

## Síndrome de Cushing: guía para el manejo clínico durante la pandemia COVID

Puntos destacados:

### 1. Cuidados básicos:

- Minimice la asistencia ambulatoria en el momento de alta prevalencia del virus SARS-CoV-2 para reducir los riesgos de enfermedad COVID-19 en los pacientes y el personal del hospital.
- Los pacientes con síndrome de Cushing activo están inmunodeprimidos y corren el riesgo de contraer infecciones virales y de otro tipo, y se les debe aconsejar que sigan las instrucciones de cada país sobre distanciamiento social y autoaislamiento, incluida la baja por enfermedad. Es necesaria una rápida normalización de la secreción de cortisol para minimizar el riesgo de infección.
- Dado que la diabetes mellitus y la hipertensión parecen ser factores de riesgo significativos para los resultados adversos de COVID-19, estas comorbilidades deben manejarse de manera muy activa.
- Minimice las solicitudes de imágenes en el momento de alta prevalencia del virus COVID-19 con el fin de reducir los riesgos en los pacientes y el personal del hospital. Las imágenes de vigilancia y las investigaciones de laboratorio deberían diferirse en el momento de alta prevalencia del virus SAR-CoV-2

### 2. Diagnóstico:

- Se debe prestar atención a las características clínicas claves que son más discriminatorias para el síndrome de Cushing, a fin de investigar a aquellos para quienes el diagnóstico es más probable y evitar o diferir la investigación cuando el diagnóstico es menos probable.
- Si las características clínicas son leves, o en caso de duda, la investigación debe diferirse durante tres a seis meses, después de una evaluación clínica repetida, y/o hasta que la prevalencia viral de SARS-CoV-2 haya disminuido significativamente. Esto se justifica porque los beneficios de tratar la causa del síndrome de Cushing en pacientes con enfermedad leve no están completamente establecidos.
- En caso de aplazar las pruebas diagnósticas, se debe optimizar el tratamiento de posibles enfermedades concomitantes (como hipertensión y diabetes).
- Las personas con enfermedad clínica moderada y grave deben ser investigadas y tratadas con urgencia, ya que estos pacientes son propensos a desarrollar diversas comorbilidades que requieren hospitalización y/o tienen inmunosupresión que pueden facilitar infecciones virales u otras infecciones.
- Los pacientes con incidentaloma suprarrenal solo deben ser investigados por hipercortisolismo en momentos de alta prevalencia viral de SARS-CoV-2 si las características radiológicas

## Síndrome de Cushing: guía para el manejo clínico durante la pandemia COVID

sugieren cáncer adrenocortical o los signos clínicos sugieren síndrome de Cushing moderado a severo.

### 3. Estudios bioquímicos:

Se sugieren las siguientes recomendaciones:

- Las pruebas de supresión con dexametasona nocturno y el cortisol libre en orina (UFC) de 24 horas se recomiendan como pruebas de primera línea, con medición de electrolitos séricos y glucosa, recuento sanguíneo completo, PCR y HbA1c.
- Se debe medir una muestra de plasma basal para ACTH al comienzo del proceso de investigación para permitir una estratificación rápida en la enfermedad en dependiente e independiente de ACTH, junto con la función basal de la hipófisis anterior y los andrógenos.
- Las pruebas de cortisol en saliva deben evitarse debido a la posibilidad de contaminación viral e infección del personal del laboratorio, hasta que se sepa cuánto tiempo el virus permanece infeccioso en las muestras.
- En el contexto de signos clínicos graves del síndrome de Cushing y en ausencia de factores estresantes importantes (por ejemplo, sepsis), una sola medición de cortisol sérico puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico si está muy elevado, por ejemplo  $> 1000$  nmol/L (37ug/dL), especialmente en presencia de un recuento elevado de neutrófilos e hipocalcemia. Es importante recordar que los estrógenos orales pueden causar cortisol sérico más alto debido al aumento de la globulina transportadora de cortisol (CBG). Del mismo modo, una muestra aislada de cortisol libre urinario  $> 5$  veces del límite superior normal es fuertemente sugestiva de síndrome de Cushing.

### 4. Diagnóstico diferencial:

- Las estrategias habituales para la investigación de la causa del síndrome de Cushing deben modificarse significativamente durante la pandemia de COVID-19.
- Una vez que el síndrome de Cushing se confirma o es altamente probable, los pacientes deben someterse a una tomografía computarizada de tórax (TC), abdomen y pelvis para identificar la presencia de cáncer adrenocortical o de otra enfermedad causal del síndrome de ACTH ectópico. La TC identificará de inmediato si hay enfermedad importante que puede necesitar cirugía urgente por cáncer (por ejemplo, cáncer suprarrenal) u otra patología como el cáncer de pulmón de células pequeñas. Además, permite la identificación de comorbilidades importantes (fracturas vertebrales, focos infecciosos, tromboembolismo pulmonar y aterosclerosis), que pueden guiar a una atención clínica adicional.

