea más resistente a la regulación a la baja inducida por los mismos.

Así pues, la mayor eficacia sobre la liberación de ACTH de los agonistas sst5 respecto de los agonistas preferentemente sst2 podría depender de la reducción de la expresión de sst2 inducida por glucocorticoides. También sugiere que por la inhibición de la liberación de ACTH y consecuentemente del cortisol vía sst5, la expresión de sst2 pueda ser restaurada, lo que redundaría en un mayor efecto de la pasireótida¹⁹.

Estudios en adenomas hipofisarios productores de ACTH humanos indican un efecto de la pasireótida no solo sobre la secreción sino también sobre la proliferación, aunque en algunos adenomas, al igual que ocurre en la acromegalia, estos efectos pueden estar disociados²⁰.

Estudios clínicos sobre eficacia

Los estudios clínicos realizados con octeótida y lanreótida han evidenciado su falta de eficacia. Sin embargo, algunos estudios han encontrado que en el síndrome de Nelson puede haber respuesta a la octeótida en cuanto a reducir la secreción de ACTH. Ello se podría explicar por la falta de la regulación a la baja de sst2 inducida por glucocorticoides¹⁰.

Recientemente han sido publicados los resultados de un estudio multicéntrico en fase 3 con pasireótida²¹. Se seleccionaron pacientes con enfermedad de Cushing que tuvieran concentraciones de cortisol libre urinario al menos 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad, no candidatos a cirugía, que no hubieran recibido tratamiento radioterápico en los 10 años precedentes, sin alteraciones campimétricas por compresión quiasmática, sin coleditiasis sintomática y que no tuvieran una hemoglobina glucosilada superior a 8%. Fueron aleatorizados a doble ciego

162 pacientes, de los cuales 82 fueron asignados a tratamiento con 600 µg y 80 con 900 µg 2 veces al día por vía subcutánea. Los pacientes que en el mes 3 tenían cortisol libre urinario que no excedía 2 veces el límite superior de la normalidad y que no superaban su valor basal continuaron con la misma dosis, y al resto se les incrementó la dosis de forma adicional 300 µg 2 veces al día. Se mantuvo el tratamiento de esta forma hasta el mes 6 y a partir de entonces, y hasta el mes 12, se entraba en una fase abierta, donde si el cortisol libre urinario estaba por encima del límite superior de referencia se podía incrementar la dosis hasta un máximo de 1.200 µg 2 veces al día.

Alrededor del 20% de los pacientes normalizaron las concentraciones de cortisol libre urinario (12 de los 82 asignados al grupo 600 µg y 21 de los 80 asignados al grupo 900 µg). La normalización se consiguió con más frecuencia en aquellos en que sus concentraciones basales no superaban 5 veces el límite superior de la normalidad. La media de reducción del cortisol libre urinario fue aproximadamente del 50% en el mes 2 y permaneció estable en los 2 grupos. Así mismo, en el conjunto se obtuvieron descensos de las concentraciones de cortisol sérico, saliva y de ACTH, así como en aspectos clínicos como reducción de peso, de la tensión arterial²² y mejoría en el test de calidad de vida²³.

Seguridad y tolerabilidad

En este estudio se observó una frecuencia de efectos adversos gastrointestinales (diarrea 58%, náuseas 52%, dolor abdominal 24%) y de coleditiasis (30%), similar a otros análogos de la somatostatina.

Donde sí parece haber diferencias es en la mayor frecuencia de aparición o empeoramiento de hiperglucemia, y ello pese a la reducción de la secreción de cortisol. En estudios realizados en voluntarios sanos, la pasireótida disminuyó la secreción de insulina e incretinas (GLP-1 y GIP), mientras que la sensibilidad a la insulina no parecía verse afectada²⁴. En un estudio en fase 2 en enfermedad de Cushing se comprobó hiperglucemia en 36% de los pacientes estudiados, evidenciándose una supresión de la secreción de insulina pero sin que se afectara de forma significativa la secreción de glucagón²⁵.

