

EDITORIAL

Novedades en el manejo del síndrome de Cushing

Recent developments in the management of Cushing's syndrome

Pablo Abellán Galiana ^{a,b}^a Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitari de Castelló, Castellón, España^b Departamento de Medicina, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, Castellón, España

Recibido el 16 de enero de 2021; aceptado el 24 de enero de 2021

La sospecha clínica del síndrome de Cushing (SC), es un reto complejo. Para mejorar su diagnóstico, recientemente se ha descrito el análisis de imágenes faciales mediante técnicas de computación. Uno de los métodos, aplica un análisis semiautomático, respecto a unos nodos o puntos de referencia predefinidos como relevantes en el SC¹. En una primera publicación, comparando 20 mujeres con SC con 40 casos control, solo pareadas por edad, el software muestra una precisión de clasificación total del 91,7%. Sin embargo, este método no funciona tan bien en un entorno menos restringido, y tiene varias limitaciones: precisa fotografías de frente y perfil, con requerimientos estrictos de orientación de la cabeza, y se requieren tamaños muestrales grandes para entrenar adecuadamente este software². Otro grupo, ha empleado un enfoque de aprendizaje profundo para la identificación automática de anomalías faciales. Esta metodología, que ha demostrado su utilidad en la retinopatía diabética, puede ser entrenada con una pequeña cantidad de datos para ofrecer un buen resultado y sirve solo una fotografía frontal, sin requerimientos estrictos de orientación de la cabeza. Aplicada al diagnóstico clínico del SC y de la acromegalia, presenta una buena precisión y un nivel aceptable de sensibilidad, con una alta especificidad, cuando se compara con el diagnóstico realizado por personal médico, concordando también las regiones de interés señaladas por el algoritmo con las indicadas por los expertos³.

En un análisis prospectivo, se ha comprobado que la determinación de cortisol y cortisona en muestra salivar noc-

turna, mediante acoplamiento de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem, no mejora la sensibilidad de la determinación del cortisol salivar nocturno (CSN) por inmunoenanálisis. En este trabajo, se muestra la importancia de determinar más de una muestra de CSN, dado que la mayoría de los pacientes con 1 o más valores elevados no tiene SC, y presentar solo un valor elevado conlleva una pobre especificidad y un valor predictivo positivo bajo. Puede ser muy útil para excluir SC ACTH dependiente, dado que 2 o más determinaciones normales de CSN permiten excluirlo más del 95% de las veces, y podría ser de especial utilidad su determinación anual para detectar recurrencias de la enfermedad de Cushing (EC) tras la cirugía. Sin embargo, para el SC suprarrenal ninguno de los métodos de determinación de esteroides en saliva proporciona una sensibilidad ni valor predictivo positivo adecuados⁴.

La determinación del cortisol en cabello permite medir de forma retrospectiva la secreción de cortisol, de semanas a meses, en función de la longitud del corte analizado, con potencial utilidad para el diagnóstico del SC cíclico. Se han publicado diversos puntos de corte con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SC^{5,6}. Además, la determinación del cortisol en cabello también puede mostrar la historia natural de la aparición de insuficiencia suprarrenal⁵.

En el diagnóstico etiológico del SC, Ceccato *et al.* defienden que el test con CRH es la piedra angular del diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente: un valor de cortisol basal > 743 nmol/L aporta la mayor precisión diagnóstica para el síndrome de secreción ectópica de ACTH (SSEA), y la presencia de un marcado incremento porcentual (Δ %) de cortisol y ACTH orienta hacia el diagnóstico de la EC (Δ %^{ACTH} 37% en SSEA vs 229% en EC). En pacientes con

Correos electrónicos: abellan_pab@gva.es,
pablo.abellan@uchceu.es

SC que presentan masas suprarrenales y valores de ACTH basal indeterminados, la prueba de CRH es fundamental para discriminar su etiología. En lo que respecta al diagnóstico diferencial del pseudo-SC, los valores basales y estimulados de ACTH y cortisol son más bajos en pseudo-SC, con incremento porcentual de cortisol y ACTH similares, sugiriendo el diagnóstico de EC valores basales de cortisol y ACTH > 444 nmol/L y 23 pg/mL, y estimulados > 685,5 nmol/L y 70 pg/mL⁷. Respecto a este último punto, una revisión sobre pseudo-CS indica que las pruebas de estímulo con dexametasona-CRH o la prueba de desmopresina, siguen sin presentar puntos de corte óptimos para los diferentes escenarios clínicos y que ninguna se ha convertido en el estándar de oro para diferenciar SC de pseudo-SC⁸.

