(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 745 628**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/10	(2006.01)	***A61K 31/485***	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)	***A61K 31/496***	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)	***A61K 31/515***	(2006.01)
A61K 31/357	(2006.01)	***A61K 31/5375***	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)	***A61K 31/56***	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)		
A61K 31/4164	(2006.01)		
A61K 31/4196	(2006.01)		
A61K 31/439	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2008** **PCT/GB2008/003751**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2010** **WO10052445**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008** **E 08875662 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019** **EP 2364146**

(54) Título: **Medicamento y método de diagnóstico**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2020

(73) Titular/es:

UNIVERSITY OF SHEFFIELD (100.0%)
Western Bank, Firth Court
Sheffield, S10 2TN, GB

(72) Inventor/es:

NEWELL-PRICE, JOHN

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 745 628 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Medicamento y método de diagnóstico

La invención se refiere a una prueba de diagnóstico para determinar la intervención terapéutica adecuada para sujetos que sufren del síndrome de Cushing (SCS).

El cortisol, también llamado "hormona del estrés", es secretado por las glándulas suprarrenales, que están adyacente a los riñones. La secreción de cortisol aumenta cuando el cuerpo está estresado, ya sea física o psicológicamente El cortisol se libera de la glándula suprarrenal bajo la regulación de la ACTH derivada de la glándula pituitaria. Hay un ritmo circadiano para la liberación de cortisol con niveles altos a primera hora de la mañana y niveles muy bajos alrededor de la medianoche. Los niveles de ACTH y, por lo tanto, de cortisol comienzan a aumentar entre las 2 y las 3 de la mañana con un pico entre las 7 y las 9 de la mañana, cayendo gradualmente durante el día a un punto más bajo entre las 8 de la tarde y las 2 de la mañana. Las enfermedades asociadas con la secreción excesiva de cortisol incluyen el síndrome de Cushing síndrome también conocido como hipercortisolismo o hiperadrenocorticismo y típicamente resulta del exceso de producción de cortisol debido a un adenoma pituitario. El síndrome de Cushing tiene una patología compleja y los síntomas incluyen aumento de peso, telangiectasia, adelgazamiento de la piel, hematomas, insomnio, trastornos psiquiátricos o depresión, deterioro de la cognición o de la memoria, osteopenia u osteoporosis, obesidad, hipertensión persistente, resistencia a la insulina que puede conducir a un deterioro de la glucosa en ayunas o un deterioro de la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólico, trastornos de la coagulación, debilidad del músculo próximo, hirsutismo, y amenorrea. La enfermedad de Cushing no tratada puede provocar aterosclerosis, enfermedad cardíaca y aumento de la mortalidad.

Una enfermedad relacionada asociada con la producción excesiva de cortisol es el síndrome de Cushing subclínico [SCS]. Esta afección se asocia comúnmente con un incidentaloma suprarrenal. Los incidentalomas son en su mayoría tumores no secretores descubiertos por los estudios de imagen realizado por razones no relacionadas. En aproximadamente del 10 al 15% de los casos producen cantidades suprafisiológicas de cortisol. Los niveles son insuficientes para causar manifestaciones clínicas características típicamente asociadas con el síndrome de Cushing. SCS es común en la población general (~1% o más de aquellos > 70 años en poblaciones hospitalizadas o examinadas por revisiones de salud), y contribuye a la morbilidad y mortalidad cardiovascular general. Un gran problema es que la gestión de SCS no está establecida. Aproximadamente el 90% de los pacientes con SCS tiene hipertensión; más del 60% tienen intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, obesidad y osteoporosis o marcadores bioquímicos anormales del recambio óseo, el 50% tiene dislipidemia y anormalidades en los parámetros hemostáticos. El grosor de la íntima media carotídea esta aumentada y las placas ateroscleróticas son más frecuentes en pacientes que en los controles.

En SCS existe el potencial de reducir permanentemente estos riesgos y mejorar la salud del hueso, por medio de la adrenalectomía. Solo un número muy limitado de personas con SCS son sometidas a adrenalectomía. En aquellos que han sufrido este procedimiento, se han encontrado mejoras en la presión arterial (~10 mmHg de caída en la PA sistólica), perfiles de lípidos, niveles de fibrinógeno, marcadores bioquímicos de recambio óseo y control glucémico. Sin embargo, un problema es decidir si la cirugía suprarrenal será beneficiosa para un paciente dado con SCS, y la base para la selección de tal intervención permanente e invasiva no está establecida. En este contexto el documento XP009119921 es relevante.