## Síndrome de Cushing: guía para el manejo clínico durante la pandemia COVID

- La enfermedad de Cushing es la etiología más frecuente del síndrome de Cushing y la combinación de factores clínicos que incluyen la edad reproductiva, el sexo femenino, la ~~aparición lenta de los síntomas durante varios años, un aumento moderado de UFC (<4 veces el valor superior normal)~~ y ACTH (plasma <100 pg / mL) tienen un alto valor predictivo de enfermedad de Cushing.
- Si hay un compromiso del campo visual en el examen clínico y / o cefalea severa, se debe realizar una imagen pituitaria por resonancia magnética nuclear (MRI). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que un macroadenoma corticotropo es una causa inusual del síndrome de Cushing moderado / grave.
- Si no hay compromiso visual, es razonable no realizar una resonancia magnética hipofisaria, ya que en la mayoría de los casos una vez que se confirma el diagnóstico del síndrome de Cushing, el tratamiento debe realizarse con tratamiento médico, durante al menos tres a seis meses. Además, la naturaleza confinada de la resonancia magnética representa un vector de transmisión potencial, especialmente en lugares donde se atienden a pacientes con COVID-19.
- Se deben evitar otros estudios en el momento de alta prevalencia viral de SARSCoV-2 ya que no darán lugar a un tratamiento específico.
- Una vez que la prevalencia de COVID-19 haya disminuido, se puede considerar suspender el tratamiento médico e iniciar una investigación adicional de la etiología una vez que el paciente esté nuevamente hipercortisolémico.

### 5. Tratamiento:

Durante la alta prevalencia viral de SARS-CoV-2, la cirugía para el síndrome de Cushing debe evitarse en la mayoría de los entornos de atención médica debido a:

- Los riesgos para los pacientes de contraer COVID-19 y la posibilidad de aumentar la supresión inmune asociada a una intervención quirúrgica mayor, así como el riesgo potencial para los trabajadores de la salud.
- Si los beneficios de la cirugía transesfenoidal superan los riesgos (p. Ej., enfermedad muy activa, hipercortisolismo difícil de controlar a pesar de los inhibidores de la esteroidogénesis, efectos secundarios del tratamiento médico), la cirugía debe realizarse con la protección adecuada (mascarillas con el nivel más alto de protección para los procedimientos médicos) después de repetir pruebas negativas para COVID-19, y solo por un neurocirujano altamente experimentado.
- Si es necesaria una intervención quirúrgica debido a un compromiso visual por compresión del quiasma óptico por un macroadenoma pituitario, se debería considerar una craneotomía para evitar la formación de gotas de aerosol que se producen durante la cirugía transesfenoidal.

## Síndrome de Cushing: guía para el manejo clínico durante la pandemia COVID

- La cirugía puede diferirse en el contexto de una imagen de lesión altamente sugestiva de tumor neuroendocrino bien diferenciado como fuente ectópica de ACTH (p. Ej. una lesión pancreática o pulmonar), ~~ya que el retraso de hasta 3-6 meses es poco probable que reduzca la~~ expectativa de vida. Si hay un retraso en la cirugía, se puede considerar el uso empírico de los análogos de la somatostatina (además de los inhibidores de esteroidogénesis) por sus efectos antitumorales en pacientes con tumores que son, o tienen una alta probabilidad de ser, tumores neuroendocrinos bien diferenciados.
- Cualquier paciente diagnosticado con un cáncer que cause el síndrome de Cushing necesitará una discusión individualizada de los riesgos frente a los beneficios de la terapia contra el cáncer durante COVID-19, ya sea con cirugía o con enfoques médicos.
- La cirugía debe considerarse solo en pacientes que no pueden controlarse con terapia médica, o aquellos que requieren biopsia o resección debido a un posible cáncer.

