



REVISIÓN

La enfermedad de Cushing en 2012

Gabriel Obiols Alfonso^{a,*}, Betina Biagetti Biagetti^a,
Ana Chacón Oreja^b y Javier Salvador Rodríguez^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 12 de febrero de 2013; aceptado el 15 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Cushing;
Hipercortisolemia;
Calidad de vida

KEYWORDS

Cushing's disease;
Hypercortisolism;
Quality of life

Resumen El objetivo de este trabajo es una revisión de los trabajos publicados y las principales comunicaciones a congresos sobre la enfermedad de Cushing desde octubre de 2011 a septiembre de 2012. La selección de los trabajos se ha realizado bajo el criterio de los autores y han sido agrupados en los apartados siguientes: percepción de la enfermedad y calidad de vida, clínica y fisiopatología, comorbilidades, diagnóstico y tratamiento. Se comentan los resultados y las conclusiones de cada trabajo.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cushing's disease in 2012

Abstract The aim of this study was to review the literature published and the most important papers presented to meetings on Cushing's disease from October 2011 to September 2012. The selection has been performed according to the authors' criteria. Articles have been classified into five groups: quality of life and perception of the disease, clinical features and pathophysiology, comorbidity conditions, diagnosis, and treatment. The results and conclusions of each publication are discussed.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Cushing (EC) deriva de un tumor hipofisario productor de ACTH que provoca un aumento de la secreción de cortisol. Es una enfermedad grave, potencialmente

letal debido a comorbilidades importantes, con gran afectación de la calidad de vida. Conlleva una gran dificultad diagnóstica, tanto del hipercortisolismo como de la localización del origen del exceso de ACTH. Aunque el tratamiento es quirúrgico, la cirugía hipofisaria no ofrece el éxito en todos los casos y deberemos utilizar otras opciones de tratamiento.

Una selección de los avances publicados o comunicados desde finales de 2011 hasta septiembre de 2012 constituye el objetivo de la presente revisión.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gobiols@vhebron.net (G. Obiols Alfonso).

Percepción de la enfermedad y calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud ha sido reconocida como un aspecto importante en el manejo de la EC. Desde 2008 disponemos del primer cuestionario de calidad de vida específico para el SC: el CushingQol¹. Tiemensma et al.^{2,3} han publicado 2 artículos sobre la percepción de la enfermedad. En el primero se observa que existe una correlación estrecha entre calidad de vida y percepción de la enfermedad, con índices mucho peores que los registrados en otros procesos caracterizados por la presencia de dolor crónico. En un segundo trabajo utilizan la percepción de la propia imagen corporal reflejada en dibujos para comparar las diferencias existentes antes y después del tratamiento. De ambos estudios se derivan 2 conclusiones importantes: la propia afectación de la calidad de vida, y que esta se prolonga después de lograr la remisión de la enfermedad.

La publicación más relevante relacionada con la calidad de vida consiste en el desarrollo de una nueva metodología específica para la EC, el Tuebingen-CD25^{4,5}. La versión final contiene 25 ítems agrupados en 6 subcategorías que engloban el 72% de la varianza de la calidad de vida en la EC: depresión, actividad sexual, relación con el entorno, conducta alimentaria, discapacidades corporales y capacidad mental.

Esta afectación sigue una distribución bimodal, de forma que es mayor en menores de 31 años y entre los 51 y los 60 años, mientras que es menor entre los 31 y los 50 años y en los mayores de 60.

La calidad de vida no se relaciona con las concentraciones de cortisol o ACTH, excepto el cortisol libre urinario (CLU) para las subcategorías de conducta alimentaria, agilidad mental o capacidad de concentración.

En un segundo estudio, los autores establecen unos valores de referencia con la población adulta ajustados a edad y sexo. En el 25% existe una moderada afectación de la calidad de vida y en el 41% se detecta un deterioro grave. Respecto a la población de referencia, para cada una de las subcategorías observamos que aproximadamente dos tercios de los casos tienen un afectación moderada o grave. Las mujeres tienen una mayor afectación que los hombres.

Los autores resaltan que la puntuación es mayor en mujeres que en hombres, lo cual refleja una menor calidad de vida y que afecta el entorno social, actividad sexual, capacidad física y conducta alimentaria. Las mujeres tienen todas las subcategorías afectadas y los hombres únicamente la capacidad física y la capacidad de concentración o agilidad mental. Como limitación de esta conclusión, hay que tener en cuenta que la población masculina se reduce a 11 casos con EC.