En el estudio en fase 3 antes mencionado se observó un incremento de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada poco después del inicio del tratamiento y permaneció más o menos estable a lo largo del resto del estudio. La hemoglobina glucosilada media basal era de 5,8% y se elevó a 7,2 y 7,4% en los grupos tratados con 600 y 900 µg, respectivamente. Entre los pacientes que no tenían diabetes mellitus previamente al inicio del estudio, un 48% presentaron al final del mismo una hemoglobina glucosilada de 6,5% o más. De 129 de pacientes que no tomaban tratamiento antidiabético antes de entrar en el estudio, 53 (41%) precisaron iniciar al menos un fármaco antidiabético a lo largo del mismo, y de los pacientes que estaban en tratamiento antidiabético antes del inicio, 21 de 33 (64%) precisaron añadir tratamiento adicional. No se reportaron casos de descompensaciones en cetoacidosis o en situación hiperosmolar.

Una extensión de este estudio a 24 meses ha sido recientemente presentada sin que se observe empeoramiento o incremento en la proporción de pacientes con hiperglucemia²⁶.

Un dato interesante de este estudio es que tanto la respuesta al tratamiento como la aparición de hiperglucemia se producen a las pocas semanas de su inicio y se mantiene estable a lo largo del tiempo. Por tanto, con base en la eficacia o en los efectos adversos, la decisión sobre si proseguir o no con el mismo o añadir otros fármacos se podría tomar tras unas pocas semanas de su inicio.

Agonistas dopaminérgicos. Cabergolina

La dopamina es una catecolamina con propiedades fisiológicas diversas, destacando entre otras como neurotransmisor y controlador de la secreción hormonal. Su receptor (DR) pertenece a la familia de receptores de membrana acoplados a la proteína G. Existen 5 subtipos D1-D5, los cuales se dividen en 2 grupos D1-like (D1, D5) y D2-like (D2, D3, D4). Los receptores D1 tienen un efecto estimulador, mientras que los D2 se asocian generalmente con acción inhibitoria²⁷.

La presencia de DR se encuentra distribuida en muchos tejidos. No existen datos concluyentes de si la secreción de ACTH está directamente regulada por receptores de dopamina en las células corticotropas humanas normales²⁸. No obstante, es conocido que el lóbulo intermedio hipofisario de rata está bajo control inhibitorio por neuronas dopaminérgicas hipotalámicas. En humanos el lóbulo intermedio es una estructura rudimentaria pero que parece mantener algunas funciones biológicas²⁹. Los adenomas corticotropos que se originan en este nivel pueden tener mayor respuesta a los fármacos dopaminérgicos²⁸.

Se ha demostrado la presencia de DR2 hasta en el 80% de los adenomas hipofisarios corticotropos humanos y su presencia tiene una buena correlación con la secreción de ACTH. En adenomas corticotropos *in vitro* con alta expresión DR2, se observó una inhibición aguda de la liberación de ACTH del 43% con bromocriptina y del 60% con cabergolina. Por el contrario, los adenomas que no expresaban DR2 no respondían a los agonistas dopaminérgicos³⁰.

Estudios clínicos sobre eficacia

Los primeros estudios con agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Cushing se realizaron con bromocriptina. En casi el 50% de los casos se observó una reducción de la secreción de ACTH, aunque solo una minoría tuvo una respuesta mantenida¹⁰.

Debido a que la cabergolina tiene mayor capacidad de unión con los receptores D2, además de un tiempo de vida media mayor era presumible que se obtuvieran mejores resultados.

