

SÍNDROME DE CUSHING: Principios básicos

Cushing's Syndrome

Hernán E. Sorto, Giselle Girón, Ninoska Meléndez, Víctor Alcides*

INTRODUCCIÓN

Esta revisión pretende informar sobre las generalidades de este trastorno endocrinológico, dar a conocer las manifestaciones clínicas más importantes y así ayudar a reconocerlo precozmente con el apoyo de pruebas laboratoriales.

El Síndrome de Cushing (SC), se presenta como resultado de la exposición a altas concentraciones de cortisol. Fue descrito por primera vez en 1932 por Harvey W. Cushing. En la mayoría de los casos se debe al consumo de glucocorticoides terapéuticos en dosis altas, a lesiones tumorales hipofisarias, adrenales o en otras localizaciones ectópicas. El cuadro clínico del SC es muy variable e incluye obesidad central, acumulación de grasa a nivel cervical y supraclavicular, atrofia muscular, estrías purpúreas en abdomen, irregularidades menstruales, alteraciones cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas y osteoporosis (1).

A nivel nacional existen limitadas investigaciones previas sobre el SC, o información estadística sobre la incidencia de este síndrome en la población hondureña, por lo que la información utilizada en este documento es, en su mayoría, procedente de Sur-América o Europa.

Epidemiología

La verdadera incidencia del SC es desconocida. Hay una subestimación en el registro de casos de Cushing iatrogénica y hay que tener en cuenta la probable infravaloración de los causados por secreción ectópica de ACTH. Tomando en cuenta que la incidencia del carcinoma microcítico de pulmón (causante del 50% de los síndromes de

Cushing ectópicos) es de 33.000 casos por millón de habitantes/año, y que al menos el 1% de estos tumores producen ACTH1-3, la incidencia de síndrome de secreción ectópica de ACTH se podría estimar en 660 por millón de habitantes por año. Sin embargo, la casuística conocida es inferior. La explicación radica en la agresividad del tumor, que enmascara el cuadro clínico del SC(2).

El SC es más frecuente en mujeres que en hombres y se ha reportado una incidencia de 0,7 a 2,4 casos por millón de habitantes al año; sin embargo, si se consideran poblaciones como diabéticos y obesos en los cuales esta entidad es bastante común (2% a 5%), la incidencia podría llegar a ser mucho mayor.

La enfermedad de Cushing, que es provocada por un tumor o hiperplasia hipofisaria, ocurre principalmente en mujeres entre 25 y 45 años, quienes tienen 3 a 10 veces más riesgo de desarrollar enfermedad de Cushing, y alrededor de 4 a 5 veces más riesgo de desarrollar SC asociado a tumores adrenales, respecto a los hombres. En los últimos años, la frecuencia de SC por tumor ectópico se ha equiparado en ambos sexos. (3)

La edad de diagnóstico del SC también varía con la etiología. En los tumores microcíticos de pulmón la edad corre paralela a la del tumor, con un aumento a partir de los 50 años. En la edad infantil, la mitad de los casos de SC se debe a carcinoma suprarrenal, mientras que la sexta parte se debe a enfermedad suprarrenal benigna. En la mujer embarazada no es habitual encontrar síndrome de Cushing. La enfermedad de Cushing causa la gran mayoría de los casos con SC, seguido

* Estudiantes de IV año de Carrera de Medicina de la UNAH

del síndrome de secreción ectópica de ACTH y SC por enfermedad suprarrenal unilateral, a partes iguales. El SC no dependiente de corticotropina ocurre en aproximadamente el 20% de los casos. La mayoría se debe a adenomas (10%), carcinomas suprarrenales (8%) (2).

Epidemiología en Honduras

En un estudio realizado en el Hospital Escuela de Honduras en los años de 1997 al 2000, donde se incluyeron 39 de pacientes con diagnóstico de tumor cerebral supratentorial en el período citado, revela que en la distribución de los pacientes según sexo, 20 eran del sexo masculino y 19 del femenino. Esta mayor frecuencia del sexo masculino que el femenino no era significativa desde el punto de vista estadístico. Este estudio mostró un pico de presentación en pacientes entre 40 a 50 años. La prevalencia de los tumores, y su edad promedio de presentación, fue la siguiente:

Diagnóstico	Número	Edad
Astrocitoma Grado I-IV	21	44.1
Adenoma Hipofisario	10	45.5
Meningioma	4	40.3
Osteoma	1	26
Angioma Cavernosa	1	28
Carcinoma de Células Escamosas	1	60
Oligodendroglioma	1	38

Cuadro tomado de Estudio clínico de neoplasias cerebrales supratentoriales en sala de neurocirugía de adultos del Hospital Escuela de Tegucigalpa de marzo de 1997 a septiembre 2000.

En este estudio no se especifica cuántos de estos pacientes presentaron SC (4).

Etiología

La gran mayoría se debe a un adenoma hipofisario, este a menudo, no es visible mediante técnicas de imagen disponibles. Representa aproximadamente el 80% de las causas corticodependientes de SC. En

la enfermedad de Cushing hay una hipersecreción de ACTH hipofisaria con pérdida de su ritmo circadiano con consecuente hiperfunción de la glándula suprarrenal (2, 5).