Clínica y fisiopatología

Destaca, en primer lugar, el trabajo de Mathioudakis et al.⁶, que compara la actividad hormonal con el tamaño del tumor y encuentra que no existe relación entre ellos. Incluso las manifestaciones clínicas pueden ser más discretas en los grandes tumores, por lo que puede ser difícil sospechar el hipercortisolismo. De hecho, únicamente el cortisol plasmático y la ratio cortisol/ACTH son significativamente más

bajos en macro que en microadenomas. Los tumores de mayor tamaño tienen, además, menos fragilidad cutánea y menos debilidad muscular. Solo la cefalea es más frecuente en los macroadenomas.

Pecori Giraldi et al.⁷ analizan esta variabilidad en la capacidad secretora en respuesta a pruebas de estimulación y frenación. Comparan 72 tumores secretores de ACTH incubados con CRH o dexametasona (DXM). Como controles utilizan cultivos de células hipofisarias de rata. La gran variabilidad de la respuesta obtenida indica la existencia de múltiples fenotipos entre los pacientes con EC. Los controles no presentan esta variabilidad.

Consideraron como positiva una variación superior al 20% respecto a muestras no estimuladas y observaron que la ACTH aumentó en el 70% de los casos a las 4 h y en el 54% a las 24 h. Solo en la mitad de los casos la ACTH aumentó más del 50%.

La frenación con DXM solo es superior al 75% en la mitad de los casos, en el 30% no varía e incluso el 20% tiene un aumento paradójico.

Estos resultados reflejan la variabilidad de las respuestas in vivo a CRH y DXM que presentan los pacientes con EC.

La desmopresina (DDAVP) es capaz de estimular células corticotropas tumorales y, por tanto, distingue la EC del estado de pseudo-Cushing. Wang et al.⁸ estudian las respuestas a DDAVP y CRH antes de cirugía y una inmunohistoquímica (IHQ) para analizar la expresión del receptor del CRH (CRHR) y de los 3 subtipos de receptor de vasopresina (V1R, V2R y V3R).

Estos autores encuentran que V1R, V3R y CRHR se encuentran ampliamente expresados en todos los casos. Por contra, la expresión de V2R es muy variable y menor en macroadenomas. Las respuestas in vivo de ACTH a DDAVP se correlacionan con el tamaño tumoral y la expresión de V2R, pero no V1R o V3R. La respuesta de ACTH a CRH no se correlaciona con la expresión de CRHR. Los autores sugieren que los cambios en la respuesta a DDAVP en la EC se deben a la expresión de V2R por parte de estos tumores.

En cuanto a marcadores del pronóstico y agresividad de la EC, Evang et al.⁹ estudian las concentraciones de cadherina E y la expresión de su gen. La disminución de la expresión de esta proteína de membrana de las células epiteliales ha sido descrita en varios tipos de cáncer y se relaciona con su capacidad invasiva y el desarrollo de metástasis¹⁰. En somatotropinomas, esta baja expresión se ha relacionado con resistencia a los análogos de somatostatina¹¹. Para la IHQ se han utilizado 2 anticuerpos que reconocen epitopos intra y extracelulares. El dominio intracelular de la cadherina E muestra una tinción de membrana y también del núcleo. Con este anticuerpo podemos estudiar la fracción de cadherina E unida a la membrana y la que se ha internalizado hacia el núcleo. Con la tinción del dominio extracelular solo se analiza la fracción expresada en la membrana.

Dividen los casos en microadenomas, macroadenomas y síndrome de Nelson, como reflejo de la agresividad de los diferentes tumores. Se observa una diferencia significativa en la expresión nuclear, que se va haciendo más intensa conforme aumenta la agresividad.

La expresión de los genes de cadherina E y de proopiome-lanocortina (POMC) se ha relacionado con la distribución de

la tinción con el anticuerpo intracelular. La expresión más intensa de cadherina E corresponde a los adenomas con predominio de expresión en la membrana de la proteína. No hay diferencias con la expresión de POMC.

Los autores concluyen que la agresividad de la EC se caracteriza por un cambio gradual en la expresión de cadherina E, que se hace menos membranosa y más nuclear.

