

Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing

SILVIA SANTOS^a, ESTEFANÍA SANTOS^a, SONIA GAZTAMBIDE^b
Y JAVIER SALVADOR^a

DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME

Because of the variability in the clinical expression of Cushing's syndrome, different biochemical tests and imaging techniques must be used for effective diagnosis and treatment. The clinical history is important to assess the general impact of hypercortisolism on organs and systems, as well as to guide suspicion toward more aggressive entities such as overt ectopic ACTH syndrome or to detect an iatrogenic etiology of Cushing's syndrome. The screening phase relies on tests that are sensitive but not specific, such as urinary free cortisol, nocturnal salivary cortisol and 1 mg dexamethasone suppression, which still require established assessment criteria. Confirmation can be obtained by repeating urinary cortisol, 2 mg/day dexamethasone suppression, both alone and combined with corticotropin releasing hormone (CRH), to exclude pseudo-Cushing states. ACTH dependency can be easily explored by ACTH measurements, but the differential diagnosis between pituitary and ectopic Cushing's disease is difficult and may require invasive procedures such as inferior petrosal sinus sampling. Sophisticated imaging and isotopic techniques play a significant role in locating the source of ACTH in ectopic syndromes but are not always effective. In general, biochemical and imaging tests should be combined in order to assess different mechanisms and perspectives of the syndrome. Rigorous methodology is essential to obtain accurate results, allowing a correct diagnosis and improving therapeutic performance in this devastating disease.

Key words: Cushing's syndrome. Urinary cortisol. Salivary cortisol. CRH test. Dexamethasone suppression. Inferior petrosal sinus sampling.

^aDepartamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.
^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.
Grupo de Trabajo de Cushing de la SEEN.

La expresión variable clínica del síndrome de Cushing obliga a emplear diferentes pruebas analíticas y de imagen de forma escalonada para cumplir con las fases diagnósticas y facilitar la aplicación de un tratamiento eficaz. No obstante, la historia clínica desempeña un papel fundamental que evalúa el impacto del hiper cortisolismo en órganos y sistemas, puede dirigir la sospecha hacia cuadros más agresivos, como los derivados del síndrome florido de secreción ectópica de corticotropina (ACTH), o detectar una causa iatrogénica del síndrome. La primera fase, de cribado, emplea pruebas sensibles y poco específicas, como el cortisol urinario y la supresión tras dosis baja nocturna de dexametasona, así como el cortisol salival nocturno, que aún precisa de criterios establecidos de valoración. La fase de confirmación se enfrenta a la diferenciación del pseudo-Cushing mediante repetición de algunas pruebas de cribado y otras como corticoliberina combinada con dexametasona. Mientras la valoración de la dependencia de ACTH no suele presentar dificultades, el diagnóstico diferencial del origen hipofisario frente al ectópico de la enfermedad de Cushing constituye un reto que puede requerir procedimientos invasivos, como el cateterismo de senos petrosos inferiores. La localización del origen ectópico precisa de sofisticadas técnicas de imagen e isotópicas que no siempre son suficientemente resolutivas. En general, la combinación de pruebas que evalúan distintos mecanismos de control hipofisoadrenal es imprescindible. El rigor metodológico se presenta como un elemento primordial para obtener resultados fiables que permitan llevar a cabo diagnósticos precisos y mejorar el rendimiento diagnóstico y terapéutico de esta devastadora enfermedad.

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Cortisol urinario. Cortisol salival. Prueba de CRH. Supresión con dexametasona. Cateterismo de senos petrosos inferiores.

INTRODUCCIÓN

Dada la escasa frecuencia del síndrome de Cushing y la especificidad de su tratamiento, es necesario contar con un protocolo diagnóstico bien establecido que escalonadamente discrimine a los pacientes con hiper cortisolismo endógeno mediante datos clínicos y pruebas sencillas para proceder después con exploraciones más

Correspondencia: Dr. J. Salvador.
Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: jsalvador@unav.es

Manuscrito recibido el 12-11-2008 y aceptado para su publicación el 19-1-2009.