Síndromes de Secreción ectópica de Adrenocorticotropina (ACTH)

La hiperplasia e hiperfunción suprarrenal se deben a hipersecreción de ACTH por un tumor no hipofisario. Aunque el carcinoma microcítico de pulmón es el tumor causal más frecuente de SC ectópico en las series más antiguas, la presencia de este tumor ha disminuido de manera sustancial en estudios más recientes, desplazado por los tumores carcinoides en sus diferentes localizaciones, seguido por tumores del timo, intestino, páncreas y ovario, entre otros (6,7).

Síndrome de secreción ectópica de CRH

Aunque extremadamente raro, la hipersecreción de CRH origina hiperplasia e hipersecreción de las células corticotropas hipofisarias, lo que resulta en aumento de ACTH, cortisol e hiperplasia suprarrenal bilateral. En algunos casos hay supresión por dexametasona. En otros casos hay secreción concomitante de ACTH y CRH por el tumor, sin supresión por dexametasona

Otras causas menos frecuentes incluyen:

La Hiperfunción suprarrenal unilateral, que incluyen los carcinomas y adenomas suprarrenales. En todos los casos de hiperfunción suprarrenal primaria hay un aumento de la secreción de cortisol que conlleva la supresión de CRH y ACTH, con la consiguiente atrofia de las células corticotropas, así como de la zona reticular y fascicular de la corteza suprarrenal.

La mayoría de los tumores suprarrenales son monoclonales, lo que indicaría mecanismos genéticos en su patogenia, tales como la activación de protooncogenes y la inactivación de genes supresores. En el caso del adenoma, la síntesis de cortisol es muy eficiente, por lo que los metabolitos

intermedios y la DHEA-S se encuentran disminuidos en relación con el cortisol. En el caso del carcinoma, la eficiencia para sintetizar cortisol a partir de colesterol es baja, y la producción de los metabolitos intermedios (p. ej., DHEA-S) es desproporcionadamente mas elevada (2).

En la Hiperplasia macronodular bilateral independiente de ACTH, hay un considerable aumento del tamaño de las glándulas suprarrenales, que contienen múltiples verdaderos nódulos benignos, no pigmentados, > 5 mm, separados por una estroma glandular hipertrófica. Patogénicamente, se ha intentado explicar por la sobre expresión o inapropiada expresión de receptores ectópicos.

Existen dos variantes morfológicamente distintas: Por un lado, la hiperplasia córticosuprarrenal nodular pigmentada, que forma parte del llamado complejo de Carney, que es caracterizado por enfermedad de Cushing, pigmentación cutánea, mixomas cutáneos y cardiacos, adenomas hipofisarios secretores de GH y algunos tumores raros, como el schwannoma melanocítico psamomatoso o el tumor de células de Sertoli del testículo con células grandes y calcificaciones. Por otro lado, la hiperplasia macronodular córtico-suprarrenal con agrandamiento importante de la glándula, que siempre es hipófiso-independiente y ACTH-independiente (2).

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad debe hacerse con las siguientes entidades:

- Neoplasia
- Estadio avanzado de una hiperplasia difusa con enfermedad de Cushing y formación de macronódulos
- Hiperplasia
- Suprarrenales con nódulos incidentales (8).

En la Hiperplasia bilateral micronodular, otra causa poco frecuente de hiperfunción suprarrenal, existen formas familiares y esporádicas. La forma

familiar, o complejo de Carney, es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por dos hallazgos mayores: a) lentigos pigmentados y nevo azul de forma dispersa, y b) múltiples neoplasias, tanto endocrinas (tumor de células de Sertoli, tumores suprarrenales, hipofisarios o tiroideos) como no endocrinas (piel, mama, mixoma auricular, schwannomas) (2).

Hay dos tipos de SC: el endógeno y el exógeno. El Cushing endógeno se caracteriza por una producción de cortisol en exceso dentro del organismo, en tanto que el Cushing exógeno se presenta como consecuencia de un factor externo al organismo, usualmente el consumo de esteroides con función análoga a la del cortisol, como son los esteroides que se utilizan para tratar enfermedades inflamatorias como el asma, LES, y la artritis reumatoide; el Cushing exógeno es temporal y cede una vez se suspende la terapia con esteroides.

Por su parte, el SC endógeno se puede clasificar a su vez en dos formas principales:

1) La forma dependiente de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), la cual representa el 80% a 85% de los casos. La causa más frecuente de este subtipo es la hipersecreción hipofisaria de ACTH (80%) por un adenoma corticotropo, entidad que se denomina enfermedad de Cushing. En esta enfermedad, el aumento de ACTH induce hiperplasia suprarrenal bilateral e hipersecreción de cortisol, con la consiguiente pérdida del ritmo circadiano de cortisol (5).

Los casos restantes del SC dependiente de corticotropina se explican por la secreción ectópica de ACTH, y en raras ocasiones, de hormona liberadora de corticotropina (CRH), a partir de diferentes tipos de tumores ectópicos, como son el cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores carcinoides principalmente bronquiales, feocromocitoma y otros tumores neuroendocrinos.