Comorbilidades

En la EC existen alteraciones de la coagulación que favorecen un estado de hipercoagulabilidad. El grupo de Vera Popovic¹² encuentra un aumento de fenómenos tromboticos y ateromatosos con una mortalidad 5 veces mayor que la población general debido a disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y estasis vascular.

En otro trabajo, Van der Pas et al.¹³ concluyen que esta tendencia a la trombosis resulta de un estado protrombotico, caracterizado por una disminución del tiempo de tromboplastina parcial y un aumento del fibrinógeno, factor VIII y proteína S y, en segundo lugar, de una disminución de la fibrinólisis, que se caracteriza por un aumento del tiempo de la lisis del coágulo, provocada por un aumento del inhibidor de la activación del plasminógeno, del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina y de la alfa-2-antiplasmina. Los 17 pacientes estudiados entran en un protocolo de tratamiento médico tipo secuencial hasta lograr una normalización del CLU con pasireótida, cabergolina y ketoconazol. Al final consiguen normalizar el CLU en 15 casos. Sin embargo, esta normalización del CLU solo se acompaña de modestos descensos de la antitrombina y del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. Los autores concluyen que existe un estado de hipercoagulabilidad en la EC y que este no se corrige tras 80 días de normalización del CLU.

Stuijver et al.¹⁴ analizan la probabilidad de trombosis venosa profunda, tromboembolismo venoso y tromboembolismo pulmonar y encuentran una incidencia aumentada respecto a la población general y que no disminuye tras la cirugía transfenoidal.

Estas alteraciones también persisten después de resolver el hipercortisolismo. La necesidad de anticoagulación a largo plazo en la EC fue sugerida hace una década por Boscaro et al.¹⁵. En el trabajo de Stuijver se concluye que la profilaxis del tromboembolismo tras la cirugía de la EC debe prolongarse de la misma forma que en otros procesos con alto riesgo de trombosis venosa profunda.

En relación con el sistema cardiovascular, Toja et al.¹⁶ estudian las alteraciones estructurales y funcionales del miocardio en 44 pacientes con EC seguidos durante 46 meses después de la remisión tras cirugía. Respecto a un grupo control, observan hipertrofia del ventrículo izquierdo, de la pared posterior y disminución de la fracción de eyección, que no se corrigen al normalizar la secreción de cortisol.

Con respecto a la hipertensión arterial y la mortalidad, hay un estudio de 80 pacientes intervenidos y seguidos durante 4,6 años, divididos en 3 grupos según curen, persistan o recidiven¹⁷. La mortalidad es más alta en la EC, sobre todo en el grupo de pacientes que persisten o recidivan, pero incluso los curados tienen una mortalidad más alta de lo esperado. Todo ello a pesar de mejoras significativas en el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial.

En la línea de la afectación miocárdica, un trabajo del grupo de Pereira¹⁸ encuentra que estos pacientes presentan fibrosis del miocardio, contrariamente a los controles y a la miocardiopatía hipertensiva. Se resuelve al normalizar la secreción de cortisol. Esta fibrosis se correlaciona con la disfunción sistólica y diastólica y, según los autores, sería un efecto directo del hipercortisolismo, independiente de la presión arterial y de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Por último, Geer et al.¹⁹ relacionan la composición corporal y el riesgo cardiovascular antes y después del tratamiento quirúrgico. Observan un aumento de la grasa visceral, del IMC y de la ratio grasa visceral/grasa total, que luego disminuyen tras el tratamiento. Mejoran el colesterol total, el colesterol LDL, la resistencia insulínica y la leptina, no así los triglicéridos y el colesterol HDL y las ratios colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL, por lo que concluyen que el riesgo vascular continúa aumentado, en la línea de los resultados de los trabajos anteriores.

Diagnóstico

Destacan 3 artículos relacionados con la determinación de prolactina (PRL) en la localización de la causa del SC dependiente de la ACTH, concretamente en el cateterismo de los senos petrosos inferiores (CSPI).