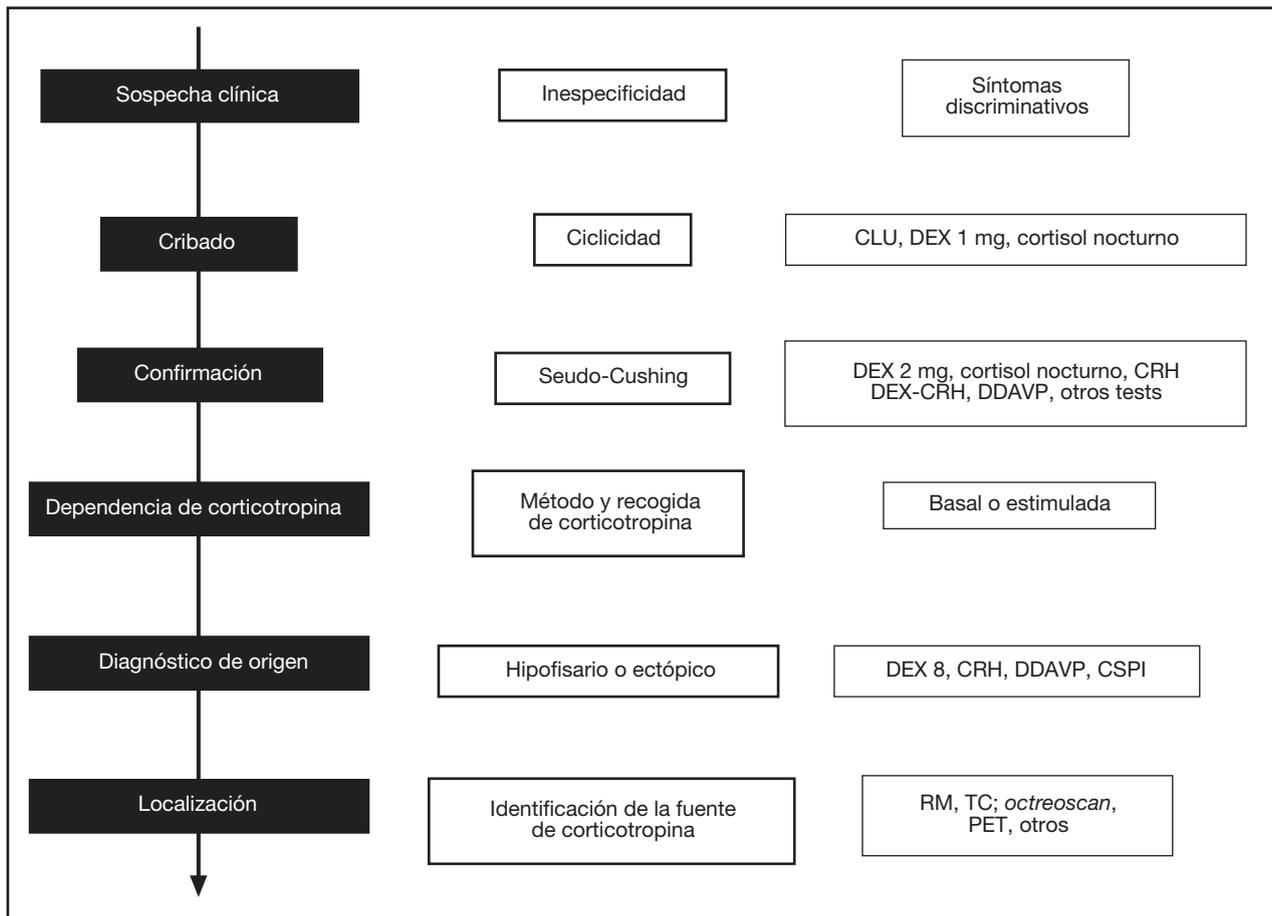


Fig. 1. Esquema secuencial del diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing (columna izquierda) con los retos en cada fase (columna central) y las pruebas necesarias (columna derecha). CLU: cortisol libre urinario; DEX: dexametasona; CRH: corticoliberina; DDAVP: daltadesamino-arginina-vasopresina; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; CSPI: cateterismo de senos petrosos inferiores.

complejas y específicas que permitan conocer su origen y su tratamiento (fig. 1).

SOSPECHA CLÍNICA

El diagnóstico del síndrome de Cushing debe comenzar con la realización de una cuidadosa historia clínica que, entre otros aspectos, recoja la posible administración exógena de glucocorticoides y preste especial atención a las situaciones causantes de síndrome de pseudo-Cushing (depresión, etilismo) que pueden dar lugar a un cuadro clínico similar.

Los síntomas y signos del síndrome de Cushing pueden dividirse en aquellos que son frecuentes y poco específicos y los que alcanzan un grado de discriminación alto para diferenciar el síndrome de Cushing de la obesidad complicada o el síndrome del ovario poliquístico¹⁻³.

Tal y como se observa en la tabla 1 son numerosos los síntomas y signos que expresan los pacientes con síndrome de Cushing. De todos ellos, los que reflejan el efecto catabólico de la hipercortisolemia mantenida

(hematomas, miopatía, atrofia dérmica, estrías vino-sas) son los que, con mayor especificidad, apuntan a la sospecha clínica de síndrome de Cushing^{1,4}, por lo que, sistemáticamente, se debe explorar su aparición en el amplio colectivo de pacientes obesos, hipertensos y diabéticos y, por lo tanto, candidatos al diagnóstico de hipercortisolismo. La historia de reciente ganancia de peso, alteraciones en la tolerancia hidrocarbonada y/o

TABLA 1. Síntomas y signos de hipercortisolismo

Síntomas	Signos
Aumento de peso central	Obesidad troncular
Astenia	Acúmulo graso retrocervical
Dolores óseos	Pléora facial
Edemas	Edemas
Disminución de fuerza muscular	Miopatía proximal
Hematomas frecuentes	Fragilidad capilar aumentada
Cólicos nefríticos	Disminución del volumen testicular
Impotencia/infertilidad	Atrofia mamaria
Alteraciones menstruales	Hirsutismo
Alteraciones psiquiátricas	Hipertensión arterial
Acné	Estrías rojo-vinosas

hipertensión arterial resistente al tratamiento en personas jóvenes debe suscitar la posibilidad diagnóstica.

En general, tanto los pacientes con rasgos específicos de hipercortisolismo como aquellos con signos o síntomas inespecíficos, pero inapropiados para la edad (hipertensión arterial, osteoporosis), y los que presentan masa adrenal son candidatos a la evaluación de posible síndrome de Cushing¹.