Hay una necesidad de proporcionar una prueba de diagnóstico para determinar un régimen de tratamiento adecuado para un sujeto que padece de SCS. La respuesta de los sujetos a la administración de metirapona también permitirá medios objetivos para determinar si un sujeto que padece SCS se beneficiaría de la adrenalectomía.

La metirapona bloquea la síntesis de cortisol por inhibición de la 11 beta hidroxilasa esteroídica.

Esta divulgación se refiere a una prueba de diagnóstico para determinar un régimen de tratamiento adecuado para un sujeto que sufre un exceso de producción de cortisol, a saber el síndrome de Cushing subclínico y también el tratamiento de la afección mediante la administración de agentes que inhiben la síntesis o actividad del cortisol, o por intervención quirúrgica.

Enunciados de la invención

Según un aspecto de la invención, se proporciona una prueba de diagnóstico para determinar un régimen de tratamiento adecuado para un sujeto que padece o tiene predisposición al síndrome de Cushing subclínico que comprende:

i) obtener una muestra biológica del sujeto; determinar el nivel de cortisol en el sujeto y comparar este a los niveles de cortisol de control como medida del síndrome de Cushing subclínico;

ii) administrar una cantidad efectiva al sujeto de al menos un agente para inhibir la síntesis o actividad del cortisol en el sujeto, en donde el agente es la metirapona; y

iii) analizar la respuesta del sujeto a la administración del agente para determinar la mejora o no del estado del sujeto.

En un método preferido de la invención, la prueba de diagnóstico tiene como objetivo desarrollar una herramienta de toma de decisiones para informar la decisión crítica sobre si proceder a la adrenalectomía o no, o para usar antagonistas del receptor glucocorticoide y/o inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal.

En un método preferido de la invención, la prueba de diagnóstico tiene como objetivo desarrollar una herramienta de toma de decisiones clínicas para informar sobre si la hipertensión y/o el deterioro del metabolismo de la glucosa, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, la diabetes y/o la osteoporosis dependen del cortisol.

En un método preferido de la invención en donde hay una mejora en la afección del sujeto, al sujeto se le administra o una dosis unitaria del agente en un régimen controlado para mantener el control de la afección del sujeto o se le trata con un régimen de tratamiento alternativo; preferiblemente dicho régimen de tratamiento alternativo es una intervención quirúrgica, por ejemplo la adrenalectomía.

En un método alternativo preferido de la invención en donde la afección del sujeto no mejora se elige un régimen de tratamiento; preferiblemente dicho régimen de tratamiento alternativo es para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias, por ejemplo, la adrenalectomía; preferiblemente dicho régimen de tratamiento alternativo consiste en continuar el tratamiento sintomático para la hipertensión y/o deterioro del metabolismo de la glucosa y/u osteoporosis.

En un método preferido de la invención en donde hay una mejora en el estado del sujeto, esto significa que la prueba de diagnóstico es positiva; preferiblemente esto significa que la hipertensión y/o el deterioro del metabolismo de la glucosa y/o la osteoporosis están relacionados con el síndrome de Cushing subclínico; preferiblemente esto significa que la hipertensión y/o el deterioro de la tolerancia a la glucosa o la diabetes y/o la osteoporosis están vinculados al síndrome de Cushing subclínico.

En un método alternativo preferido de la invención en donde la afección del sujeto no mejora, esto significa que la prueba de diagnóstico es negativa; preferiblemente dicho, esto significa que la hipertensión y/o el deterioro del metabolismo de la glucosa y/o la osteoporosis no están vinculados al síndrome de Cushing subclínico; preferiblemente dicho, esto significa que la hipertensión y/o el deterioro de la tolerancia a la glucosa o la diabetes y/o la osteoporosis no está relacionada con el síndrome de Cushing subclínico.

En una realización preferida de la invención, el síndrome de Cushing subclínico está causado por un incidentaloma suprarrenal.

Un sujeto, como se usa en el presente documento, es un mamífero, preferiblemente un ser humano, e incluye un primate no humano, vaca, caballo, cerdo, oveja, cabra, perro, gato o roedor.

Cuando se administran, los agentes descritos en este documento se aplican en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la efectividad de la actividad biológica de los ingredientes activos. Tales preparaciones pueden contener rutinariamente sales, agentes tamponantes, conservantes, vehículos compatibles y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cuando se usa en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptable, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden convenientemente ser usadas para preparar sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y no están excluidas del alcance de la invención. Tales sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, aquellas preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio. Las composiciones también pueden contener, opcionalmente, conservantes adecuados, tales como: cloruro de benzalconio; clorobutanol; parabenos y timerosal. Los agentes de la invención pueden existir en diferentes formas, tales como ácidos, ésteres, sales y tautómeros, por ejemplo, y la invención incluye todas las formas variantes de los agentes.