En la enfermedad de Cushing causada por un adenoma hipofisario que produce ACTH en exceso (adenoma corticotropo), hay hiperplasia de las suprarrenales y aumento en la producción de cortisol, el cual suprime la liberación de CRH hipotalámica y la producción de ACTH por las células hipofisarias no tumorales. En el SC asociado a tumor ectópico, la neoplasia secreta ACTH en grandes cantidades, estimulando la síntesis de cortisol y la hiperplasia adrenal, con la consiguiente pérdida del ritmo circadiano de cortisol y se produce un freno en la producción de CRH y de ACTH a nivel de hipotálamo e hipófisis, respectivamente. Las células corticotropas de la hipófisis sana se encuentran atroficas debido a retroalimentación negativa de cortisol. También las células corticotropas tumorales mantienen cierta capacidad de retroalimentación negativa, disminuyendo la secreción de ACTH en respuesta a mayores aumentos de cortisol o glucocorticoides sintéticos (dexametasona). Según va aumentando la hiperplasia suprarrenal, la producción de cortisol en respuesta a una cantidad dada de ACTH va siendo cada vez mayor, lo que conduce a una disminución progresiva de la secreción de ACTH, que incluso puede llegar a un punto de "autosupresión". Se puede diagnosticar erróneamente SC independiente de ACTH. En casos muy raros se produce CRH en vez de ACTH por parte del tumor, causando estimulación directa de la hipófisis. En los tumores ACTH dependientes es muy frecuente la hiperpigmentación cutánea debido al aumento en la secreción de la MSH en forma conjunta con la ACTH a partir de su molécula precursora, la Propiomelacortina (POMC).

En los síndromes de secreción ectópica de ACTH, el aumento de cortisol produce una inhibición fisiológica del CRH hipotalámico, así como de ACTH hipofisaria. Al contrario que en la enfermedad de Cushing, la hipersecreción de ACTH no se suprime con glucocorticoides (3, 6,7).

2) La forma independiente de la ACTH, que corresponde al 15% a 20% de los casos y que se debe usualmente a adenomas adrenales, y en menor proporción, al carcinoma adrenal, a la hiperplasia adrenal macronodular o micronodular pigmentada primaria. Estas entidades se manifiestan con una hiperfunción adrenocortical, sin un estímulo de origen central. Los valores de ACTH y CRH están disminuidos (3).

Una de las enfermedades asociadas es la Diabetes Mellitus, estudios demuestran que la mayoría de los pacientes con SC e hiperglucemia manifiesta tenían diabetes mellitus primaria tipo I o II. El exceso de cortisol asociado sería el responsable del desarrollo de hiperglucemia no controlable. (9)

Las manifestaciones en el sistema osteomuscular son la debilidad y la atrofia muscular proximal por el efecto catabólico de los glucocorticoides en el músculo esquelético. Los glucocorticoides afectan directamente a la actividad osteoblástica y en la de sus precursores e inhiben la formación de la matriz colágena. A la vez, actúan sobre gran número de mediadores locales del metabolismo óseo, disminuyendo la absorción intestinal de calcio y aumentando su excreción urinaria. (3, 10)

Su efecto sobre la resorción es menos conocido, aunque podría estar mediado por la aparición de hipogonadismo hipogonadotropo. Cualquier causa que implique un déficit de hormonas sexuales se asocia con una disminución de DMO, independiente del género del paciente. Los déficit androgénicos implican un enlentecimiento del crecimiento axial de huesos largos, mientras que un déficit estrogénico se asocia a déficit de mineralización, con un retraso de la edad ósea (10).

Se ha descrito también la presencia de nefrolitiasis secundaria a hipercalciuria, y en la mayoría de los casos, es asintomática. Muchos afectados con el SC cursan con hipopotasemia por el exceso de esteroide, siendo más severa en casos de tumor ectópico (3).

Aspectos Clínicos

El *Síndrome de Cushing Preclínico* (SCP) es un estadio previo por el cual atraviesan todos los pacientes con SC manifiesto. Esta etapa se caracteriza por alteración de la secreción de cortisol asociada a un deterioro progresivo de los mecanismos normales de regulación. Este trastorno es inicialmente insuficiente para causar un síndrome clínicamente evidente (9).

Ninguno de los signos o síntomas asociados con el SC es patognomónico de esta entidad. Muchas de las manifestaciones como la obesidad, la hipertensión y la intolerancia a la glucosa son comunes en la población general y la intensidad de los síntomas está determinada por los múltiples factores, por ejemplo la magnitud y la duración del hipercortisolismo, exceso o no de andrógenos (hirsutismo, acné), la causa del hipercortisolismo y la edad, ya que los síntomas se muestran menos severos en personas mayores de 50 años.

La obesidad central es la característica más común. Usualmente compromete la cara, el cuello, el tronco y el abdomen, e internamente la grasa del canal espinal y el mediastino. Las extremidades pueden encontrarse atóricas. El exceso de tejido adiposo en las mejillas y en la fosa temporal se manifiesta como “cara de luna”, y en la zona dorsocervical como joroba de búfalo. La ocupación de las fosas supraclaviculares por tejido adiposo es uno de los hallazgos más específicos del SC (3).

En la piel son comunes la atrofia por pérdida de la grasa subcutánea y el adelgazamiento del estrato córneo, la fragilidad capilar y los trastornos de cicatrización; además, son frecuentes las equimosis con traumas mínimos. Otro hallazgo muy característico es la presencia de estrías purpúricas, usualmente con diámetro mayor de 1 cm, frecuentes en los flancos, axilas y muslos. La hiperpigmentación es más frecuente en pacientes con producción ectópica de ACTH y menos

común en pacientes con sobre producción de ACTH por la hipófisis.

