

## CARTA CIENTÍFICA

## Síndrome de Cushing secundario a fluticasona inhalada



## Cushing's syndrome secondary to inhaled fluticasone

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha supuesto un aumento en la esperanza de vida de los pacientes con infección por VIH, siendo actualmente similar a la de la población general<sup>1</sup>. El incremento de comorbilidades asociadas a la edad y la necesidad de añadir tratamientos ha hecho que las interacciones farmacológicas supongan un reto en su manejo. El cobicistat es un inhibidor de la isoenzima del citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4) empleado habitualmente como potenciador de fármacos usados en el tratamiento del VIH. El uso concomitante de fármacos que se metabolizan a través de esta vía favorece la aparición de interacciones medicamentosas potencialmente perjudiciales.

A continuación, presentamos el caso clínico de un varón de 49 años con antecedentes personales de tabaquismo activo, dislipidemia, asma bronquial, cardiopatía isquémica e infección por VIH conocida desde hace más de 10 años. En este tiempo el paciente ha recibido varias terapias, inicialmente fue tratado con efavirenz, emtricitabina y tenofovir, con fracaso virológico a los pocos meses, por lo que se modificó a darunavir/ritonavir, raltegravir y etravirina, manteniendo este tratamiento durante 5 años con carga viral indetectable y LT-CD4 en descenso. Posteriormente se simplificó la terapia a darunavir/ritonavir más raltegravir y un año antes de nuestra valoración se pasó a la combinación actual con darunavir, cobicistat y raltegravir. Además del TAR, se encontraba en tratamiento por vía oral con omeprazol, bisoprolol, ramipril, ácido acetilsalicílico, ezetimiba y rosuvastatina. La terapia inhalada para el asma bronquial consistía en salbutamol a demanda y fluticasona 500 µg y salmeterol 50 µg cada 12 h, que había requerido incremento a dosis máxima unos 5 meses antes, por mal control de la enfermedad.

El paciente fue valorado por presentar astenia, peor tolerancia al ejercicio, aumento de la grasa abdominal con estrías rojas en dicha localización, acompañado de adelgazamiento de extremidades y aparición de hematomas con facilidad de un mes y medio de evolución. En la exploración física tenía un peso de 74,9 kg, índice de masa corporal de 24,73 kg/m<sup>2</sup>, presión arterial de 113/71 mmHg, facies redondeada con aumento de la grasa supraclavicular bilateral (fig. 1A), obesidad abdominal de predominio periumbilical con estrías rojo-vinosas de unos 3 cm de grosor

(fig. 1B), atrofia cutánea y adelgazamiento de extremidades con hematomas en fase de resolución (fig. 1C). En las pruebas complementarias destacaba ACTH inferior a 2 pg/ml (valores normales 10-46 pg/ml) y cortisol plasmático basal de 0,4 µg/dl (valores normales 7-25 µg/dl), además de glucemia basal alterada (114 mg/dl).

Ante los hallazgos clínicos de síndrome de Cushing y analíticos de ACTH y cortisol suprimidos, se sospechó un síndrome de Cushing iatrogénico. Tras descartar la administración de glucocorticoides por otras vías, solo se objetivó exposición a fluticasona inhalada. Existen datos de supresión del eje adrenal en el 20,5% de los pacientes que están recibiendo corticoides inhalados; además, algunos estudios sugieren que la supresión del eje adrenal está sujeta a variabilidad individual en la acción y metabolismo de los glucocorticoides, incluyendo la actividad del CYP3A4, la principal vía de inactivación de la mayoría de los glucocorticoides prescritos<sup>2</sup>. Entre los fármacos que recibía el paciente se encontraba el cobicistat, un potente inhibidor de esta vía metabólica. Ante la sospecha de interacción entre fluticasona y cobicistat, se retiraron ambos fármacos, se inició beclometasona y se modificó la terapia antirretroviral a bicitegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Al cabo de 2 meses se objetivó la práctica resolución del hábito cushingoide descrito (fig. 1D y E), con pérdida de 8 kg de peso y normalización de la glucemia. En el estudio hormonal presentaba ACTH de 52 pg/ml y cortisol plasmático basal de 5,6 µg/dl, por lo que se realizó el test de estimulación corta con 250 µg de ACTH, en el que se obtuvo un pico máximo de cortisol plasmático de 8,49 µg/dl. Los cambios clínicos y analíticos objetivados tras la retirada de ambos fármacos permitieron establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing iatrogénico secundario a la interacción de fluticasona y cobicistat y posterior insuficiencia suprarrenal terciaria debido a supresión del eje adrenal. Se inició tratamiento sustitutivo con hidroaltesona 30 mg/día y se entregaron recomendaciones sobre el uso de glucocorticoides en caso de cirugía o enfermedad intercurrente.