Cuando la causa es una producción ectópica de corticotropina (ACTH) y/o corticoliberina (CRH) la sintomatología cardinal derivada del proceso de fondo puede predominar sobre la característica de hipercortisolismo. En tales casos puede aparecer hiperpigmentación, hipopotasemia y sus síntomas, así como astenia, anorexia y pérdida de peso. Sin embargo, los tumores carcinoides habitualmente no suelen producir síndrome constitucional; potencialmente dan lugar a síndrome ectópico oculto que remeda el cuadro clásico de la enfermedad de Cushing de origen hipofisario y plantea serios problemas en el diagnóstico diferencial^{5,6}.

En el caso de los niños, la obesidad y el retraso de crecimiento es la combinación más específica que debe suscitar la sospecha de hipercortisolismo^{1,7}.

Habida cuenta de que en cualquier caso la expresión clínica no suele tener suficiente especificidad, es necesario basar el diagnóstico definitivo en pruebas bioquímicas y técnicas de imagen cuya realización debe ser adecuadamente escalonada para alcanzar el máximo rendimiento. No debe olvidarse que todos los tipos de síndrome de Cushing pueden cursar con hipersecreción de cortisol intermitente⁸, por lo que en presencia de sospecha clínica, la negatividad de las pruebas analíticas obliga a repetir la valoración.

FASES DEL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING

Las características del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal incluyen, además de una tasa normal de secreción de cortisol, el ritmo circadiano, que muestra respuesta al estrés y el mantenimiento de los mecanismos de retroalimentación o *feedback*. Las pruebas funcionales encaminadas a evaluar el síndrome de Cushing basan su razón de ser en la demostración de alteraciones en estos parámetros (fig. 1).

Las fases del diagnóstico bioquímico del síndrome de Cushing se clasifican en:

1. Cribado. Tiene como fin realizar la primera selección de casos que potencialmente pueden presentar síndrome de Cushing. Son pruebas sencillas, sensibles y poco específicas que pueden llevarse a cabo ambulatoriamente dado que deben aplicarse en una proporción elevada de población.

2. Confirmación. Son pruebas más complejas que tienen como fin establecer firmemente qué pacientes presentan síndrome de Cushing independientemente de cuál sea su origen.

3. Evaluación de dependencia a ACTH. Tiene por objeto diferenciar a los pacientes con síndrome de Cushing que cursan con valores detectables o elevados de ACTH de aquellos que son ACTH-independientes y, por lo tanto, de causa primariamente suprarrenal.

4. Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. Esta fase tiene como objetivo separar a los pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario de los que reconocen un origen ectópico.

5. Estudio morfológico. Su finalidad es confirmar mediante técnicas de imagen las alteraciones, ya sean hipofisarias, hipotalámicas, suprarrenales o en otros órganos, que constituyan el origen del trastorno bioquímico identificado en las fases anteriores.

Cribado

Su objetivo es delimitar qué pacientes son potenciales portadores de síndrome de Cushing. Son candidatos los pacientes con obesidad de distribución central, especialmente si presentan diabetes mellitus tipo 2 de mal control, hipertensión arterial, dislipemia y alteraciones menstruales o hiperandrogenismo^{1,9,10}. La alteración de cualquiera de las pruebas que se describen a continuación hace tributario al paciente de pasar a la fase de confirmación.

Cortisol libre urinario

La prueba por excelencia más adecuada para establecer que hay una hiperproducción suprarrenal de cortisol es la valoración del cortisol libre en orina de 24 horas^{1-3,9,10}. Habitualmente se lleva a cabo mediante radioinmunoanálisis, aunque se obtiene más especificidad con HPLC que, no obstante, no está libre de interferencias. Cada laboratorio debe establecer sus límites de normalidad, si bien un valor 4 veces superior al límite alto de normalidad se considera diagnóstico¹⁰. Una cifra menor de 150 µg/día es normal con radioinmunoanálisis, mientras que con HPLC los valores de normalidad se encuentran entre 40 y 50 µg/día^{1-3,9,10}.

Su determinación ofrece una valoración integrada de la concentración plasmática de cortisol en 24 horas, que no se ve afectada por las variaciones en la proteína transportadora de cortisol (CBG), como ocurre bajo tratamiento estrogénico. La valoración simultánea de la creatinina en orina aumenta su rendimiento dado que corrige una posible recolección incompleta de la orina de 24 horas. No se altera por la edad. No obstante, exige un alto grado de colaboración del paciente para asegurar la completa recolección de la muestra. Su valor aumenta en los últimos meses del embarazo como consecuencia de la producción de CRH de origen placentario por lo que se reduce su capacidad diagnóstica en esta condición¹¹.

La cifra de cortisol libre urinario (CLU) aumenta cuando la ingesta de líquidos y el volumen urinario es

TABLA 2. Limitaciones de las pruebas de supresión con dexametasona

Falta de cumplimiento de la toma por el paciente
Absorción intestinal reducida de dexametasona
Efecto de fármacos inductores de su metabolismo (fenitoína, rifampicina, isoniazida, primidona, etosuximida, meprobamato, carbamazepina)
Efecto de fármacos que ralentizan su metabolismo (itraconazol, ritonavir, diltiazem, fluoxetina)
Aumento de transcortina –por ejemplo, por tratamiento con estrógenos– (midiendo cortisol total en plasma)
Insuficiencia hepática o renal
Situaciones de estrés (infecciones u otro proceso intercurrente, insomnio, alteración en ritmo circadiano sueño-vigilia)
Interferencia con fármacos estimuladores (antagonistas opiáceos) o frenadores (glucocorticoides, megestrol, opiáceos) del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

muy elevado (aumento del 64% si la ingesta es mayor de 5.000 ml) y desciende si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/min¹¹. Se ha propuesto la medición durante el período nocturno y su relación con la del período diurno.