Alteraciones gonadales se presentan en el 75% de los pacientes y son comunes las irregularidades menstruales secundarias al aumento del cortisol sérico y disminución del estradiol, debido a la supresión de las gonadotrofinas; se presentan oligo o amenorreas hasta en el 60% de las pacientes, mientras que en los hombres es común la disminución de la libido y la disfunción eréctil; la infertilidad es común en ambos sexos. En mujeres, el exceso de andrógenos se manifiesta con hirsutismo y en algunos casos con calvicie androgénica, además de la piel grasa y aparición de acné (cara, cuello y hombros) y algunos signos de virilización.

En el sistema osteomuscular se destacan la debilidad y la atrofia muscular proximal por el efecto catabólico de los glucocorticoides en el músculo esquelético. En el 50% de los pacientes hay osteoporosis, la cual se asocia a fracturas vertebrales en el 20% al 76% de los casos (5).

El 75% de los pacientes tienen como complicación el síndrome metabólico, facilitado por la estimulación de gluconeogénesis por el cortisol y la resistencia periférica a la insulina asociada a la obesidad. Estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular hasta 5 veces mayor que el de la población sin SC, y la hipertensión arterial se ha descrito hasta en el 85% de los afectados. El riesgo cardiovascular se incrementa por la presencia de dislipidemia, las concentraciones elevadas de homocisteína y la diátesis trombótica a la que están expuesta (elevación del factor von Willebrand y factor VII y disminución de la actividad fibrinolítica). Este aumento en el riesgo cardiovascular puede persistir aún después de la curación del SC.

En el 70% de los pacientes hay cambios neuropsiquiátricos y cognitivos, con labilidad

emocional, agitación, depresión, irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, paranoia e insomnio. La depresión ocurre en dos tercios de los pacientes; algunos pacientes pueden presentarse eufóricos o maníacos. También se afectan el aprendizaje, la atención y la memoria a corto plazo. El hipercortisolismo se asocia con disminución del volumen del encéfalo en general, y después de su corrección, la resolución de los síntomas psiquiátricos es variable.

Otras manifestaciones del síndrome de Cushing son el aumento en la frecuencia de infecciones, principalmente las bacterianas. También hay aumento en la presión intraocular, lo que puede agravar un glaucoma preexistente. El hipercortisolismo crónico conduce a cataratas subcapsulares posteriores y desprendimiento de retina (3).

Frecuencia de los signos y síntomas del Síndrome de Cushing

Signo o Síntoma	Porcentaje de Pacientes
obesidad centrípeta	97
Aumento del peso corporal	94
Fatiga fácil y debilidad	87
Hipertensión arterial (>150/90)	82
Hirsutismo	80
Amenorrea	77
Estrías cutáneas violáceas	67
Cambio de la personalidad	66
Equimosis	65
Miopatía proximal	62
Edemas	62
Poliuria, polidipsia	23
Hipertrofia de Clítoris	19

Tomado del texto Harrison Principios de Medicina Interna. 16 ed. Cap. 321

El término de Síndrome de Cushing Subclínico, introducido en 1981, debe aplicarse a los pacientes que tienen adenomas adrenales clínicamente

no funcionantes, pero con secreción de cortisol autónoma, aunque insuficiente para producir la aparición de un cuadro florido. Conviene distinguirlo del término Cushing preclínico dado que no se trata necesariamente de un estado previo a la clínica de un hipercortisolismo ni de una fase evolutiva de éste.

Deben cumplirse dos criterios para su diagnóstico: El paciente no debe presentar fenotipo cushingoide y debe tener una masa adrenal descubierta incidentalmente (12).

Diagnóstico

El estudio del paciente con sospecha de SC debe incluir dos etapas:

- 1) La comprobación de un estado de hipercortisolismo autónomo y su diferenciación de otras condiciones clínicas más frecuentes que pueden cursar con hipercortisolismos no autónomos, como son la obesidad, la hipertensión y la depresión, entre otras, para lo cual son necesarias unas pruebas de tamización que tengan alta sensibilidad, con el fin de no perder casos leves, y
- 2) Una vez se compruebe el estado de hipercortisolismo autónomo, se debe investigar su causa. El o los estudios de imagen que se requieran deberán realizarse una vez que se confirme el diagnóstico de hipercortisolismo y de que el resultado de la(s) prueba(s) bioquímicas de localización hayan orientado hacia el origen del mismo (1).

Ninguna de las pruebas por sí solas son diagnósticas; unas poseen mejores sensibilidades y especificidades que otras y usualmente se requieren varias pruebas antes de establecerse un diagnóstico etiológico certero. El diagnóstico etiológico del SC no siempre es fácil, aquí situaciones que pueden hacerlo todavía más complicado:

- Variabilidad metodológica en las mediciones hormonales y por lo tanto dificultad para adoptar criterios uniformes de diagnóstico y curación.
- Necesidad de pruebas bioquímicas que permitan hacer diagnóstico diferencial con pseudo-Cushing (en pacientes con antecedente de alcoholismo o depresión).
- Formas atípicas del SC: “Cushing leve” como causa de síndrome metabólico, diabetes mellitus o hipertensión arterial de difícil control en pacientes que tienen escasas manifestaciones clínicas y desórdenes bioquímicos sutiles; Cushing “subclínico” en pacientes con hallazgo incidental de tumor suprarrenal o hipofisiario y “Cushing cíclico”.
- La identificación cada vez mayor de pacientes con SC por causas que anteriormente se consideraban poco frecuentes como el SC ectópico, así como por adenoma único o hiperplasia suprarrenal bilateral secundario a la expresión aberrante de ciertos receptores.
- Menor sensibilidad y especificidad de ciertas pruebas diagnósticas, en comparación a lo previamente reportado, lo cual ha sido evidente al aplicarlas en poblaciones diferentes y en un mayor número de pacientes (1).