Como es sabido, el CSPI se efectúa con estimulación con CRH. Un gradiente entre la ACTH central (seno petroso inferior [SPI]) y la periférica basal superior a 2 o estimulado superior a 3 localiza la fuente del exceso de ACTH. Los primeros estudios ofrecían una sensibilidad del 100%, pero posteriormente se vio que hasta un 10% de falsos negativos²⁰. La causa de ello estaba relacionada con problemas técnicos asociados a senos petrosos hipoplásicos, inexperiencia u otros, pero también a la existencia de un drenaje venoso anómalo. La determinación conjunta de PRL ofrecía la posibilidad de aumentar la sensibilidad del método, punto muy importante ya que el CSPI no está exento de posibles complicaciones. Una ratio superior a 1,8 entre la PRL del SPI y la periferia sugería un emplazamiento correcto del catéter.

Cuando se sospecha un falso negativo debido a las causas expuestas, la fórmula de corrección de Findling et al.²⁰ permite corregir el gradiente de forma que cuando es superior a 0,8 sugiere EC, y si es inferior a 0,6 indica ACTH ectópica.

Mediante esta metodología, el primer trabajo de Grant et al.²¹, en 83 casos de SC, 72 de ellos con EC, fueron correctamente diagnosticados, lo que aumenta la sensibilidad al 100%, mientras que se detectó un falso positivo, con lo que la especificidad se sitúa en el 91%, sensiblemente superior a los resultados que no tenían en cuenta la PRL.

En otra serie de 28 EC, de Mulligan et al.²², un total de 6 casos fueron correctamente lateralizados utilizando la corrección por PRL, ya que el gradiente de ACTH dio un resultado incorrecto de localización del adenoma.

En un tercer trabajo de Sharma et al.²³, 2 de los 8 casos con ACTH ectópica dieron resultados discordantes entre ambos senos petrosos utilizando el gradiente corregido, al igual que ocurrió con 2 casos con EC cuyos valores fueron positivos para ambos lados y en otros 2 casos con origen oculto. Por ello, los autores afirman que la determinación de PRL debe reservarse a los casos con gradiente corregido negativo y que los valores establecidos hasta ahora

deberían modificarse aumentando el punto de corte a 1,3 para considerarlos positivos aun a costa de tener algunos casos con un gradiente indeterminado. Al final del artículo proponen un diagrama de flujo para el manejo del SC dependiente de la ACTH en el que se tendrían en cuenta, en primer lugar, la concordancia de las pruebas clásicas, posteriormente el venograma de los senos petrosos y, por último, el gradiente corregido con los nuevos valores.

Por último, Tirabassi et al.²⁴ analizan el test de DDAVP y el de CRH en 30 EC, 18 estados de pseudo-Cushing y 12 controles. Encuentran una concordancia entre ellos, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% para ambos. Cuando los 2 son negativos, puede excluirse la EC. Su utilidad es superior a cualquier otra combinación.

Tratamiento

No se han publicado series importantes de resultados quirúrgicos, sino que hay varios trabajos acerca de la dinámica de cambios en el eje adrenal después de cirugía, a fin de valorar criterios de curación.

El primero describe cómo disminuye rápidamente la respuesta suprarrenal a ACTH después de la resección completa del adenoma corticotropo²⁵. Para ello efectúan una estimulación con 1 µg de ACTH a 45 EC 6 días después de cirugía. El seguimiento medio era de 56 meses. En 24 de 28 casos en remisión, el cortisol tras ACTH no superó los 28 µg/dl. Dos pacientes que recidivaron más tardíamente tampoco alcanzaron esta concentración. Por el contrario, 14/15 fallos de cirugía superaron los 28 µg/dl, lo cual da un resultado de sensibilidad del 93% y de especificidad del 87%. Los autores atribuyen este comportamiento a *down-regulation* del receptor adrenal de ACTH después de la exéresis del adenoma.

En otro estudio²⁶ se caracteriza la cronología de las alteraciones hormonales en 21 pacientes con EC recurrente, definida por una alteración del cortisol nocturno (suero o saliva) y el CLU. En caso de encontrar solo una de estas alteraciones, catalogan la recurrencia como leve. En el momento en que se positiviza cada una de las pruebas, detectan que, en la mayoría de los casos, los tests de DDAVP y CRH muestran una alteración más temprana que el cortisol nocturno y el CLU.