Las composiciones se pueden combinar, si se desea, con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa uno o más rellenos, diluyentes o sustancias encapsulantes sólidas o líquidas compatibles que sean adecuadas para la administración a un ser humano. El término "vehículo" en este contexto denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar su aplicación, [por ejemplo, a base de liposomas]. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también pueden mezclarse con las moléculas de la presente invención, y entre sí, de tal manera que no haya interacciones que perjudiquen sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de asociar al agente activo con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente el compuesto activo con un vehículo líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, moldeando el producto.

Las composiciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, comprimidos, pastillas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo.

Otras composiciones incluyen suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos tales como un jarabe, elixir o una emulsión o como un gel. Las composiciones pueden ser administradas como aerosoles e inhaladas.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación estéril acuosa o no acuosa de un agente que es preferiblemente isotónica con la sangre del destinatario. Esta preparación puede formularse según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos son convencionalmente empleados como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, puede usarse ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables. Formulaciones de vehículo adecuadas para la administración oral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, etc. se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, las palabras "comprenden" y "contienen" y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significa "incluyendo, pero sin limitarse a", y no pretende (y no lo hace) excluir a otros restos, aditivos, componentes, enteros o pasos.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, donde se usa el artículo indefinido, la especificación debe entenderse como que contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

La siguiente divulgación se proporciona solo a modo de ejemplo y con referencia a las siguientes figuras, materiales y métodos:

La Figura 1 ilustra ejemplos no limitativos de antagonistas de los receptores de glucocorticoides;

La Figura 2 ilustra una realización no limitativa del régimen de tratamiento descrito en el presente documento; la prueba de mifepristona demuestra si la diabetes o la hipertensión son causadas por el síndrome de Cushing subclínico o no (son dependientes del cortisol o no); y

La Figura 3 ilustra una realización adicional del régimen de tratamiento descrito en el presente documento. La prueba de diagnóstico para CS-incidentaloma. Esta prueba ayudará a seleccionar qué paciente se beneficiaría con la adrenalectomía

Metodología

Determinación del exceso de cortisol

Se utilizan tres pruebas principales para demostrar el exceso de secreción de cortisol: cortisol libre en orina, pruebas de supresión con dexametasona y cortisol en plasma o salival a medianoche. En SCS el cortisol libre en la orina generalmente está dentro del rango normal, ya que este es un marcador relativamente insensible de la hipercortisolemia, mientras que un valor sérico post-dexametasona de > 60 nM (> 1,9 ug/dl) en pacientes con incidentalomas suprarrenales se asocia con un exceso de hipertensión, como lo es una muestra elevada de cortisol a medianoche. Los niveles plasmáticos de ACTH están generalmente en el extremo inferior del rango normal, lo que refleja supresión del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal, como consecuencia del exceso de secreción autónoma de bajo grado de cortisol desde las suprarrenales.

Además de estas pruebas, el análisis de metabolitos esteroidales urinarios por cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS) es una herramienta invaluable que permite el análisis detallado de la producción completa de esteroides de un individuo y, lo que es más importante, el análisis de las relaciones sustrato/producto, y facilita el cálculo de las mediciones de la actividad enzimática esteroidogénica. La disminución de la actividad de la 5-alfa-reductasa es una característica específica del síndrome de Cushing y lo distingue del síndrome del ovario poliquístico que está asociado con un aumento de la actividad de la 5-alfa-reductasa, aunque clínicamente ambas afecciones pueden presentarse con características del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, tolerancia a la glucosa deteriorada). Además, el análisis de esteroides urinarios por GC/MS permite la identificación de la disminución de la actividad de la 11-beta-HSD2 en el síndrome de Cushing manifiesto severo debido al síndrome de ACTH ectópica, una característica que no es aparente en SCS. El análisis de GC/MS permitirá una imagen más detallada de la naturaleza del exceso de glucocorticoides en el incidentaloma suprarrenal que la excreción del cortisol libre en la orina solamente.

Diseño

El período de estudio es de 8 semanas. Las primeras 4 visitas de intervención son semanales y las siguientes dos de cada 2 semanas. El diseño general del estudio y las evaluaciones se muestran en la Tabla 1, que incluye las evaluaciones realizadas para puntos finales secundarios: Intervención - mifepristona 200 mg dos veces al día a partir de la semana 0.