Al iniciarse el estudio para un SC se debe obtener una historia farmacológica para descartar un Cushing iatrogénico antes de hacer estudios bioquímicos, ya que éste se puede presentar tras la administración de esteroides por cualquier vía (oral, intravenosa, inhalación, tópica e inyecciones de depósito, entre otras) o de otros medicamentos como acetato de megestrol o medroxiprogesterona (3).

Diagnóstico; Pruebas de escrutinio

Tienen como objetivo demostrar un aumento en la producción de cortisol, lo cual sucede en forma autónoma debido a la pérdida de regulación de las asas de retroalimentación del eje hipotálamo-

hipófisis-suprarrenal. Está indicado realizarlas en pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo y en poblaciones de alto riesgo como son:

- Pacientes con DM2 de difícil control.
- Pacientes con HAS de difícil control.
- Pacientes con obesidad de rápida progresión y difícil control.
- Pacientes menores de 65 años con osteoporosis severa y otro dato clínico que sugiera hipercortisolismo.
- Pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y otro dato clínico que sugiera hipercortisolismo (1).2

Se sugiere realizar la medición de cortisol libre en orina de 24 h y la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD).

Con la determinación de cortisol libre en orina de 24 h Idealmente debe ser procesado mediante algún tipo de separación cromatográfica (HPLC con espectrometría de masa) que permita separarlo de otros metabolitos. Realizado bajo estas condiciones, se considera un nivel normal de cortisol aquél menor de 50 µg/día. Cuando no se utilizan técnicas de separación cromatográfica para medir cortisol y se emplea un RIA como método de detección, se considera como normal un nivel menor a 100 µg/día. Tiene el inconveniente de que puede encontrarse moderadamente elevado en pacientes con pseudo- Cushing. Para algunos autores valores de Cortisol libre en orina (CLO) superiores a 250- 300 µg/día en varias ocasiones se consideran confirmatorios de SC, ya que el solapamiento con el pseudo-SC es mínimo. Otros consideran valores tres veces por encima del límite superior de la normalidad como inequívocos de SC, pudiéndose en estos casos pasar directamente a buscar la causa. Valores inferiores a éstos, pero superiores a los normales, requieren reevaluación pasado un tiempo o, según el grado de sospecha, realizar otras pruebas para confirmar el diagnóstico. Se aconseja analizar varias muestras, ya que en pacientes con SC el valor más bajo de alguna de

ellas puede encontrarse en el rango normal. (1, 13, 14)

El CLO de 24 horas es un índice directo de la secreción integrada de cortisol. Para asegurar la validez de los resultados hay que garantizar la fiabilidad del método de medida del laboratorio, la correcta recogida de la orina, dando instrucciones por escrito al paciente y la relación con la excreción de creatinina que varía con los cambios en la masa muscular. La PSDBD puede ser realizada mediante la administración de 1 mg de dexametasona en una sola dosis oral a las 23:00 horas (midiendo el efecto sobre el cortisol sérico a las 8:00 h del día siguiente), o bien mediante la administración de 0.5 mg de DXM cada 6 horas durante dos días seguidos (midiendo efecto sobre el cortisol sérico de las 8:00 h del día siguiente o sobre cortisol en orina de 24 h).

Se considera como normal un nivel de cortisol sérico menor de 0.5 - 1.8 µg/dL después de la administración de dexametasona. Los pacientes con pseudo-Cushing pueden tener supresión anormal del cortisol durante la prueba. Un nivel elevado de cortisol libre en orina de 24 h y la ausencia de supresión del cortisol sérico a menos de 1.8 µg/dL durante la PSDBD confirman la presencia de hipercortisolismo. En aquellos casos en los que exista discordancia en los resultados de las pruebas de escrutinio se sugiere realizar medición de cortisol nocturno, ya que esta prueba ha mostrado tener los mejores índices de sensibilidad. Consiste en la toma de una sola muestra de sangre o saliva, la cual debe realizarse a las 23:00 ó 24:00 h. Se considera como normal un nivel menor de 1.8 µg/dL. En los pacientes con pseudo-Cushing es posible observar niveles mayores de 1.8 µg/dL, pero menores de 7.5 µg/dL (1, 13, 14).