Una de cada 4 determinaciones es normal hasta en el 15% de los pacientes con síndrome de Cushing, lo que obliga a realizar hasta 3 determinaciones seriadas para otorgarle valor diagnóstico confirmatorio o descartador^{2,3,9,10}. Algunos fármacos como fenofibrato, digoxina y carbamazepina pueden dar falsos resultados empleando HPLC como técnica de medida^{1,10,11}.

Puede elevarse de forma moderada en la depresión melancólica, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia nerviosa, etilismo, ovario poliquístico e hipertiroidismo, situaciones que se califican como pseudo-Cushing por esta razón¹². Estas condiciones pueden plantear la necesidad de establecer diagnóstico diferencial con el síndrome de Cushing.

Prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona

Se basa en que los pacientes con síndrome de Cushing han perdido la capacidad de frenación de cortisol tras la administración de una dosis baja de un glucocorticoide sintético como es la dexametasona, expresando una alteración en los mecanismos de retroalimentación. En condiciones normales, tras la administración de 1 mg de dexametasona a las 23.00, el cortisol plasmático a las 8.00 del día siguiente debe ser inferior a 1,8 µg/dl. La sensibilidad alcanza el 93-96%^{10,13,14}. Sin embargo, hasta un 3% de los pacientes con síndrome de Cushing muestran supresión, en probable relación con actividad cíclica, y en alguna serie se ha detectado hasta el 30% de falsos positivos en individuos sin síndrome de Cushing¹⁰. Dosis mayores de 1 mg no mejoran la discriminación. No es necesario modificar la dosis de dexametasona según el peso del individuo. Puede realizarse midiéndolo cortisol salival, aunque es necesario consensuar los valores de normalidad.

Aunque la prueba es sencilla, exige que el paciente tome el comprimido de dexametasona a la hora acorda-

da. Las situaciones de pseudo-Cushing ofrecen resultados patológicos con frecuencia. Posee las limitaciones propias de las pruebas de frenación con dexametasona (tabla 2). La determinación simultánea de dexametasona en plasma puede ayudar a confirmar que se alcanzan concentraciones suficientes como para interpretar el resultado de la prueba con fiabilidad, pero su coste impide su incorporación a una prueba de cribado habitual. En el caso de tratamiento estrogénico concomitante debe retirarse dicha medicación con 6 semanas de antelación para evitar el aumento iatrogénico de CBG y de cortisol total¹⁰. A pesar de sus limitaciones continúa siendo una de las pruebas más empleadas en el cribado de hipercortisolismo por su sencillez.

Cortisol nocturno salival

La determinación de cortisol nocturno (00.00 h) es el marcador del ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que se encuentra ausente en el síndrome de Cushing.

El cortisol salival representa el 70% del cortisol libre en plasma, con el que guarda una buena correlación. La ventaja de la determinación en saliva radica en que se puede llevar a cabo en un ámbito domiciliario, sin el estrés propio de la venopunción o la hospitalización, por lo que la prueba puede contemplarse como de cribado. Además, no se ve alterada por variaciones en el flujo salival.

Por ello, es repetible y muy útil para estudiar posible síndrome de secreción periódica. La muestra se recoge en un material sólido que queda impregnado y se guarda en un tubo de plástico (Salivette) que puede enviarse al hospital de referencia. Tras centrifugación y extracción con hexano:etilacetato el extracto seco se redissuelve en *buffer* midiendo cortisol por enzimoanálisis o radioinmunoanálisis.

Los valores son habitualmente normales en la obesidad y los pacientes con pseudo-Cushing. Una vez se ha comprobado la reproducibilidad de la medición por el laboratorio correspondiente, puede utilizarse como prueba tanto de cribado como de confirmación¹⁵.

Sin embargo, es necesario establecer los límites de normalidad propio de cada laboratorio. Hay gran dispersión en los resultados obtenidos en individuos normales, así como en el valor a partir del cual se establece la sospecha de síndrome de Cushing; según los estudios varía entre 0,13 y 0,41 µg/dl¹⁶⁻¹⁸. Se han descrito valores de sensibilidad y especificidad del 95-100%, así como buena reproducibilidad¹⁹, aunque este último aspecto es controvertido²⁰. También se ha propuesto un algoritmo diagnóstico con puntos de corte de cortisol salival nocturno que, combinados con valores de CLU, ayudan a descartar o confirmar el hipercortisolismo¹⁸.

Es importante instruir al paciente sobre las condiciones previas a la toma de la muestra (lavado de boca, no comer con 3 h de antelación, no hacer ejercicio, no estimular con cítricos).

Aun cuando los resultados de la investigación clínica son muy prometedores, no se ha alcanzado todavía un consenso universal para que sustituya por completo a las pruebas anteriores, por lo que posee un papel complementario.