Criterios de inclusión

Los pacientes son elegibles para inclusión si: son mayores de 18 años; tienen un incidentaloma suprarrenal con características benignas evaluadas en CT o MRI; carecen de características clínicas clásicamente asociadas con el síndrome de Cushing; tienen evidencia de exceso de cortisol como lo demuestra las pruebas de falta de supresión del cortisol sérico en 1 mg de supresión de dexametasona durante la noche o 2 mg/día de supresión de dexametasona

en dosis bajas de 48 horas; medicación antihipertensiva y para la diabetes estables durante dos meses antes del ingreso al estudio.

Criterios de exclusión

Estos incluyen: evidencia de malignidad local o sistémica; síndrome de Cushing manifiesto; diabetes mellitus o hipertensión severas no controladas; función cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca en estadio IV) clínicamente significativamente deteriorada; enfermedad hepática grave (enzimas del hígado ≥ 3 veces el límite superior institucional del rango normal); insuficiencia renal significativamente deteriorada (eGFR < 30/min); infección activa grave no controlada; tratamiento con inhibidores experimentales o aprobados de la esteroidogénesis y agentes adrenolíticos, dentro de las cuatro semanas de la admisión; en las mujeres, cáncer endometrial conocido, antecedentes de hiperplasia endometrial o sangrado vaginal de causa desconocida; requerimiento de glucocorticoides inhalados o sistémicos para una enfermedad existente; capacidad mental deteriorada o una evaluación psiquiátrica notablemente anormal que impida el consentimiento informado.

Régimen de tratamiento

La dosis de 200 mg dos veces al día se administra para proporcionar el bloqueo de la actividad del receptor de los glucocorticoides. El intervalo es de dos veces al día en función de la semivida conocida del fármaco y el deseo de *bloquear completamente* la actividad glucocorticoide durante el período de 24 horas, con un riesgo reducido de deficiencia manifiesta de glucocorticoides y para minimizar la posibilidad de un efecto rebote de aumento de la exposición al cortisol al final del intervalo de dosis, como puede suceder al usar una dosis única de mifepristona de 400 mg/24 horas.

Seguridad

En cada visita se hace una evaluación clínica en cuanto a la tensión arterial, tensión, temperatura, peso y preguntas sobre la fatiga, dolor de cabeza, anorexia, náuseas, artralgia, mialgia y dolor abdominal (deficiencia potencial de glucocorticoides, un efecto predecible de la mifepristona en función de su acción conocida). La experiencia clínica es, sin embargo, que incluso la insuficiencia suprarrenal total se tolera bien en ausencia de estresantes físicos o infecciosos. Por propósitos de seguridad, cada paciente recibe una tarjeta de esteroides y un suministro de dos comprimidos de 1 mg de dexametasona (suficiente para superar los efectos de 400 mg de mifepristona tomando 1 mg/día de dexametasona durante 2 días) a ser tomado con el asesoramiento de los investigadores si se informan síntomas significativos. En tales circunstancias, cualquier sujeto va al Centro de Investigación Clínica (CRF) ese día o el siguiente día laboral, los datos se ingresan en el CRF en consecuencia, y el sujeto se retira del estudio. Otros efectos secundarios poco frecuentes pero documentados de la mifepristona utilizada en esta dosis y durante este período de tiempo incluyen: náuseas, anorexia, astenia, erupción cutánea (maculopapular), aumento del recuento de eosinófilos, dolor articular, hipocalemia. Cuando se usa durante > 3-6 meses de duración se ha descrito la hiperplasia endometrial, sangrado vaginal, metrorragia y amenorrea.

Análisis estadístico

Este protocolo sigue un diseño abierto, no aleatorio. Todos los análisis estadísticos son realizados con fines descriptivos y exploratorios y los resultados de pruebas estadísticas con intervalo de confianza, cuando se dan se consideran una ayuda para evaluar la confiabilidad del resultado observado. Los datos se resumen con respecto a las características de demografía y la línea de base, eficacia, observación y mediciones, observaciones y mediciones de seguridad.

El resultado primario analizado es el cambio en la tensión arterial en reposo y ambulatoria durante 24 horas, y la glucosa de 2 horas en OGTT. Los puntos finales secundarios se analizan de una forma similar.

Medidas de resultado

Los puntos finales primarios son la diferencia a las 8 semanas, en comparación con el valor basal, en la presión arterial sistólica (PA) (en reposo y ambulatoria) y la tolerancia a la glucosa durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa de 2 horas de 75 g. La PA se mide en la posición sentada, se toma el brazo izquierdo dos veces, separadas por 5 minutos, después de 10 minutos de descanso (según las directrices de la Sociedad Británica de Hipertensión, Reino Unido [BHS]). La tensión arterial ambulatoria de 24 horas se medirá utilizando monitores estándar aprobados por BHS.