También se ha descrito cómo se recupera el eje adrenal en niños, después de la exéresis del adenoma. En 57 menores de 18 años con EC²⁷ se realizan estimulaciones con ACTH cada 6 meses hasta 3 años. Definen la integridad del eje cuando el cortisol supera los 18 µg/dl. En 29 casos se constata una recuperación a 12 meses, y otros 14 casos a los 18 meses. Se analizan los picos de cortisol para cada paciente, el momento en que se constató la recuperación del eje adrenal y las curvas de Kaplan-Meier en las que se detalla el momento de esta recuperación, para la totalidad de los casos y también diferenciados por género y estadio de Tanner. El resultado permite concluir que un pico de cortisol de 11 µg/dl a 6 meses predice la recuperación del eje con una sensibilidad del 70-80% y una especificidad del 64-73%. Los autores proponen un algoritmo de actuación para la dosis de hidrocortisona y su reducción. Partiendo de una dosis de hidrocortisona de 8-12 mg/m²/día, repartida de la manera habitual en 2 tomas, a partir del cuarto mes se

inicia una reducción de 2,5 mg cada 4-6 semanas, hasta quedar con 5 mg al día. Al sexto mes se practica la primera estimulación con ACTH. Si el pico de cortisol alcanza los 18 µg/dl, se suspende la hidrocortisona. En caso contrario se repite la prueba 6 meses después.

Un tercer trabajo estudia la evolución de las concentraciones de ACTH después de la cirugía por vía transesfenoidal (TSF) en la EC²⁸. El objetivo es la valoración de la ACTH como indicador precoz de remisión tras la resección del adenoma. Para ello determinan, sin tratamiento con corticoides, la ACTH y el cortisol cada 6 h. El criterio de remisión se define como cortisol < 2 µg/dl o < 5 con clínica de insuficiencia suprarrenal. Estudian 12 casos, de los que 9 logran la remisión. El descenso de la ACTH es más rápido en los casos en remisión y todos ellos tienen ACTH < 20 pg/ml 17 h después de cirugía. Existen 2 trabajos previos con el mismo esquema pero que utilizan el cortisol como parámetro de predicción^{29,30}. En el estudio actual, el descenso de la ACTH precede al del cortisol en 3-36 h. Concluyen que la ACTH postoperatoria discrimina los casos de persistencia y remisión después de la cirugía TSF en la EC.

En relación con el tratamiento médico, un trabajo muy interesante de Flester et al.³¹ estudia los efectos de la mifepristona sobre la diabetes mellitus o la intolerancia a los hidratos de carbono y sobre la hipertensión arterial en el hipercortisolismo endógeno. Esta sustancia es un antagonista del receptor de progesterona y, a dosis elevadas, del receptor de glucocorticoides. No tiene efecto mineralcorticoide. Encuentran que en el 60% de los casos el área bajo la curva de los valores de glucosa durante el test de tolerancia oral a la glucosa 0-120 min (AUC^{gluc-120}) disminuyó al menos un 25%, y esta disminución permanece a lo largo de las 24 semanas que duró el estudio.

En el 38% la presión arterial diastólica descendió al menos 5 mmHg. Combinando los datos, el 87% de los casos experimentan algún tipo de mejora significativa, que se traduce en descensos de la HbA1c y la resistencia insulínica reflejada por la disminución de la insulinemia y el índice *homeostatic model assessment* (HOMA).

Un estudio experimental de Fukuoka et al. utiliza cultivos de corticotropinomas procedentes de perros y humanos para estudiar la utilidad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que estos tumores expresan, como diana terapéutica en la EC³². El aumento de expresión del EGFR en estos tumores produce un aumento de la expresión de POMC. Si se transfecta el EGFR a células corticotropas de ratón, aumenta la expresión de POMC y la producción de ACTH. El EGFR utiliza la vía de las MAPK, de manera que al bloquear su expresión con gefinitib, un inhibidor de tirosina quinasa, se produce una disminución de la expresión de POMC y ACTH que se acompaña de una disminución de la corticosterona y del tamaño de los tumores explantados, y asimismo disminuyen la hipercortisolemia, los niveles elevados de glucosa y el tejido adiposo visceral. Los autores concluyen que el EGFR puede ser una diana terapéutica en la EC.