Confirmación

La repetición del CLU de 24 h es una prueba de confirmación del síndrome de Cushing. Además, en esta fase se incluyen la determinación de cortisol nocturno plasmático o salival y la supresión de cortisol plasmático tras 2 mg diarios de dexametasona durante 2 días. Es en este escalón del proceso diagnóstico cuando debe establecerse si el paciente presenta hipercortisolismo endógeno y, por lo tanto, discriminarlo de los pacientes que carecen de alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y de los que tienen pseudo-Cushing.

Supresión tras 2 mg/día 2 días de dexametasona

Es una prueba de supresión que se lleva a cabo con mayor dosis que la de cribado, pero que basa su resultado en el mismo principio de alteración de los mecanismos de retroalimentación en el síndrome de Cushing. Aunque también se ha llegado a considerar como prueba de cribado, la complejidad de su realización, que implica tomas repetidas de dexametasona a horas determinadas, no la hace ideal con este fin.

Se inicia a las 12.00 del mediodía administrando 0,5 mg de dexametasona cada 6 h, para terminar el tercer día a las 6.00 de la mañana y obtener 2 h más tarde, es decir a las 8.00, una muestra para cortisol plasmático, que debe ser menor de 1,8 µg/dl en condiciones normales^{1,3,10}. Un valor mayor es indicativo de supresión defectuosa. Las determinaciones de CLU tras dexametasona (normal < 10 µg/24 h) no añaden mayor capacidad discriminativa, por lo que es preferible evaluar la prueba con cortisol plasmático siempre que no haya elementos de interferencia (p. ej., estrogenoterapia). Los datos obtenidos de sensibilidad y especificidad son variables según el grupo y los puntos de corte. Algunos grupos obtienen rendimiento superior al 94%^{13,21}, mientras otros sólo alcanzan sensibilidades inferiores¹⁴. Algunos grupos de trabajo la consideran una prueba esencial en el diagnóstico, mientras que otros la han abandonado por el CLU o las determinaciones de cortisol nocturno. También se ha indicado su utilidad para predecir el resultado de las pruebas de supresión con dosis alta de dexametasona y, por lo tanto, para indicar el diagnóstico de origen del síndrome de Cushing²¹. Se ha propuesto que una supresión de cortisol plasmático mayor del 30% tras 2 mg/día es indicativa de una reducción mayor del 50% tras dosis altas de dexametasona.

Posee las limitaciones propias de las pruebas de dexametasona (tabla 2); muestra falsos positivos con edad > 65 años, en situaciones con aumento de CBG

(como embarazo y toma de estrógenos), alteraciones del sueño y situaciones de pseudo-Cushing.

Cortisol nocturno plasmático

Valora la normalidad del ritmo circadiano de cortisol. En general, su rendimiento en sensibilidad y especificidad se encuentra alrededor del 95%, aunque depende de las series. Su eficacia es superior a la de la prueba de dexametasona de 2 mg/día 2 días. Su valor normal es variable, según los grupos de trabajo que lo han estudiado y dependiendo de las condiciones de extracción. Si el paciente está dormido, lo que mejora la fiabilidad de la prueba por evitar el estrés, el valor debe ser < 1,8 µg/dl^{2,3}, pero otros grupos han cifrado en 7,5 µg/dl la frontera entre la normalidad o el pseudo-Cushing y el síndrome de Cushing²² que, según las series, puede tener menor número de falsos positivos que cuando se emplean puntos de corte inferiores¹⁸. Se debe exigir ayuno, como mínimo, desde las 21.00 y reposo con 2 h de antelación a la extracción. El catéter debe ser insertado como mínimo 1 h antes de la toma de la muestra.

En general, muestra un buen rendimiento para separar el pseudo-Cushing del síndrome de Cushing. El solapamiento entre valores de ambas entidades no supera el 3% de los casos^{22,23}. Para el diagnóstico de confirmación del síndrome Cushing la sensibilidad se ha cifrado en el 100%, es decir sin falsos negativos, y especificidad del 77%. Por las características y condiciones de la toma, es preferible llevarlo a cabo en régimen de ingreso. En cualquier caso, una cifra de cortisol nocturno en plasma < 1,8 µg/dl excluye hipercortisolismo si se exceptúan los casos cíclicos que pueden mantener normalidad bioquímica absoluta en las fases de quiescencia. Puede ser reemplazado por el cortisol salival una vez se establezca correctamente el punto de corte.

Cortisol nocturno salival

Su repetición puede considerarse como prueba de confirmación diagnóstica de síndrome de Cushing, aunque habitualmente requiere pruebas adicionales (al menos, CLU) para tener valor confirmativo de hipercortisolismo.

El problema del pseudo-Cushing

Cuando hay elevación moderada de CLU y/o falta de supresión tras dexametasona 2 mg/día 2 días, puede plantearse el diagnóstico de pseudo-Cushing si la intensidad de la alteración o el cuadro clínico acompañante no son suficientemente significativos o hay dudas acerca de que la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal sea secundaria. Las causas más frecuentes de pseudo-Cushing son depresión melancólica, alcoholismo y obesidad abdominal, aunque otras merecen cada vez más consideración (diabetes mellitus tipo 2 de difícil control, alteraciones del sueño, estrés). En estas

situaciones clínicas se puede originar activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal de intensidad leve o moderada y habitualmente transitoria, sin que el síndrome de Cushing esté establecido. Dada la comunidad sintomática que estas entidades comparten con el síndrome de Cushing (alteraciones psíquicas, obesidad, alteraciones menstruales, entre otras), es preciso recurrir a pruebas bioquímicas para establecer el diagnóstico diferencial. No obstante, conviene recordar que la evolución clínica puede ser clave al desaparecer el hipercortisolismo con el tratamiento de la causa subyacente, como puede suceder en depresión, hipertiroidismo o etilismo.