Se han elegido los puntos finales primarios basado en que están asociados con resultados importantes clínicos. La monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas se realizará entre la primera visita y la aleatorización (intervalo de 4 semanas) y nuevamente en las semanas 4 y 8. La PA del día y la PA nocturna según lo determinado por el monitoreo ambulatorio de 24 horas se evaluarán independientemente y juntas para tener en cuenta la influencia del ritmo circadiano en el cortisol sérico.

Los puntos finales secundarios son: en comparación con la línea de base: 1) la diferencia en PA y tolerancia a la glucosa a las 4 semanas; 2) evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR), y del índice de sensibilidad a la insulina (ISI) a las 4 y 8 semanas, calculado a partir de la prueba de administración oral de la glucosa: insulina y glucosa a -15, 0, 30, 60 y 120 minutos, con administración oral de 75 g de glucosa a tiempo 0 (excepto para aquellos en terapia de insulina, cuya investigación será limitada a glucosa en plasma basal y en 120 minutos); 3) la diferencia en los valores promedio de la ACTH plasmática de 0900 h, y valores salivales de 0900 y 2400 h de cortisol a las 4 y 8 semanas; 4) la diferencia en los lípidos en ayunas a las 8 semanas; 5) la diferencia en los marcadores del recambio óseo a las 8 semanas; 6) la diferencia en el perfil de esteroides urinarios en la semana 8; 7) la diferencia en los cuestionarios de depresión, calidad de vida y fatiga a las 4 y 8 semanas. El punto final terciario

será cualquier evento adverso cardiovascular importante a las 8 semanas. Otros parámetros de seguridad bioquímica se resumen en la tabla anterior.

El nivel de ACTH plasmática matutina y cortisol nocturno salival aumenta bajo la acción del fármaco del estudio y proporciona un marcador biológico para el efecto del bloqueo. Las mediciones repetidas darán mayor confianza en la observación de la actividad del fármaco. El cortisol salival es estable a temperatura ambiente y, por lo tanto, se recoge por los pacientes en su hogar y se trae o se envía al CRF. Del mismo modo, la evaluación del perfil urinario de esteroides se determina para evaluar los efectos de la mifepristona y la influencia del aumento de ACTH circulante. El exceso de cortisol suprimirá la osteocalcina sérica, un marcador de la formación ósea, y por lo tanto el efecto predicho de la mifepristona sería un aumento de este marcador y da una idea del efecto sobre la salud ósea.

El síndrome de Cushing clínicamente manifiesto se asocia con deficiencias en el estado de salud subjetivo que no vuelve a la normalidad durante muchos años después del tratamiento. En SCS no se ha establecido si la calidad de vida se ve afectada. En vista de esto y los posibles efectos de alterar el exceso de cortisol en el estado de ánimo y el bienestar general, se utilizan tres cuestionarios validados para evaluar los efectos de la terapia con mifepristona en el estado de salud subjetivo relacionado con la salud. Además de evaluar cualquier cambio inducido por la terapia con mifepristona las puntuaciones se comparan con las de los controles emparejados de sexo y edad tomadas de cohortes de referencia específicas del cuestionario (disponibles en la Universidad de Sheffield), para establecer si estos parámetros están deteriorados en SCS.

Intervención

El tratamiento consiste en un comprimido oral de mifepristona dos veces al día de 200 mg (0900 h y 2100 h) durante ocho semanas. Los pacientes acuden al CRF a las 0900 h en ayunas a intervalos semanales desde la semanas 0-4, y luego nuevamente a las semanas 6 y 8. Una ventaja importante para este diseño de estudio, en comparación con la realización de la adrenalectomía, es que el tratamiento es inmediatamente reversible, no está asociado con los riesgos inherentes de la cirugía e informará sobre el diseño de un estudio más amplio, y después si un enfoque invasivo por cirugía suprarrenal está justificado para un estudio en este grupo común de pacientes.

Instrumentos

A). La *depresión* se mide mediante el Inventario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*®) (BDI®-II). Se tarda aproximadamente 10 minutos en completar el BDI-II. Cada elemento tiene una respuesta numérica que varía de 0 (depresión baja) a 3 (depresión máxima). Por lo tanto, la puntuación total varía de 0 a 63.