Por último, en los congresos de la *European Society of Endocrinology*³³ y la *Endocrine Society*³⁴ se presentaron sendas comunicaciones orales sobre el efecto de LC1699, un inhibidor de la 11-beta hidroxilasa, en 11 casos con EC. El tratamiento duró 10 semanas con dosis crecientes desde 4 a 100 mg, hasta normalizar el CLU. La variable del objetivo

primario era el CLU al final del estudio y los precursores del cortisol. Doce pacientes completaron el estudio. El CLU se normalizó en 11 casos, y en el restante disminuyó más del 50%. A las 12 semanas se registró el aumento del CLU. Aumentaron la ACTH, 11DOCS, testosterona, DOCA, y disminuyeron la renina y la aldosterona. El fármaco fue bien tolerado y se detectaron moderados signos de insuficiencia suprarrenal, como fatiga, náuseas y dolor abdominal, además de hipopotasemia. Apuntan el LCI699 como buena alternativa de tratamiento de la EC.

La presencia dominante de receptores 5 de somatostatina (SSTR5) respecto a receptores 2 (SSTR2) en adenomas hipofisarios productores de ACTH y el desarrollo de pasireótida, un análogo de somatostatina (SS) que actúa sobre 4 receptores de SS, pero con afinidad predominante por SSTR5, ha proporcionado una nueva y prometedora ventana terapéutica en el tratamiento de la EC³⁵. Hasta el año 2012 los resultados iniciales han confirmado su actividad tanto en monoterapia como en combinación con cabergolina y ketoconazol, con lo que se considera posible conseguir el control bioquímico en la EC en un 90% de casos^{36,37}.

En 2012 ha visto la luz un estudio multicéntrico en fase III aleatorizado doble ciego llevado a cabo sobre pacientes con EC de novo, persistente o recidivante, tratados durante un año con 1.200 o 1.800 µg diarios de pasireótida administrados por vía subcutánea³⁸. Se observa una reducción significativa del CLU con ambas dosis. A los 6 meses de tratamiento la normalización de CLU alcanza el 16 y el 29% de los pacientes tratados con 1.200 y 1.800 µg diarios de pasireótida, respectivamente, que se mantiene al finalizar el año de tratamiento. Globalmente, la reducción media del valor de CLU a los 12 meses respecto a la cifra inicial es del 67,6 y del 62,4% con las dosis de 1.200 y 1.800 µg al día, respectivamente. Por otra parte, y no menos importante, la eficacia de pasireótida es superior en pacientes con elevaciones iniciales moderadas de CLU, en contraste con los que basalmente presentan cifras de CLU superiores en 5 veces al valor normal. Adicionalmente, la respuesta bioquímica obtenida en los 2-3 primeros meses ofrece un valor predictivo muy elevado del efecto a largo plazo³⁸. Estos datos permiten seleccionar los pacientes que obtendrán mayor rendimiento con la administración crónica de pasireótida. Como es de esperar, los valores basales medios de ACTH experimentan un descenso progresivo a lo largo del periodo terapéutico, disminuyendo el 16,9% a los 12 meses respecto a la cifra inicial.

Los datos aportados sugieren que con 900 µg 2 veces al día se produce una reducción del tamaño del corticotropinoma del 9 y del 43% a los 6 y 12 meses, respectivamente. Este aspecto es de gran importancia porque sugiere que podemos disponer de un abordaje farmacológico capaz de ejercer un efecto sobre el volumen tumoral. Aunque los mecanismos últimos que median esta acción no se encuentran aún bien establecidos, el fenómeno resulta probablemente de los efectos antiproliferativos mediados por la activación de distintos SSTR³⁹, lo que aporta una perspectiva diferencial respecto a otros tratamientos dirigidos al control de la hipercortisolemia.

Los efectos sobre la comorbilidad asociada reflejan una reducción del peso corporal, de la presión arterial sistólica y diastólica, de los triglicéridos y las LDL, así como una mejoría en la calidad de vida, todo ello de forma paralela

a la caída del CLU, confirmando el efecto beneficioso de la disminución de la producción cortisólica sobre los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Los efectos secundarios son los propios de un análogo de somatostatina como son náuseas, diarrea y patología del sistema biliar³⁸. Sin embargo, la capacidad de la activación de SSTR5 para inhibir la secreción de insulina sin afectar significativamente la de glucagón⁴⁰ hace que el efecto hiperglucemiante de pasireótida sea superior al de octreótida, lo que explica el desarrollo de hiperglucemia hasta en el 40% de casos tratados. Este efecto es dependiente de la dosis y más marcado en los pacientes que ya requieren de tratamiento antidiabético al inicio y presentan un valor de HbA1c > 7%.