Los corticoides inhalados, como la budesonida, la ciclesonida, la flunisolida, la fluticasona, la mometasona y la triamcinolona, son sustratos del CYP3A4, por lo que tienen potencial para interactuar con inhibidores de este citocromo como el ritonavir o el cobicistat. Estas interacciones resultan en un aumento de la exposición al corticoide exógeno con riesgo de desarrollar síndrome de Cushing y supresión adrenal<sup>3</sup>. La beclometasona, a pesar de ser también sustrato del CYP3A4, es hidrolizada principalmente por esterasas y presenta una baja afinidad por el receptor glucocorticoide, así como una vida media corta, por lo que debe considerarse como una alternativa en estos pacientes<sup>4</sup>. Exis-



**Figura 1** A y B) Síndrome de Cushing al diagnóstico. C) Atrofia cutánea. D y E) Resolución del cuadro tras retirada de cobicistat y fluticasona.

ten casos publicados de síndrome de Cushing iatrogénico secundario a la interacción de cobicistat y ritonavir con corticoides por vía oral e inhalados<sup>5,6</sup>. En una serie de 139 casos se demostró que la fluticasona inhalada estaba implicada en el 20,1% de estos cuadros<sup>7</sup>.

El caso expuesto pone de manifiesto la importancia de las interacciones farmacológicas con el uso de los inhibidores del CYP3A4. Se debe evitar prescribir esteroides potentes sustrato de la vía CYP3A4, como la fluticasona, la budesonida y la triamcinolona, en pacientes en tratamiento con inhibidores de esta vía. Si esto es inevitable en el caso de un paciente con VIH, se aconseja emplear combinaciones de TAR alternativas que no incluyan cobicistat ni ritonavir antes de introducir los esteroides. Si aun así no es posible, se debe monitorizar estrechamente al paciente en los 2 o 3 meses posteriores, ante la posibilidad de aparición de un síndrome de Cushing iatrogénico como el descrito, y utilizar algoritmos de manejo específicos para ello<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Cobos Manuel I, Jackson-Perry D, Courvoisier C, Bluntschli C, Carel S, Muggli E, et al. Stigmatisation et VIH: tous concernés [Stigma and HIV: Relevant for everyone]. *Rev Med Suisse*. 2020;16(690):744–8.
2. Woods CP, Argese N, Chapman M, Boot C, Webster R, Dabhi V, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):633–42.
3. Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: A review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med*. 2013;14(9):519–29.
4. Moore CD, Roberts JK, Orton CR, Murai T, Fidler TP, Reilly CA, et al. Metabolic pathways of inhaled glucocorticoids by the CYP3A enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(2):379–89.
5. Lewis J, Turtle L, Khoo S, Nsutebu EN. A case of iatrogenic adrenal suppression after co-administration of cobicistat and fluticasone nasal drops. *AIDS*. 2014;28(17):2636–7.

6. Monge E, Colombo V, Giacomelli A. Iatrogenic Cushing syndrome due to drug interaction between inhaled fluticasone and cobicistat. *Infez Med.* 2019;27(4):445–8.
7. Peyro-Saint-Paul L, Besnier P, Demessine L, Biour M, Hillaire-Buys D, de Canecaude C, et al. Cushing's syndrome due to interaction between ritonavir or cobicistat and corticosteroids: A case-control study in the French Pharmacovigilance Database. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(11):3291–4.
8. Elliot ER, Theodoraki A, Jain LR, Marshall NJ, Boffito M, Baldeweg SE, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome due to drug interaction between glucocorticoids and the ritonavir or cobicistat containing HIV therapies. *Clin Med (Lond).* 2016;16(5):412–8.