B). La *calidad de vida* se mide mediante el formulario corto (*Short Form*) (SF-36), una encuesta de salud de 36 elementos para registrar el bienestar general durante los 30 días anteriores y la evaluación de la salud en general. Las puntuaciones se expresan en una escala de 0-100, y las puntuaciones más altas están asociadas con una mejor calidad de vida.

C). La *fatiga* se mide por el índice de fatiga multidimensional (*Multidimensional Fatigue Index*) (MFI-20). Esta es una escala de 5 puntos que comprende 20 declaraciones para evaluar la fatiga. Las puntuaciones varían de 0-20, una puntuación alta indica mayor fatiga experimentada.

Tabla 1

Semana	-4	0	1	2	3	4	6	8
Visita	1	2	3	4	5	6	7	8
Consentimiento informado	✓							
PA en descanso y evaluación clínica	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PA de 24 horas (durante semana del estudio)	✓					✓		✓
OGTT – muestras a 0, 15, 30, 60, 90, 120 min. para insulina y glucosa		✓				✓		✓
U + E	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
LFT	✓							✓
TSH	✓							✓
FBC	✓	✓				✓		✓
Lípidos en ayunas		✓						✓
Cortisol salival 0900 h/2400 h	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cortisol sérico 0900 h		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ACTH plasmática		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Marcadores de resorción ósea – formación, osteocalcina sérica; resorción, NTX urinario		✓						✓
Perfil esteroídico urinario (durante semana del estudio)	✓							✓
Cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud	✓					✓		✓

REIVINDICACIONES

1. Un método de diagnóstico para determinar un régimen de tratamiento adecuado para un sujeto que sufre o que tiene una predisposición al síndrome de Cushing subclínico, comprendiendo dicho método:

i) determinar el nivel de cortisol en una muestra aislada del sujeto y comparar dicho nivel a los niveles de cortisol de control como una medida del síndrome de Cushing subclínico;

ii) proporcionar una cantidad eficaz de metirapona a dicho sujeto; y

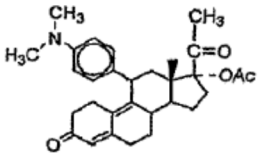
iii) analizar la mejora de la hipertensión y/o el metabolismo de la glucosa y/o la osteoporosis en dicho sujeto como una medida de la respuesta del sujeto a la administración de metirapona para determinar una mejora o no del estado del sujeto y definir un régimen de tratamiento adecuado.

2. El método de diagnóstico según la reivindicación 1, en donde una mejora en el estado del sujeto indica que el sujeto puede ser tratado mediante intervención quirúrgica, preferiblemente por adrenalectomía.

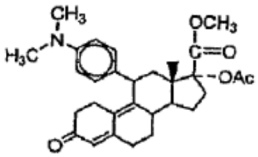
3. El método de diagnóstico según la reivindicación 1, en donde, si el estado del sujeto no mejora, el sujeto deberá ser sometido a un régimen de tratamiento alternativo que comprende el tratamiento sintomático para la hipertensión y/o el deterioro del metabolismo de la glucosa y/o la osteoporosis.

4. El método de diagnóstico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el síndrome de Cushing subclínico está causado por una incidentaloma suprarrenal.