Un estudio a corto plazo (3 meses) en 20 pacientes con enfermedad de Cushing que fueron tratados con una dosis de 3 mg por semana mostró un descenso significativo del cortisol libre urinario en el 60% de los pacientes, de los cuales consiguieron normalización el 40%³⁰. La extensión de este estudio³¹ demostró que, a 24 meses y a una dosis entre 1 y 7 mg por semana, la cabergolina mantuvo el control de la secreción de cortisol en el 40% de los casos, obteniéndose así mismo mejoría de la tensión arterial y la tolerancia a la glucosa en la mayoría de pacientes.

Existen otras series con un número de pacientes menor. En una de ellas con 12 pacientes tratados durante 6 meses con una dosis de 2 a 3 mg por semana se consiguió

normalización del cortisol libre urinario en 3 casos³². Otra serie con 8 pacientes con dosis de 0,75 a 3 mg por semana y una duración entre 20 y 28 semanas obtuvieron normalización del cortisol libre urinario en el 38% de los casos y descenso en otro 38%²⁷.

Seguridad y tolerabilidad

La cabergolina es un fármaco que se utiliza para otras indicaciones desde hace años por lo que hay amplia información sobre su tolerabilidad. El tema más controvertido es su efecto a largo plazo sobre las válvulas cardíacas, especialmente cuando se usa a dosis más elevadas como en la enfermedad de Parkinson. El hecho de que en la enfermedad de Cushing se precisen por lo general dosis más altas de las que se usan en el prolactinoma crea cierta incertidumbre sobre los posibles efectos adversos a largo plazo a nivel cardíaco¹⁰.

En la serie mayor antes citada no se observaron efectos secundarios graves³¹. Únicamente hubo 2 casos de hipotensión arterial asociados a astenia intensa que obligaron a suspender el tratamiento a los 12 y 18 meses. También se reportaron casos de astenia transitoria e inestabilidad que no precisaron de su retirada.

Combinaciones con análogos de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos

Dada la presencia de receptores DR y sst en los adenomas corticotropos humanos es razonable el tratamiento combinado de fármacos dopaminérgicos y análogos de la somatostatina: cabergolina y pasireótida, y quizás en un futuro el uso de fármacos quiméricos como la dopastatina (BIM-23A760).

Feelders et al.³³ realizaron un estudio durante 80 días inicialmente con pasireótida en monoterapia y añadiendo secuencialmente cabergolina y dosis bajas de ketoconazol a las 4 y 8 semanas, respectivamente, según se consiguiera normalización de la cortisoluria. Con esta aproximación se consiguió la normalización en el 90% de los pacientes. La pasireótida en monoterapia normalizó el cortisol libre urinario en 5 de 17 pacientes (29%). La adición de cabergolina supuso la normalización en otros 4 pacientes (24%) y el resto excepto uno experimentaron una reducción media del 48% de la cortisoluria. La adición del ketoconazol supuso la normalización de la cortisoluria en 6 pacientes más (35%).

En otro estudio la adición de ketoconazol a la cabergolina también incrementó la proporción de pacientes que consiguieron normalizar la cortisoluria³².

Así pues, la combinación de fármacos con efecto aditivo o potenciador parece una estrategia razonable para conseguir mayor eficacia y poder reducir dosis y efectos adversos.

Ácido retinoico

El ácido retinoico ha sido utilizado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Su efecto antiproliferativo e inhibidor de la secreción de ACTH ha sido confirmado tanto *in vitro* como en animales de experimentación. La eficacia de su uso en la enfermedad de Cushing precisa ser confirmada en ensayos clínicos³⁴.

Agonistas del receptor PPAR- γ

La identificación de receptores nucleares PPAR- γ en tumores hipofisarios productores de ACTH tanto en ratones como en humanos y la observación de que el tratamiento con rosiglitazona, un agonista PPAR- γ , tenían un efecto antiproliferativo y sobre la secreción de ACTH en estos tumores, sugirió el beneficio del uso de las glitazonas en la enfermedad de Cushing³⁵.