La propuesta de abordaje compuesto que incluye pruebas de estímulo con CRH y la realización de resonancia magnética (RM) hipofisaria, seguida de tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero, con cortes finos en aquellos casos que el diagnóstico de EC no esté claro, se plantea como una alternativa de diagnóstico no invasivo del SC ACTH dependiente. Presenta un 100% de valor predictivo positivo para EC en caso de respuesta positiva a test de estímulo, tanto en los casos con presencia de adenoma en RM, como en aquellos sin imagen en RM y sin hallazgos de tumor en la TC. La ausencia de respuesta a las pruebas, sin imagen de adenoma en la RM y con presencia de tumor ectópico en la TC arroja un valor predictivo negativo del 100% para EC. Esta estrategia no invasiva, permitiría evitar la realización de un cateterismo de senos petrosos en un 47% de los casos, en los que se habría recomendado según los algoritmos clásicos del diagnóstico de SC, y plantea un nuevo enfoque en el proceso diagnóstico del SC ACTH dependiente⁹. La estimulación con CRH, podría ser de utilidad también en la detección por la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸Ffluorodesoxiglucosa (18F-FDG-PET), de corticotropinomas no visualizados con RM, dado que tras el estímulo con CRH ovina parece incrementarse la captación del radioisótopo y facilitar su visualización en imágenes tardías¹⁰.

En lo que respecta al tratamiento farmacológico, se han presentado los resultados de varios ensayos clínicos en el último año. Osilodrostat, un potente inhibidor oral de la enzima citocromo P450 11B1 aprobado para el tratamiento del SC en la Unión Europea, ha demostrado en el ensayo LINC-3, una rápida reducción del cortisol libre urinario (CLU). Tras 34 semanas de tratamiento, una mayor proporción de pacientes mantienen una respuesta completa, definida como normalización del CLU, en comparación con placebo (31 [86%] vs 10 [29%]; *odds ratio* 13,7 [IC95% 3,7–53,4]; *p*<0,0001), acompañándose de una mejora de la clínica del hipercortisolismo. Los efectos secundarios más habituales descritos son: náuseas (42%), cefalea (34%), fatiga (28%) e insuficiencia suprarrenal (28%). Los efectos secundarios por el acúmulo de precursores suprarrenales se describen en un 42% de los pacientes¹¹.

En el *European Congress of Endocrinology* se presentaron los resultados del primer ensayo prospectivo realizado con metirapona, para demostrar su eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con SC. En 23 de los 48 pacientes con SC tratados con metirapona se normaliza el CLU, con una reducción media del CLU de un 73,5% y de un 55% en el CSN, normalizando o mejorando los síntomas y mejorando la calidad de vida tras 12 semanas de tratamiento. El efecto es

notable tras 1 semana de tratamiento, reduciéndose el CLU un 49% y un 36% el CSN. Los efectos secundarios más frecuentes son la aparición de náuseas (23%), disminución del apetito (18%), fatiga (14%), insuficiencia suprarrenal (12%) y cefalea (10%), apareciendo edema periférico, hipokalemia o hipertensión en un 6% de los casos¹².

Es conocido que la infusión endovenosa continua de etomidato, un derivado imidazólico similar al ketoconazol, consigue un rápido control en pacientes con hipercortisolismo grave o en situaciones con riesgo vital. Su administración en unidades de críticos, bajo un protocolo estandarizado, es capaz de normalizar las cifras de cortisol en un tiempo medio de 38 horas. Presenta un buen perfil de seguridad, apareciendo náuseas en 2 de los 9 tratamientos, atribuidas al rápido descenso del cortisol¹³. Como novedad, su administración a dosis bajas ha demostrado un control del hipercortisolismo sin riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal, en contraposición a las dosis altas empleadas habitualmente, lo que permitiría su uso en las unidades de hospitalización convencionales¹⁴.

Respecto a pasireotida, cabe destacar dos nuevas aportaciones. En primer lugar, en un ensayo clínico realizado con su formulación de acción corta, ha demostrado reducir significativamente el volumen tumoral en pacientes con EC, siendo esta reducción dosis y tiempo dependiente: a los 12 meses se obtiene una reducción de volumen tumoral en el 89% de los pacientes tratados con la dosis de 900 mcg administrada subcutánea dos veces al día¹⁵. Por otro lado, en otro ensayo fase 3, la formulación de pasireotida de acción prolongada demuestra una mejoría de la clínica y de la calidad de vida relacionada con la salud a los 12 meses de tratamiento, apareciendo en algunos casos a pesar de que no esté controlado el CLU¹⁶.