Las pruebas que más eficacia han mostrado para diferenciar pseudo-Cushing de síndrome de Cushing son la determinación de cortisol nocturno, el test combinado dexametasona-CRH y el test de desmopresina, que se convierten así en pruebas de confirmación¹. La eficacia de otras pruebas, como la supresión con loperamida o la estimulación con naloxona, está menos establecida^{10,12}.

Prueba de dexametasona-CRH

Consiste en realizar una frenación de 2 mg/día 2 días por vía oral con dexametasona y aplicar a las 8.00, es decir 2 h después de la última dosis de dexametasona, una prueba de CRH (100 µg i.v.). Los pacientes con síndrome de Cushing responden a los 15 min de la inyección de CRH, con un valor de cortisol en plasma por encima de 1,4 µg/dl, mientras que los con pseudo-Cushing muestran cifras inferiores²⁴. Otros estudios proponen emplear, como punto de corte, un valor de ACTH a los 15 min de 27 pg/ml²⁵. La prueba posee una capacidad discriminativa aceptable y carece de efectos secundarios.

Los resultados iniciales mostraron sensibilidad y especificidad del 100%²⁴, aunque tanto la anorexia nerviosa como el ejercicio pueden generar respuestas similares al síndrome de Cushing^{11,26}.

Sus limitaciones son, además del precio y la disponibilidad del CRH, las comunes a las pruebas de supresión con dexametasona, y además precisa de un ensayo de cortisol suficientemente sensible como para detectar un máximo de 1,4 µg/dl. En caso de duda diagnóstica la prueba es útil, aunque es necesaria mayor experiencia de cara a conocer su rendimiento real.

Prueba de desmopresina

Los pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario responden en el 80 al 90% de los casos a la administración de desmopresina (10 µg i.v.) con liberación de ACTH debido a la expresión de receptores V3 en las células adenomatosas. Se considera respuesta positiva cuando el aumento de ACTH respecto al valor basal es > 6 pmol/l. No obstante, los resultados son variables pues se han observado respuestas positivas hasta en el 36% de los pacientes con depresión²⁷ y en

el 10% de los normales. Pero los resultados de Moro et al²⁸ y Tsagarakis et al²⁹ son muy aceptables en la discriminación. La prueba es sencilla de realizar, aunque su precisión no es óptima. No hay datos que demuestren mayor rendimiento que el test de dexametasona-CRH para deslindar el síndrome de Cushing del pseudo-Cushing. Se considera necesaria una experiencia más amplia antes de incluir esta prueba en la práctica clínica sistemática^{1,10}, aunque en casos dudosos su aplicación es valorable.

Otras pruebas

Ni la hipoglucemia insulínica ni la administración oral de 16 mg de loperamida se han mostrado consistentemente superiores a las pruebas anteriores para diferenciar el síndrome de Cushing del pseudo-Cushing¹.

Situaciones especiales

Recientemente la Endocrine Society ha propuesto que en algunas situaciones clínicas se empleen preferentemente determinadas pruebas¹ a fin de minimizar errores diagnósticos.

En el embarazo el abordaje diagnóstico descansa sobre el CLU y no sobre las pruebas de dexametasona que dan lugar a falsos resultados, pues ya de por sí la supresión por este corticoide se encuentra alterada en el embarazo normal y la concentración estrogénica aumentada artefacta la medición de cortisol plasmático total.

En pacientes epilépticos con tratamiento la metabolización de dexametasona se ve acelerada por los anti-convulsivos, por lo que se debe utilizar cortisol nocturno y CLU como pruebas de cribado y confirmación.

En la insuficiencia renal avanzada los valores de CLU resultan alterados, por lo que el diagnóstico no debe descansar únicamente en este parámetro.

Los pacientes con incidentaloma adrenal pueden mostrar CLU normal, lo que no descarta otras alteraciones funcionales, que deben ser evaluadas mediante la supresión con dexametasona y cortisol nocturno.

Evaluación de la ACTH-dependencia

La determinación de ACTH en plasma es esencial para saber si el síndrome de Cushing es ACTH-dependiente o independiente. Debe llevarse a cabo con la precaución de colocar la muestra en hielo rápidamente y centrifugar en frío para evitar la degradación de ACTH por endopeptidasas, un aspecto crítico para evitar errores diagnósticos.

Si la concentración es > 20 pg/ml, se establece la ACTH-dependencia. Si es < 10 pg/ml, se concluye en ACTH-independencia, y si se encuentra entre 10 y 20 pg/ml (intervalo, 5-15 pg/ml, según otros autores¹⁰), debe hacerse una estimulación con CRH para ver si la concentración de ACTH aumenta tras estimulación, en cuyo caso se debe considerar ACTH-dependencia, o

sigue una trayectoria plana si se trata de síndrome de Cushing de origen adrenal⁹.