Se han publicado algunos estudios clínicos con un número reducido de pacientes y con resultados contradictorios. Dos de estos estudios con rosiglitazona en enfermedad de Cushing mostraron reducción de cortisol y ACTH en un porcentaje de casos. En uno de ellos el uso de rosiglitazona entre 8 y 16 mg/día en 14 pacientes consiguió después de 30 a 60 días de tratamiento reducción de cortisol y ACTH y normalización del cortisol libre urinario en 6, aunque no se obtuvo respuesta en el resto de pacientes³⁶. En otro estudio en el que se trataron 10 pacientes con una dosis entre 4 y 16 mg durante un periodo entre 1 y 8 meses se observó respuesta en 4 pacientes aunque solo en uno se consiguió normalización³⁷. Por el contrario, no se observó ninguna mejoría en cortisol y ACTH en un estudio realizado con pioglitazona en el que se trató a 5 pacientes con 45 mg/d durante 30 días³⁸.

Antagonistas del receptor glucocorticoideo

Mifepristona (RU-486)

Es el único antagonista del receptor glucocorticoideo disponible. Consigue una rápida mejoría de los signos y síntomas del hiper cortisolismo. Su principal inconveniente es que por reducción del *feedback* negativo incrementa la ACTH y el cortisol, por lo que estos parámetros no sirven para valorar su eficacia. Por otra parte, dado que no bloquea la actividad mineralcorticoide se favorece la aparición de hipopotasemia.

Existen unos pocos casos descritos de su uso en la enfermedad de Cushing tras fallo de otros tratamientos³⁹⁻⁴¹. Su principal indicación sería cuando hay falta de eficacia o intolerancia a otros tratamientos, en especial en pacientes con sintomatología psiquiátrica secundaria al hiper cortisolismo⁴².

Recientemente se han publicado resultados de un estudio multicéntrico americano con el uso de mifepristona tras el fracaso de otras modalidades de tratamiento en 50 pacientes con síndrome de Cushing (43 adenomas hipofisarios productores de ACTH) durante 24 semanas. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2/intolerancia a la glucosa (29) o hipertensión arterial (21). Se obtuvieron mejorías en la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada (reducción media de 7,4 a 6,3). En el grupo con hipertensión arterial se observó reducción de la tensión arterial diastólica en el 38% de los pacientes. En el conjunto se apreció una reducción significativa de peso y en el 87% mejoría clínica global. Los efectos adversos más frecuentes fueron: fatiga, náuseas, cefalea, hipopotasemia, artralgia, vómitos, edema y engrosamiento endometrial en mujeres⁴³.

Conclusión

La gran morbimortalidad que ocasiona el hiper cortisolismo exige del poder disponer de fármacos eficaces que controlen esta enfermedad cuando la cirugía no consigue la curación. Los fármacos con acción sobre la esteroidogénesis adrenal actualmente disponibles son muy útiles pero con frecuencia, o bien por pérdida de eficacia o por efectos secundarios, hace problemático su uso a largo plazo. Los nuevos fármacos con acción central que se están ensayando en la actualidad parece que pueden mejorar su uso en periodos prolongados aunque todavía parecen distar del fármaco ideal. El mejor conocimiento de las características biológicas y moleculares de estos tumores, así como la caracterización individualizada de los mismos, debería permitir en un futuro el desarrollo de fármacos más selectivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna J, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454-62.
2. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:358-62.
3. Leal-Cerro A, Soto A, Mangas MA, Justel AL, Webb S. Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:187-94.
4. Sonino N, Boscaro m, Paoletta A, Mantero F, Ziliotto D. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:347-52.
5. Engelhardt D, Weber MM. Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J Steroid biochem Mol Biol.* 1994;49:261-7.
6. Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodriguez, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04424.x> [Epub ahead of print].
7. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole. *Neuroendocrinology.* 2010;92:111-5.
8. Verheist 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.
9. Scheingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opin Emerging Drugs.* 2009;14:661-71.
10. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:505-16.
11. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, et al. Patients with Cushing's disease achieve normal urinary cortisol with LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor: preliminary results from a multicenter, proof-of-concept study. *Abstract International and European Congress of Endocrinology.* 2012;2, 29 OC1.