### 6. Tratamiento médico:

- Las enfermedades concomitantes deben tratarse con los estándares habituales de atención.
- Evitar el inicio de inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores AT1 para el tratamiento de la hipertensión hasta que se aclare su influencia en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-19, pero no se sugiere suspenderlos en aquellos pacientes que ya están en tratamiento con un control satisfactorio.
- Para la mayoría de los pacientes, los inhibidores de esteroidogénesis serán la base del tratamiento, ya que tratan todos los tipos de síndrome de Cushing.
- También se puede usar un antagonista del receptor de glucocorticoides (GR), pero es difícil de valorar y no está disponible universalmente, y solo está indicado para el tratamiento de la hipertensión y la diabetes mellitus en el síndrome de Cushing.
- Los pacientes con síndrome de Cushing grave deben recibir profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima/sulfametoxazol. En pacientes con tos, fiebre y dificultad respiratoria, se debe hacer una diferenciación entre la infección por COVID-19 y otras infecciones pulmonares como *Pneumocystis jirovecii*, que puede compartir características similares de TC, para garantizar el tratamiento adecuado.
- Se recomienda administrar tratamiento con heparina de bajo peso molecular hasta que se logre el tratamiento definitivo, especialmente en pacientes con enfermedad moderada a grave.
- Los agonistas de la dopamina y los análogos de la somatostatina no reducen de manera confiable la ACTH plasmática y el cortisol sérico en todos los pacientes y no se recomiendan como monoterapia en un paciente que necesita un control bioquímico urgente.

## Síndrome de Cushing: guía para el manejo clínico durante la pandemia COVID

### 7. Monitoreo e inicio de terapia médica:

- Cuando sea posible, se sugiere que la mayoría de los pacientes, especialmente aquellos con características clínicas más graves o cualquier característica que sugiera una enfermedad cíclica, se consideren para un enfoque de bloqueo y reemplazo cuando se usan inhibidores de esteroidogénesis. Una vez establecido, este enfoque limita la necesidad de monitoreo bioquímico y reduce el riesgo de insuficiencia suprarrenal.
- La medición de cortisol libre en orina de 24 horas permite la monitorización remota de todos los pacientes, excepto los que reciben antagonistas de GR y aquellos que bloquean y reemplazan con hidrocortisona. Si se usa metirapona, se necesita un ensayo de espectrometría de masas para medir UFC ya que inhibe el CYP11B1, lo que resulta en la acumulación de tetrahydro-11-desoxicortisol, que reaccionará de forma cruzada con muchos inmunoensayos de cortisol.
- Los valores de la meta de cortisol matutino son 250-330 nmol /L (9-12 ug / dL), pero niveles más altos (250-500 nmol / L) pueden ser aceptables a corto y mediano plazo si son regulares. El monitoreo es un desafío para evitar el hipoadrenalismo.

### 8. Pacientes en tratamiento a largo plazo existente:

- Si el estado clínico reciente, la dosis del fármaco y la monitorización bioquímica del exceso de cortisol son estables y controlados, los pacientes deben mantenerse en su régimen actual.
- Se debe considerar la posibilidad de extender los intervalos del monitoreo bioquímico.
- Los pacientes deben tener acceso a dosis de estrés de glucocorticoides (por ejemplo, 20 mg de hidrocortisona cuatro veces al día durante hasta dos semanas), y preferiblemente un kit de inyección de emergencia
- Los pacientes necesitan reforzar los conocimientos sobre las situaciones de estrés y la necesidad de tomar glucocorticoides adicionales si no se encuentran bien. Es importante que los pacientes tengan instrucciones escritas para ajustes de dosis de estrés y otras emergencias, así como una identificación sobre el uso de corticoides.

### 9. Pacientes que necesitan iniciar el tratamiento:

- La disponibilidad específica de cada país determinará qué agente se puede usar. Sin embargo, los pacientes que reciben ketoconazol deben controlar la función hepática todos los meses durante los primeros tres meses al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la

## Síndrome de Cushing: guía para el manejo clínico durante la pandemia COVID

dosis. El ketoconazol también tiene un inicio de acción más lento que la metirapona, y tiene un mayor número de interacciones farmacológicas debido a la inhibición del CYP3A4. Por estas razones, en caso de estar disponible, se sugiere que se elija metirapona.

- El ketoconazol necesita un ambiente ácido gástrico para ser absorbido (evite los inhibidores de la bomba de protones).
- La hipocalcemia puede ser exacerbada por metirapona y antagonistas de GR; esto debe anticiparse y tratarse con suplementos de potasio o antagonistas de mineralocorticoides.
- El tratamiento combinado con ketoconazol y metirapona puede considerarse desde el principio en casos severos, y requiere monitoreo de la bioquímica hepática como se indicó anteriormente.
- Si un paciente en tratamiento médico por el síndrome de Cushing está infectado por SARS-COV-2, se recomienda administrar dosis de glucocorticoides de estrés.