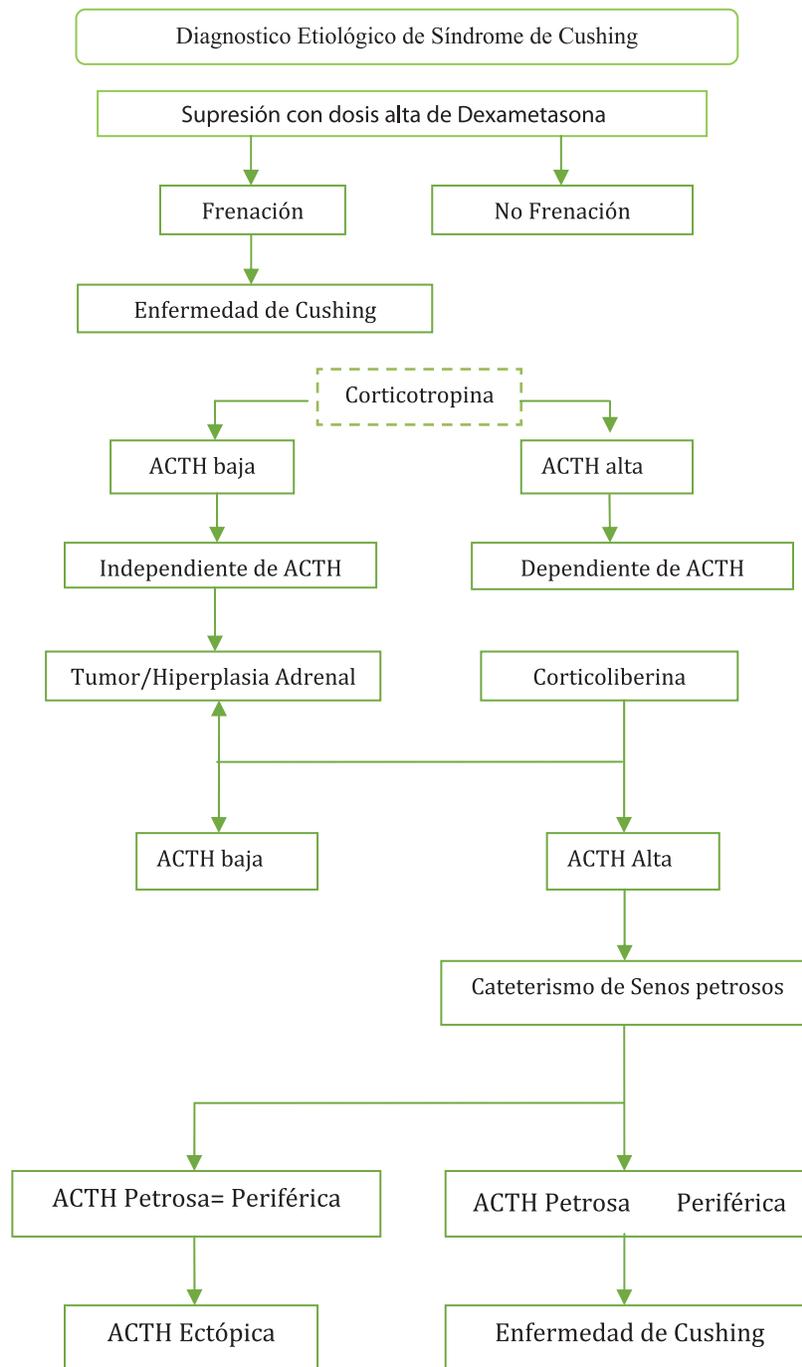
Tras el cateterismo de senos petrosos, el test de CRH y la concentración plasmática de ACTH basal fueron las determinaciones más útiles para

el diagnóstico etiológico correcto. El test de dexametasona + CRH se ha considerado el mejor test para el diagnóstico diferencial entre pseudo-Cushing y Cushing (15).

Otras pruebas incluyen:

- *Determinación del cortisol en saliva a media noche*
- *Pruebas para confirmar la existencia de SC: pruebas diagnósticas*
- *Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona*
- *Prueba de hipoglucemia insulínica*
- *Prueba de naloxona*
- *Prueba de loperamida (Fortasec®)*
- *Pruebas de localización del SC: ACTH-dependiente o independiente*
- *Determinación de ACTH plasmática*
- *Pruebas para diferenciar el SC ACTH-dependiente hipofisario del ectópico*
- *Prueba de estímulo con CRH*
- *Prueba de desmopresina(13)*

El diagnóstico y resolución clínica y bioquímica en casos de SC asociado a Diabetes Mellitus fortalece la búsqueda de SC preclínico en población diabética con mal control metabólico. La determinación de cortisol urinario de 24 horas constituiría un método sensible para la detección preclínica del SC en esta población (9).

Diagnóstico Diferencial Laboratorial**Diagnóstico por imagen**

Si el paciente presenta un SC ACTH-independiente, se realizará una resonancia magnética nuclear (RMN) o una tomografía axial computarizada (TAC) adrenal de cortes

finos. Ante una masa adrenal, la RMN puede dar información para sospechar malignidad, así como unos 17-cetosteroides urinarios y una DHEA-S plasmática muy elevados y un diámetro tumoral > 6 cm; pero la malignidad sólo se confirmará por la evidencia de invasión vascular tumoral o de

metástasis. El origen adrenal del SC se confirmará con el hallazgo de una masa unilateral o bien si se obtiene un pico de ACTH tras CRH menor de 10 pg/ml en los casos de aumento adrenal bilateral. Si el SC es ACTH-dependiente, se realizará una RMN hipofisaria. La mayoría de los incidentalomas hipofisarios tienen un diámetro inferior a 0,6 cm, por lo que se suele aceptar como evidencia de EC los tumores mayores de 0,8-1 cm, aunque otros autores incluyen los mayores de 0,5 cm.