Habitualmente, se emplea un método inmunorradiométrico para hacer la determinación. Si se sospecha síndrome de ACTH ectópica puede hacerse además por radioinmunoanálisis, que detecta más fácilmente los fragmentos moleculares que los tumores ectópicos pueden producir^{5,6}.

Diagnóstico diferencial bioquímico del síndrome de Cushing dependiente de ACTH

La determinación basal de ACTH no es capaz de discriminar entre el origen hipofisario y ectópico del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, porque hay un gran solapamiento entre las concentraciones plasmáticas que se producen en ambos casos^{2,3,9,10}. En algunos casos la sintomatología clínica (agresividad, predominio en varones) o la expresión analítica (hipotasemia) propia del clásico síndrome ectópico por carcinoma pulmonar de células pequeñas no se manifiestan en otros tumores ectópicos, como los carcinoides bronquiales, que con frecuencia generan un síndrome oculto de expresión clínica indistinguible de la enfermedad de Cushing de origen hipofisario^{5,6,30}. Por lo tanto, es necesario recurrir a la realización de pruebas dinámicas, que se basan en que con frecuencia se retienen parcialmente ciertas características propias del control fisiológico de la secreción de ACTH si el origen es hipofisario. Además, la actividad intermitente o periódica que producen algunos adenomas hipofisarios y tumores ectópicos complica más la interpretación.

No hay ninguna prueba dinámica no invasora que sea absolutamente infalible para establecer la diferencia entre ambas entidades, por lo que se realizan al menos dos pruebas para caracterizar la sospecha diagnóstica.

Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona

Puede llevarse a cabo según distintos protocolos. En todos ellos se mide la supresibilidad relativa de la concentración plasmática y/o urinaria de cortisol en respuesta a la administración de dexametasona, que habitualmente está presente en la enfermedad de Cushing de origen hipofisario, y no en los tumores ectópicos secretores de ACTH. En general, la sensibilidad de las pruebas de supresión con dosis altas de dexametasona oscila entre el 60 y el 80%, y la especificidad, entre el 60 y el 90% cuando se toma como punto de corte la reducción de cortisol plasmático del 50%^{9,10,13,23}. Hay dos estrategias para llevar a cabo esta prueba:

2 mg/6 h por vía oral durante 2 días. Sigue el mismo patrón de administración que la prueba de dosis baja de dexametasona que se emplea en la confirmación del diagnóstico. En este caso se considera como supresión positiva un descenso del 50% de la concentración de

cortisol a las 8.00, 2 h después de recibir la última dosis de dexametasona. También puede valorarse la supresión de cortisol libre urinario, aunque se emplea menos por tener menor capacidad discriminativa.

8 mg por vía oral en dosis única nocturna a las 23.00. El criterio de supresibilidad es el mismo que para la prueba anterior, es decir reducción al 50% de la concentración de cortisol a las 8.00. Algunos autores consideran que esta prueba es más eficaz y precisa que la clásica de 2 mg/6 h, en probable relación con la facilidad de cumplimiento de la toma de dexametasona, y se obtiene sensibilidad del 92% y especificidad del 10%^{6,31}. Parece útil en el diagnóstico diferencial en niños con hipercortisolismo³³.

Infusión intravenosa de 1 mg/h de dexametasona durante 5 o 7 h. El valor de cortisol plasmático debe quedar debajo de 190 nmol/l para sospechar origen hipofisario. Responden el 94% de los pacientes con enfermedad de Cushing hipofisaria y el 38% de los pacientes con síndrome de Cushing de origen ectópico³². Los problemas logísticos y de incomodidad para el paciente, junto con los resultados superponibles que tienen lugar con la infusión intravenosa, han descartado su uso en la práctica clínica habitual.

Como todas las pruebas de supresión con dexametasona, tienen limitaciones derivadas de su metabolismo y de la absorción, si bien este último aspecto se obvia en la infusión intravenosa.

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con adenomas hipofisarios no suprimen tras dexametasona oral, especialmente macroadenomas, y un porcentaje similar de ectópicos lo hacen³⁰, por lo que las pruebas de supresión con dexametasona no son definitivas en modo alguno. Algunos autores defienden que los datos clínicos alcanzan mayor precisión diagnóstica para sospecha de síndrome de Cushing de origen ectópico que la prueba con dosis altas de dexametasona, por lo que no aconsejan esta prueba¹⁰.

Prueba de CRH

Basa su fundamento en que la mayoría de los adenomas hipofisarios productores de ACTH retienen la capacidad de estimular la secreción de ACTH tras CRH, en contraste con los tumores ectópicos que en principio carecen de receptor específico.

Puede emplearse CRH de origen ovino o humano, que es algo menos potente, a dosis de 1 µg/kg o 100 µg en inyección intravenosa, que es lo más habitual. Se toma una extracción basal y a los 30, 60, 90 y 120 min de inyectado el péptido. Es una prueba segura. Los únicos efectos secundarios son la aparición de enrojecimiento facial y leve dificultad respiratoria transitoria.

Habitualmente el criterio de respuesta positiva y, por lo tanto, indicativa de origen hipofisario es de un aumento de ACTH > 50% del valor basal y/o de cortisol > 20%, aunque estos criterios varían según las series^{6,34}. En general, la respuesta de cortisol es más discriminativa que la de ACTH.