Los estudios realizados en individuos normales para profundizar en los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la hiperglucemia apuntan hacia una deficiencia del sistema incretínico, por lo que los inhibidores de DPP-IV o los análogos de GLP-1 son los más útiles para atenuar este efecto⁴¹. No obstante, deben seguirse las directrices de las guías clínicas aceptadas internacionalmente, incluyendo la combinación de fármacos orales o incluso la insulino terapia, asociada o no a medicamentos de efecto incretínico⁴².

Los datos comunicados más recientemente indican que la actividad de pasireótida a 2 años de tratamiento consigue incluso aumentar el porcentaje global de reducción de CLU respecto al de 12 meses (62,7% vs 54,7%), así como el de pacientes con CLU normal (34,5% vs. 25%), sin que se observen nuevos casos de hiperglucemia respecto a los identificados al año de tratamiento⁴³.

El desarrollo de una formulación de pasireótida de liberación prolongada, que permite una frecuencia de administración mensual por vía intramuscular, ha mostrado un perfil de tolerancia aceptable en individuos normales⁴⁴, lo que trasladado al tratamiento de pacientes con EC puede ofrecer mayor eficacia, tolerancia y comodidad en el cumplimiento terapéutico.

La posibilidad de actuar significativamente sobre SSTR5 amplía el espectro de tratamiento de la EC. Tanto en monoterapia o —probablemente con más frecuencia— en combinación con fármacos que actúan a través de otros mecanismos⁴⁵⁻⁴⁷ la pasireótida abre nuevas alternativas terapéuticas, favoreciendo así la consolidación e individualización de las opciones de tratamiento de esta devastadora enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:623-30.
2. Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JWA, Romijn JA, Biermasz NR. Negative illness perceptions are associated with impaired quality of life in patients after long-term remission of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165: 527-35.
3. Tiemensma J, Daskalakis NP, van der Veen EM, Ramondt S, Richardson SK, Broadbent E, et al. Drawings reflect a new