En cuanto a la sospecha de ACTH ectópica, la mayoría de los tumores secretores de ACTH ectópica se encuentran en pulmones y mediastino, como los carcinoides bronquiales, que suelen tener un diámetro inferior a 1 cm, por lo que la TAC torácica los puede detectar siempre que los cortes sean ≤ 1 cm y enmascarados, diferenciándose de sombras vasculares porque en éstas las imágenes obtenidas en posición supina y prono son cambiantes y en los tumores no. Puede ser necesario explorar, además del tórax, otras zonas para detectar, por ejemplo, feocromocitomas, carcinoides intestinales y tumores de islotes pancreáticos. Estos últimos suelen ser grandes y presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Las técnicas de imagen hipofisarias para localizar el lugar de secreción de ACTH ofrecen poca ayuda en algunos casos, puesto que suelen ser microadenomas, muchos de ellos no visibles. Así, la tomografía computarizada (TC) visualiza el microadenoma en una tercera parte de los casos y la RM con contraste en el 50-70%.. A pesar de la búsqueda, muchos tumores secretores de ACTH ectópica permanecen ocultos, y al contrario, una lesión descubierta por imagen no necesariamente implica funcionalidad. Algunos tumores con secreción ectópica de ACTH, igual que otros tumores neuroendocrinos, presentan en su superficie celular receptores para somatostatina(13, 17).

Tratamiento

Debido a que el tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, este debe ser el de elección en el paciente con SC de cualquier causa. El tratamiento apropiado para el SC dependiente de ACTH es la extirpación quirúrgica del tumor responsable de la hipersecreción de esta hormona, ya se trate de un adenoma hipofisario o de un tumor ectópico. En los casos de hipercortisolismo de origen suprarrenal el tratamiento inicial ha de ser la cirugía suprarrenal, que será unilateral en los casos de adenoma o bilateral en los casos de hiperplasia suprarrenal macro o micronodular. En ocasiones, Cuando ninguna de las pruebas de imagen es capaz de localizar el origen del tumor secretor de ACTH y si el paciente no responde a tratamiento farmacológico, es prudente proceder a suprarrenalectomía bilateral, con buena respuesta clínica (1, 18, 19).

La mayoría de pacientes se empiezan a sentir mejor gradualmente tras la cirugía y la duración del ingreso hospitalario será corta si no hay complicaciones. Puede llevar un tiempo llegar a sentirse completamente normal, perder peso, recobrar fuerza y recuperarse de la depresión y los déficits de memoria. Es importante recordar que los niveles elevados de cortisol modifican físicamente el cuerpo y el cerebro y que los síntomas pueden revertir muy lentamente. Tras la cirugía hipofisaria los niveles de cortisol serán muy bajos. Esto se puede prolongar en el tiempo, entre 3 y 18 meses tras cirugía, o incluso más. Estos niveles bajos de cortisol pueden provocar náuseas, vómitos, diarrea, dolor y síntomas parecidos a la gripe.

Hasta que no se recuperan la hipófisis y las suprarrenales, el cuerpo no responde normalmente a las situaciones de estrés- como, por ejemplo, en el caso de enfermedad aumentando la producción de cortisol. En consecuencia, si se padece gripe, fiebre o náuseas es posible que se tenga que doblar la dosis de glucocorticoides cuando se esté

enfermo. En caso de que hayan sido extirpadas las suprarrenales habrá que tomar de por vida un glucocorticoide (como la cortisona) junto con el mineralocorticoide fludrocortisona (20).

Debido a que la remisión de la enfermedad de Cushing se logra sólo en el 20 a 50% de los pacientes que han sido operados de hipófisis, deberá tomarse en cuenta la necesidad de tratamiento secundario en el resto de los pacientes, el cual se sugiere sea suprarrenalectomía bilateral laparoscópica (1).

El tratamiento médico nunca es curativo en los pacientes con SC, no obstante, los agentes farmacológicos desempeñan un importante papel en el tratamiento del hipercortisolismo endógeno. Los objetivos del tratamiento del SC son: restaurar la secreción normal de cortisol, erradicar cualquier tumor que amenace la vida del paciente, evitar la dependencia permanente de medicamentos y evitar la deficiencia hormonal permanente.

En la actualidad el tratamiento médico del SC tiene un papel secundario y sólo se utiliza para disminuir el hipercolesterolemia previo a la cirugía intentando reducir la morbi-mortalidad operatoria y en aquellos casos en los que las modalidades terapéuticas no farmacológicas hayan fracasado, en los que la cirugía no es posible o en los casos de SC ectópico en los que no se ha podido extirpar el tumor primitivo, persistiendo el hipercolesterolemia (18).

Agentes inhibidores de la secreción de ACTH: Ciproheptadina, ácido valproico, reserpina, octreótida.

Agentes inhibidores de la secreción de cortisol: Mitotane, aminoglutetimida, metopirona, trilostane, ketoconazol (21,22).