El diagnóstico y el manejo del SC continúa siendo un reto a pesar de los avances más recientes. Sin duda, en los próximos años tendremos que estar atentos a nuevas aproximaciones diagnósticas, que nos permitan realizar un mejor diagnóstico diferencial con el pseudo-SC y mejorar la precisión del diagnóstico etológico del SC. La posibilidad de utilizar nuevos fármacos u otros ya conocidos con nuevos datos de eficacia y seguridad, en monoterapia o en combinación, sin duda permitirá mejorar el tratamiento de los pacientes con SC, sin olvidar que igual de importante es tratar las comorbilidades que presentan estos pacientes y que tanto afectan a su calidad de vida.

Bibliografía

- Kosilek RP, Schopohl J, Grunke M, Reincke M, Dimopoulou C, Stalla GK, et al. Automatic face classification of Cushing's syndrome in women - A novel screening approach. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121:561–4, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1349124>.
- Popp KH, Kosilek RP, Frohner R, Stalla GK, Athanasoulia-Kaspar AP, Berr CM, et al. Computer Vision Technology in the Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127:685–90, <http://dx.doi.org/10.1055/a-0887-4233>.
- Wei R, Jiang C, Gao J, Xu P, Zhang D, Sun Z, et al. Deep-Learning Approach to Automatic Identification of Facial Anomalies in Endocrine Disorders. *Neuroendocrinology*. 2020;110:328–37, <http://dx.doi.org/10.1159/000502211>.

4. Kannankeril J, Carroll T, Findling JW, Javorsky B, Gunsolus IL, Phillips J, et al. Prospective Evaluation of Late-Night Salivary Cortisol and Cortisone by EIA and LC-MS/MS in Suspected Cushing Syndrome. *J Endocr Soc.* 2020;4, <http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvaa107>.
5. Greff MJE, Levine JM, Abuzgaia AM, Elzagallaai AA, Rieder MJ, Uum SHM. van. Hair cortisol analysis: An update on methodological considerations and clinical applications. *Clinical Biochemistry.* 2019;63:1–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.09.010>.
6. Savas M, Wester VL, de Rijke YB, Rubinstein G, Zopp S, Dorst K, et al. Hair Glucocorticoids as a Biomarker for Endogenous Cushing's Syndrome: Validation in Two Independent Cohorts. *NEN.* 2019;109:171–8, <https://doi.org/10.1159/000498886>.
7. Ceccato F, Tizianel I, Vedolin CK, Boscaro M, Barbot M, Scaroni C. Human Corticotropin-Releasing Hormone Tests: 10 Years of Real-Life Experience in Pituitary and Adrenal Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa564>.
8. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, Iacuniello D, Graziadio C, Damiani L, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocrine Connections.* 2020;9:R1–13, <https://doi.org/10.1530/EC-19-0435>.
9. Frete C, Corcuff J-B, Kuhn E, Salenave S, Gaye D, Young J, et al. Non-invasive Diagnostic Strategy in ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa409>.
10. Boyle J, Patronas NJ, Smirniotopoulos J, Herscovitch P, Dieckman W, Millo C, et al. CRH stimulation improves 18F-FDG-PET detection of pituitary adenomas in Cushing's disease. *Endocrine.* 2019;65:155–65, <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01944-7>.
11. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:748–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30240-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30240-0).
12. Nieman L, Boscaro M, Carla S, Deutschbein T, Mezosi E, Driessens N, et al. Metyrapone treatment in endogenous Cushing's syndrome: Results from a prospective multicenter, open-label, phase III/IV study: Prompt. *Endocrine Abstracts.* 2020;70, <http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP661>. Bioscientifica.
13. Carroll TB, Peppard WJ, Herrmann DJ, Javorsky BR, Wang TS, Patel H, et al. Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol. *J Endocr Soc.* 2019;3:1–12, <http://dx.doi.org/10.1210/js.2018-00269>.
14. Constantinescu SM, Driessens N, Lefebvre A, Furnica RM, Corvilain B, Maiter D. Etomidate infusion at low doses is an effective and safe treatment for severe Cushing's syndrome outside intensive care. *Eur J Endocrinol.* 2020;183:161–7, <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0380>.
15. Lacroix A, Gu F, Schopohl J, Kandra A, Pedroncelli AM, Jin L, et al. Pasireotide treatment significantly reduces tumor volume in patients with Cushing's disease: results from a Phase 3 study. *Pituitary.* 2020;23:203–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-019-01021-2>.
16. Lacroix A, Bronstein MD, Schopohl J, Delibasi T, Salvatori R, Li Y, et al. Long-acting pasireotide improves clinical signs and quality of life in Cushing's disease: results from a phase III study. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:1613–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-020-01246-0>.