- dimension of the psychological impact of long-term remission of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3123–31.
4. Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part I: Construction and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:851–60.
 5. Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part II: Normative data from 1784 healthy people. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:861–7.
 6. Mathioudakis N, Pendleton C, Quinones-Hinojosa A, Wand GS, Salvatori R. ACTH-secreting pituitary adenomas: Size does not correlate with hormonal activity. *Pituitary.* 2012;15:526–32.
 7. Pecori Giraldi F, Pagliardini L, Cassarino MF, Losa M, Lasio G, Cavagnini F. Responses to corticotrophin-releasing hormone and dexamethasone in a large series of human adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenomas in vitro reveal manifold corticotroph tumoural phenotypes. *J Neuroendocrinol.* 2011;23:1214–21.
 8. Wang F-F, Tang K-T, Yen Y-S, Ho DM-T, Yang A-H, Hwang C-I, et al. Plasma corticotrophin response to desmopressin in patients with Cushing's disease correlates with the expression of vasopressin receptor 2, but not with that of vasopressin receptor 1 or 3, in their pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:253–63.
 9. Evang JA, Berg JP, Casar-Borota O, Lekva T, Kringen MK, Ramm-Petersen J, et al. Reduced levels of E-cadherin correlate with progression of corticotroph pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:811–8.
 10. Gavert N, Ben-Ze'ev A. Epithelial-mesenchymal transition and the invasive potential of tumors. *Trends Mol Med.* 2008;14:199–209.
 11. Fougner SL, Lekva T, Borota OC, Hald JK, Bollerstev J, Berg JP. The expression of E-cadherin in somatotroph pituitary adenomas is related to tumor size, invasiveness, and somatostatin analog response. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2334–42.
 12. Miljic P, Miljic D, Cain JW, Korbonits M, Popovic V. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. *Hormones (Athens).* 2012;11:21–30.
 13. Van der Pas R, de Bruin C, Leebeek FWG, de Maat MPM, Rijken DC, Pereira AM, et al. The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1303–10.
 14. Stuijver DJF, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: A multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3525–32.
 15. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3662–6.
 16. Toja PM, Branzi G, Ciambellotti F, Radaelli P, De Martin M, Lonati LM, et al. Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:332–8.
 17. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1194–201.
 18. Yiu KH, Marsan NA, Delgado V, Biermasz NR, Holman ER, Smit JWA, et al. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:27–34.
 19. Geer EB, Shen W, Strohmayr E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: A prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1702–11.
 20. Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: Prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6005–9.
 21. Grant P, Dworakowska D, Carroll P. Maximizing the accuracy of inferior petrosal sinus sampling: Validation of the use of prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:555–9.
 22. Mulligan GB, Faiman C, Gupta M, Kennedy L, Hatipoglu B, Hui F, et al. Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the localization of pituitary adenomas in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:268–74.
 23. Sharma ST, Raff H, Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3687–94.
 24. Tirabassi G, Papa R, Faloia E, Boscaro M, Arnaldi G. Corticotrophin-releasing hormone and desmopressin tests in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state: A comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:666–72.
 25. Alwani RA, de Herder WW, de Jong FH, Lamberts SWJ, van der Lely AJ, Feelders RA. Rapid decrease in adrenal responsiveness to ACTH stimulation after successful pituitary surgery in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:602–7.
 26. Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, et al. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:729–37.
 27. Lodish M, Dunn SV, Sinaii N, Keil MF, Stratakis CA. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1483–91.
 28. Srinivasan L, Laws ER, Dodd RL, Monita MM, Tannenbaum CE, Kirkeby KM, et al. The dynamics of post-operative plasma ACTH values following transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Pituitary.* 2011;14:312–7.
 29. Simmons NE, Alden TD, Thorner MO, Laws Jr ER. Serum cortisol response to transsphenoidal surgery for Cushing disease. *J Neurosurg.* 2001;95:1–8.
 30. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:358–62.
 31. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Schteingart 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.
 32. Fukuoka H, Cooper O, Ben-Shlomo A, Mamelak A, Ren S-G, Bruyette D, et al. EGFR as a therapeutic target for human, canine, and mouse ACTH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Invest.* 2011;121:4712–21.
 33. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, 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. 14th Congress of the European Society of Endocrinology. Florence, Italia. Mayo 2012.
 34. Pivonello R, Fleseriu M, Guignat L, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, et al. Patients with Cushing Disease achieve normal urinary cortisol with LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor: Preliminary results from a multicenter, proof-of-concept

- study. 94th Annual Meeting of the Endocrine Society. Houston, EE UU. Junio 2012.
35. Hofland LJ, van der Hoek J, 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Shimon I, Rot L, Inbar E. Pituitary-directed medical therapy with pasireotide for a corticotroph macroadenoma: pituitary volume reduction and literature review. *Pituitary.* 2012;15:608–13.
 40. Shenouda M, Maldonado M, Wang Y, Bouillaud E, Hudson M, Nesheiwat D, et al. An open-label dose-escalation study of once-daily and twice-daily pasireotide in healthy volunteers: Safety, tolerability and effects on glucose, insulin and glucagon levels. *Am J Ther.* 2012. Epub ahead of print.
 41. Henry RR, Mudaliar S, Hermsillo Resendiz K, Ligueros-Saylan M, Chenji S, Golor G. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: Results from studies with healthy volunteers. 13th European Congress of Endocrinology. Rotterdam 2011. *Endocr Abstr.* 2011;26:260.
 42. Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Chanson P, Cortet-Rudelli C, et al. Management of hyperglycemia in Cushing's disease: Expert's proposal on the use of pasireotide. *Diabet Metab.* 2013;39:34–41.
 43. Pivonello R, van Gaal L, Salgado LR, Schopohl J, Maldonado M, Trovato A, et al. Long-term use of pasireotide results in sustained reductions in UFC and continued improvements in signs and symptoms in patients with Cushing's disease. 15th Congress of the European Neuroendocrine Association. Viena. 2012. Abstract 0C05.
 44. Dietrich H, Hu K, Ruffin M, Song D, Bouillaud E, Wang Y, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose of pasireotide long-acting release in healthy volunteers: A single-center phase I study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:821–8.
 45. 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.
 46. Barahona MJ, del Pozo Picó C. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:599–605.
 47. Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: What is the future? *Pituitary.* 2012;15:330–41.