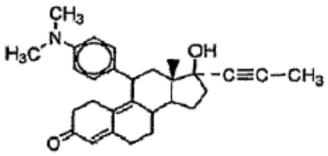
Figura 1



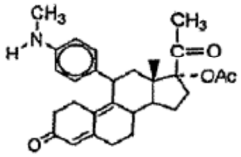
CDB-2914



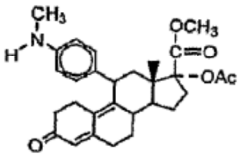
CDB-4124



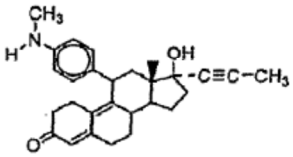
mifepristona



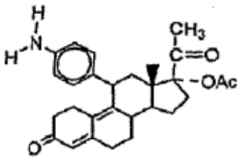
CDB-2914 monodesmetilado



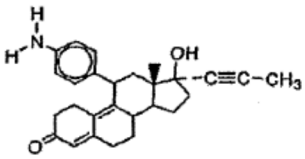
CDB-4124 monodesmetilado



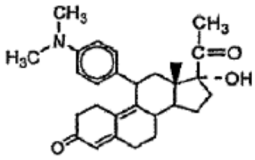
mifepristona monodesmetilada



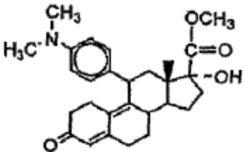
CDB-2914 didesmetilado



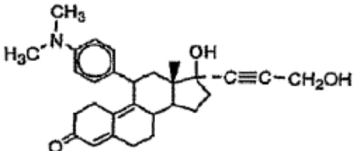
mifepristona didesmetilada



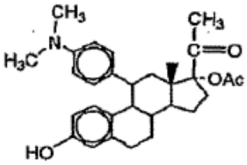
17α-hidroxi CDB-2914



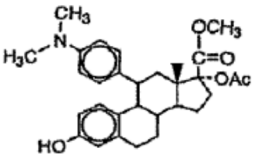
17α-hidroxi CDB-4124



17α-[3´-hidroxi-propinil]mifepristona



CDB-2914 anillo A aromático



CDB-4124 anillo A aromático

Figura 2

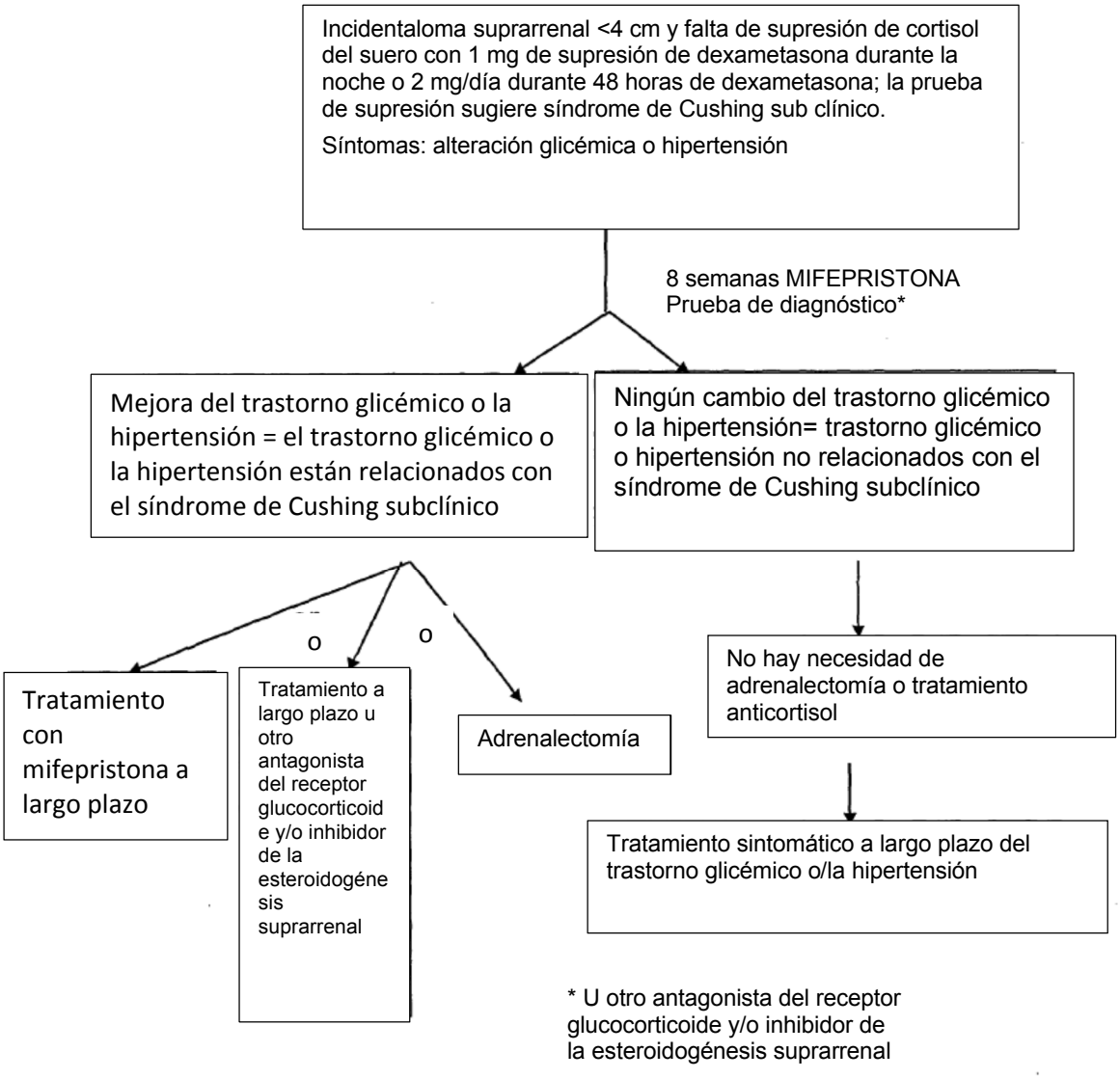
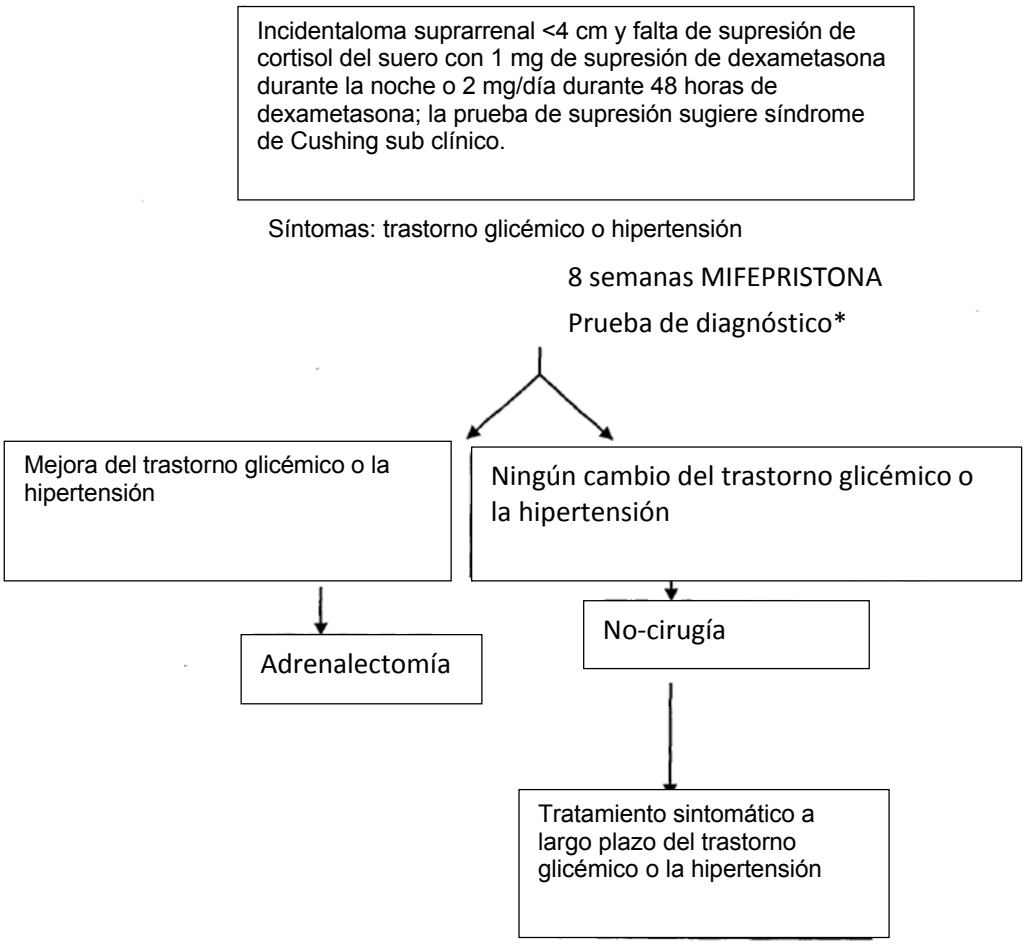

Incidentaloma suprarrenal <4 cm y falta de supresión de cortisol del suero con 1 mg de supresión de dexametasona durante la noche o 2 mg/día durante 48 horas de dexametasona; la prueba de supresión sugiere síndrome de Cushing sub clínico.
Síntomas: alteración glicémica o hipertensión
8 semanas MIFEPRISTONA
Prueba de diagnóstico*
Mejora del trastorno glicémico o la hipertensión = el trastorno glicémico o la hipertensión están relacionados con el síndrome de Cushing subclínico
Ningún cambio del trastorno glicémico o la hipertensión= trastorno glicémico o hipertensión no relacionados con el síndrome de Cushing subclínico
Tratamiento con mifepristona a largo plazo
o
Tratamiento a largo plazo u otro antagonista del receptor glucocorticoide y/o inhibidor de la esteroidogénesis suprarrenal
o
Adrenalectomía
No hay necesidad de adrenalectomía o tratamiento anticortisol
Tratamiento sintomático a largo plazo del trastorno glicémico o/la hipertensión
* U otro antagonista del receptor glucocorticoide y/o inhibidor de la esteroidogénesis suprarrenal

Figura 3



* U otro antagonista del receptor glucocorticoide y/o inhibidor de la esteroidogénesis suprarrenal