12. Greenig JE, Brain CE, Perry LA, Mushtag 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.
13. Kamenický P, Dromaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazol combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2796–804.
14. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy. *Front Horm Res.* 2004;32:235–52.
15. Hofland LJ. Somatostatin and somatostatin receptors in Cushing. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286:199–205.
16. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:707–16.
17. Schonbrunn A. Glucocorticoids down-regulate somatostatin receptors on pituitary cells in culture. *Endocrinology.* 1982;110:1147–54.
18. Hofland LJ, van Der Hoek, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, et al. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:645–54.
19. Pedroncelli AM. Medical treatment of Cushing's disease: somatostatin analogues and pasireotide. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl. 1:120–4.
20. 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;9:4482–8.
21. Colao A, Petersen S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Eng J Med.* 2012;366:914–24.
22. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Gu F, Maldonado M, Trovato A, et al. Pasireotide treatment is associated with improvements in hypertension: 12-month results from a large phase III study in Cushing' disease. Abstract International and European Congress of Endocrinology. 2012;29:P1406.
23. Webb S, Badia X, Zgliczynski W, Portocarrero-Ortiz L, Maldonado M, Trovato A, et al. Pasireotide treatment is associated with clinically meaningful improvements in health-related quality of life in Cushing's disease: results from a large randomized, double-blind phase III phase trial. Abstract International and European Congress of Endocrinology. 2012;29:P1408.
24. Henry RR, Mudaliar S, Wetli-Hermosillo K, Ligueros-Saylan M, Chenji S, Golor G. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: results from studies in healthy volunteers. Abstract ENDO. 2011:P3–274.
25. 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.
26. Bertherat J, Ludlam W, Pivonello R, Maldonado M, Trovato A, Hughes G, et al. Long-term use of pasireotide in Cushing disease: 24-month safety results from a randomized phase III study. Abstract International and European Congress of Endocrinology. 2012;29:P1405.
27. Petrossians P, Thonnard AS, Beckers A. Medical Treatment in Cushing's Syndrome: dopamine agonist and cabergoline. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl. 1:116–9.
28. De Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:91–102.
29. Lamberts SW, de Langede SA, Stefanko SZ. Adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas originate from the anterior or the intermediate lobe in Cushing's disease: differences in the regulation of hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:286–91.
30. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, De Caro ML, Arvigo M, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2452–62.
31. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonists cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:223–30.
32. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arahata CM, Moura E, et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing' disease. *Pituitary.* 2010;13:123–9.
33. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazol in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1846–8.
34. Labeur M, Paez-Pereda M, Arzt E, Stalla GK. Potential of retinoic acid derivatives for the treatment of corticotroph pituitary adenomas. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:103–9.
35. Haney 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.
36. Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S, Libe R, Vigo T, Epaminonda P, et al. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:173–8.
37. Giraldi FP, Scaroni C, Arvat E, de Martin M, Giordano R, Albiger M, et al. Effect of protracted treatment with rosiglitazone, a PPAR gamma agonist, in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:219–24.
38. 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.
39. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S, Terzolo M, Bouchard P, Chanson P, et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:1003–10.
40. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, Schatzberg A, Hoffman AR, Feldman D. Successful long-term treatment of refractory Cushing disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;86:3568–73.
41. Basina M, Liu H, Hoffman AR, Feldman D. Successful long-term treatment of Cushing's disease with mifepristone (RU486). *Endocr Pract.* 2012;22:1–19.
42. Castinetti F, Conte-Devolx B, Brue T. Medical treatment of Cushing syndrome: glucocorticoid receptor antagonists and mifepristone. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl. 1:125–30.
43. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Scheingart DE, Gross C. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2039–49.