Combinaciones farmacológicas:

La combinación de varios fármacos presenta la ventaja de que pueden utilizarse a dosis menores

de las que serían necesarias en los casos de monoterapia, con lo que se reduce la incidencia de aparición de efectos adversos. (18)

El tratamiento de la enfermedad de Cushing durante el embarazo incluye la observación expectante, la administración de ciproheptadina, la irradiación de hipófisis, la adrenalectomía bilateral y la cirugía transesfenoidal. Se han publicado previamente casos de pacientes tratados con cirugía transesfenoidal, recomendándose esta técnica como tratamiento de primera línea. (6)

Conclusiones

- Las manifestaciones clínicas de Cushing son sistémicas, varían desde variaciones estéticas, como la obesidad, hasta signos y síntomas de importancia vital como HTA, nefropatías, alteraciones neuromusculares y neuropsiquiátricas. El control de éstas incide sobremanera en la calidad de vida del paciente.
- El Síndrome de Cushing, como todos, puede tener varias etiologías y la determinación de estas es fundamental en el tratamiento, ya que el tratamiento curativo solo será efectivo si se trata la alteración primaria.
- La escases de estudios e investigaciones nacionales sobre la temática nos impide conocer la real incidencia y la magnitud de la importancia del SC en Honduras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gomez Perez F, Vergara Lopez A, et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. Rev de Endocrinol Nutr. Octubre-Diciembre 2007; 15,(4Supl.2):S3-S12.
2. Lahera Vargas M, Varela Da Costa C. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. Endocrinol Nutr. 2009; 56(1):32-9.
3. Gutierrez Restrepo J, Larrote Sierra G, Campuzano Maya G. Síndrome de Cushing. Medicina & laboratorio 2009; 15: 411-430 .
4. Urcuyo Ramos N, Nieto TR. Estudio clinico de

- neoplasias cerebrales supratentoriales en sala de neurocirugía de adultos del hospital escuela de Tegucigalpa de marzo de 1997 a septiembre 2000. *Rev Med Post UNAH*. Septiembre-Diciembre, 2000; 5(3):281-286.
5. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's síndrome, Seminar. *Lancet* 2006; 367: 1605-17
 6. Verdugo C, Alegría J, Grant C, Briano E, González MI, Meza H, et al. Cirugía transesfenoidal en enfermedad de Cushing durante gestación. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 75-80.
 7. Guevara Clavel E, Ceballos D. Síndrome de Cushing; Presentación de un caso secundario a un tumor carcinóide maligno. *Rev Inst Nac Cancerol (México)*. 1975; 3(26):850-853.
 8. Redondo E, Rey A, Rivero JC, Camacho R, Ramírez F, Rivero L, et al. Hiperplasia macronodular suprarrenal con marcado agrandamiento glandular. En: III congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica. [En Internet]. Febr-Mar 2000. [Consultado el 28 de marzo del 2011]; Disponible en: <http://www.conganat.org/3congreso/cvhap/posters/054/index.htm>
 9. Contreras LN, Estela Cardoso, Lozano MP, Pozzo J, Pagano P, Claus-Hermberg H. Detección de síndrome de Cushing preclínico en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2. Universidad de Buenos Aires; servicio de endocrinología, Hospital alemán, Buenos Aires. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2000; 60(3): 326-330.
 10. Ciria Recasens M, Blanch Rubió J. Osteoporosis secundarias a fármacos y enfermedades diversas. *Jano. Medicina y Humanidades*. [En Internet]. Barcelona. Servicio de Reumatología del IMAS [Consultado el 28 de mayo del 2011]; Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/61/1405/63/1v61n1405a13021149pdf001.pdf>.
 11. Williams G, Dluhy, R. Enfermedades de la corteza suprarrenal En: *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª.ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana; 2005.p2340-2362.
 12. Goñi Iriarte MJ. Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56(5):251-61.
 13. MN Moreira-Andrés, F. J. Del Cañizo Gómez y F. Hawkins Carranza. Actualización en el diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Rev Clin Esp* 2003;203(3):142-54.
 14. Carla MM. Lanna, Renan M. Montenegro Jr., Francisco J.A. Paula. Fisiopatología da Osteoporose Induzida por Glicocorticóide. *Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, SP. Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47(1)
 15. Salvador J, Aller J, Fajardo C, Leal A, Varela C. Cushing y otros tumores hipofisarios. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(Supl. 1):13-23
 16. López Lazareno N. Síndrome de Cushing: diagnóstico bioquímico. Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Educación continuada en el laboratorio. *Clínico Ed Cont Lab Clín* 2009; 12: 51-60.
 17. M. Martínez Ruiz, O. Gómez Bueno, M.A. Molina Rodríguez, I. González Casado y R. Gracia Bouthelie. Diagnóstico, tratamiento y evolución de la enfermedad de Cushing. Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. *An Pediatr (Barc)* 2003;59(2):183-6.
 18. Díez JJ. Tratamiento farmacológico del Síndrome de Cushing. *Rev Cubana Med* 1999;38(1):35-66.
 19. Chicharro S, Lucube A, Mesa J. Secreción oculta de corticotropina y suprarrenalectomía bilateral: cuando en ocasiones es necesario matar al mensajero. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(10):507-509.
 20. Nieman L, Swearingen B. Síndrome de Cushing y Enfermedad de Cushing : la respuesta a tus preguntas. [Monografía en Internet]. The pituitary society. [Consultado el 28 de marzo del 2011]; Disponible en: <http://www.pituitarysociety.org/public/specific/cushing/cushingsES.pdf>
 21. Moreno EB, Gargallo Fernández MA, López de la Torre Casares M. Diagnóstico y Tratamiento en Endocrinología. España: Díaz de Santos; 1994.P.313-329
 22. Alpera Lacruz MR, Carles Genovés C, Gallego Gómez E, López Almaraz R. Síndrome de Cushing. En: *Guías Diagnóstico Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2002; 5-18