Álvaro Santaella Gómez<sup>a</sup>, María José Amaya García<sup>b,\*</sup>, José María Rafael Saponi Cortés<sup>a</sup> y Carlos Martín Ruiz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, España*

<sup>b</sup> *Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mariajoseamayag@gmail.com](mailto:mariajoseamayag@gmail.com) (M.J. Amaya García).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.05.008>

2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Enfermedad de Erdheim-Chester: diagnóstico en endocrinología



### Erdheim-Chester disease: diagnosis in endocrinology

Sr. Editor:

La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una forma rara de histiocitosis de células no-Langerhans descrita en 1930, de etiología desconocida, que se presenta en adultos sobre la 5-7.<sup>a</sup> década de la vida, con predominio en el sexo masculino. Se trata de una enfermedad multisistémica en la que existe afectación ósea en todos los casos, con predilección por los huesos largos<sup>1</sup>.

En el 50% de los casos existen manifestaciones clínicas extraesqueléticas con afectación del sistema nervioso central, incluyendo la diabetes insípida central y la afectación orbitaria, cardíaca, pulmonar, pleural, vascular de grandes vasos, retroperitoneal y cutánea. El pronóstico viene determinado por la extensión de la afectación orgánica; confiere una mayor gravedad la afectación cardiovascular y del sistema nervioso central<sup>2</sup>.

Presentamos un caso detectado en consulta de Endocrinología, donde se sospechó ECD por la asociación existente entre la diabetes insípida y la afectación ósea (osteoesclerosis simétrica de huesos largos) presentada previamente por el paciente<sup>3</sup>. Las pruebas de imagen y, sobre todo, la biopsia ósea fueron una pieza clave para llegar al diagnóstico.

Se trataba de un varón de 50 años en seguimiento en Reumatología por artralgias migratorias con estudio gammagráfico óseo en el que se observaba depósito difuso del radiotrazador en huesos largos de miembros superiores e inferiores, compatible con osteoesclerosis. A inicios de 2019, el paciente refirió en consulta que bebía unos 9 litros de agua al día por sed intensa, por lo que fue derivado para valoración por Endocrinología. Se planteó la posibilidad de polidipsia, que fue descartada tras la prueba de deshidratación, con resultado compatible con diabetes insípida central y excelente respuesta a desmopresina.

Los resultados de la pruebas fueron:

- Análítica hormonal: ausencia de otros déficits hipofisarios o gonadales.
- Pruebas de imagen: (fig. 1).
- TC toracoabdominopélvica: parénquimas pulmonares con patrón en vidrio deslustrado con engrosamiento intersticial en lóbulo inferior derecho compatible con proceso inflamatorio, sin otros hallazgos relevantes.
- RMN cerebral: múltiples alteraciones de señal de pequeño tamaño a ambos lados de la línea media del tronco de encéfalo y cerebelo. No se observaron alteraciones patológicas en la hipófisis.
- PET-TC: afectación difusa de médula ósea de huesos largos, con mayor captación en metáfisis proximal tibial izquierda. Foco hipermetabólico en hemiprotuberancia izquierda con relación a lesión activa. Aumentos de densidad hipermetabólicos en pulmón derecho compatibles con signos inflamatorios que, junto a las adenopatías hipermetabólicas descritas en región paratraqueal derecha y subcarinal, eran sugestivas de proceso inflamatorio.
- Biopsia ósea de metáfisis proximal de tibia: lesiones sugestivas de histiocitosis. CD68+, CD1a y S100 negativos. Positiva para mutación BRAF V600E.

Con estos datos, se llegó al diagnóstico de ECD. La afectación en sistema nervioso central obligaba, en este caso, al tratamiento, por lo que se remitió a Hematología para su inicio.

En adultos, la afectación no endocrina más frecuente de la ECD es ósea, en forma de osteoesclerosis metadiafisaria de huesos largos (80-95% de los pacientes), que puede producir dolor óseo o ser asintomática<sup>4</sup>.

En cuanto a las manifestaciones endocrinas<sup>5</sup>, la **diabetes insípida** aparece en un tercio de los pacientes, a menudo como la primera manifestación<sup>6,7</sup>. El déficit hipofisario anterior se encuentra en la gran mayoría de los pacientes cuando se evalúa la función hipofisaria completa. Por orden de frecuencia aparecen: déficit de GH, hiperprolactinemia, déficit gonadótropo<sup>8</sup>, deficiencia de tirótropo y déficit corticotropo. En RM se encuentra infiltración de la hipófisis con engrosamiento del tallo hipofisario en el 24% de los pacientes.