Como en las otras pruebas, hay falsos positivos y negativos que representan en torno al 10-15% de los casos. Entre los tumores ectópicos, los carcinoides muestran con más frecuencia respuesta significativa de ACTH y cortisol a CRH³⁵. La disponibilidad y el precio del CRH pueden limitar su aplicabilidad práctica.

Se ha descrito que la respuesta de cortisol salival ofrece incluso mayor rendimiento que la de cortisol plasmático al CRH³⁶, si bien, como se ha comentado antes, es necesario unificar criterios de normalidad y respuesta. En general, la estimulación con CRH representa una de las pruebas no invasoras con mayor precisión diagnóstica, que no perfecta, para diferenciar el origen hipofisario del ectópico del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

Prueba de desmopresina

Su utilidad para diferenciar el origen del síndrome de Cushing dependiente de ACTH es reducida, ya que hasta el 40% de los casos de origen ectópico poseen receptores V3 y muestran respuesta a desmopresina³⁷. Por lo tanto, tiene menor poder discriminativo que CRH para este fin. Los efectos secundarios y características de la prueba son idénticos a los descritos en su uso como diagnóstico diferencial del pseudo-Cushing.

Se ha empleado conjuntamente con CRH, si bien no hay un consenso suficientemente amplio respecto a la eficacia de esta combinación para diferenciar el origen hipofisario del ectópico^{29,30,38}. La sensibilidad es del 88% y la especificidad del 80% para separar el origen hipofisario del ectópico.

Otras pruebas

La supresión de la secreción de ACTH y cortisol, tras administración oral de 16 mg del agonista opiáceo loperamida, o la estimulación, tras administración de naloxona, no se han consolidado como pruebas útiles, en parte por la heterogeneidad de respuesta que es evidente incluso en individuos normales. Tampoco la administración de hexarelina se ha mostrado eficaz con este propósito. La prueba de metopirona no posee rendimiento superior a las ya comentadas, por lo que su uso ha quedado desplazado.

Establecimiento de la sospecha de origen y estudios de imagen

Habitualmente, según el resultado de las pruebas realizadas, se establece una sospecha diagnóstica (fig. 2).

Dado que ninguna de las pruebas comentadas posee una precisión diagnóstica del 100%, es frecuente que se empleen 2 pruebas que evalúen 2 mecanismos diferentes^{3,9-11}. Las más empleadas son el test de CRH y la supresión con dosis altas de dexametasona (ya sea en 2 días o en dosis única nocturna). Dependiendo de la respuesta y supresibilidad respectivamente de estas pruebas, se considera cuál es el origen más probable.

La concentración de ACTH deslinda el origen ACTH-dependiente (hipofisario o ectópico) del suprarrenal. En el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente se puede considerar que hay sospecha hipofisaria cuando se confirma supresión con dexametasona y/o estimulación significativa con CRH. La ausencia de respuesta a ambas pruebas lleva a sospechar origen ectópico (fig. 2).

Una vez establecida la sospecha de origen, se procede al estudio morfológico mediante técnicas de imagen correspondientes (fig. 2). Si la sospecha es suprarrenal, se debe llevar a cabo un estudio de imagen mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética. En principio la TC es más barata y su rendimiento no es peor que la resonancia magnética para valorar masas adrenales unilaterales o bilaterales.

Cuando la masa es unilateral, el diagnóstico de adenoma cortical suprarrenal es firme.

Si la masa es bilateral, es útil realizar una gammagrafía adrenal para conocer si la actividad es unilateral (y la masa contralateral es una formación no relacionada con el síndrome) o bilateral, en cuyo caso podrá plantearse el protocolo de estudio de receptores aberrantes o ilegítimos. Este tipo de estudio comporta diversas determinaciones hormonales³⁹, lo que aumenta su dificultad y eleva su precio. Sólo debe realizarse si se contempla la posibilidad de instaurar tratamiento médico, según los resultados que se obtengan, con bloqueadores beta, análogos de gonadoliberina, antagonistas serotoninérgicos o análogos de somatostatina, cuya indicación no ha sido aún bien consensuada.

Los casos raros de hiperplasia bilateral micronodular ACTH-independiente pueden cursar con morfología suprarrenal normal.

Si la sospecha es hipofisaria, se debe llevar a cabo una resonancia magnética del área hipotálamo-hipofisaria. Si se observa una imagen indicativa de adenoma > 6 mm, y los tests indican sospecha de origen hipofisario, el diagnóstico de adenoma hipofisario productor de ACTH es firme¹⁰. En general, la resonancia magnética revela microadenoma hasta en el 60% de los casos^{9,10}, pero no conviene olvidar que hasta el 10% de los individuos normales presentan alteraciones en la hipófisis en la resonancia magnética⁴⁰, aunque en la mayoría son < 6 mm. La sensibilidad de la TC en la detección de adenoma hipofisario en la enfermedad de Cushing sólo alcanza un 47%. En la infancia y la adolescencia el rendimiento de la resonancia magnética es pobre, puede mejorarse con la técnica de adquisición de gradientes⁴¹.

Si el estudio de imagen es discordante con las pruebas funcionales, es decir, no hay imagen o es menor de 6 mm con pruebas indicativas de origen hipofisario, o hay imagen pero las pruebas indican origen ectópico, debe llevarse a cabo un cateterismo de senos petrosos inferiores con toma de muestras basales y tras estimulación con CRH para establecer el origen de la hipersecreción de ACTH.

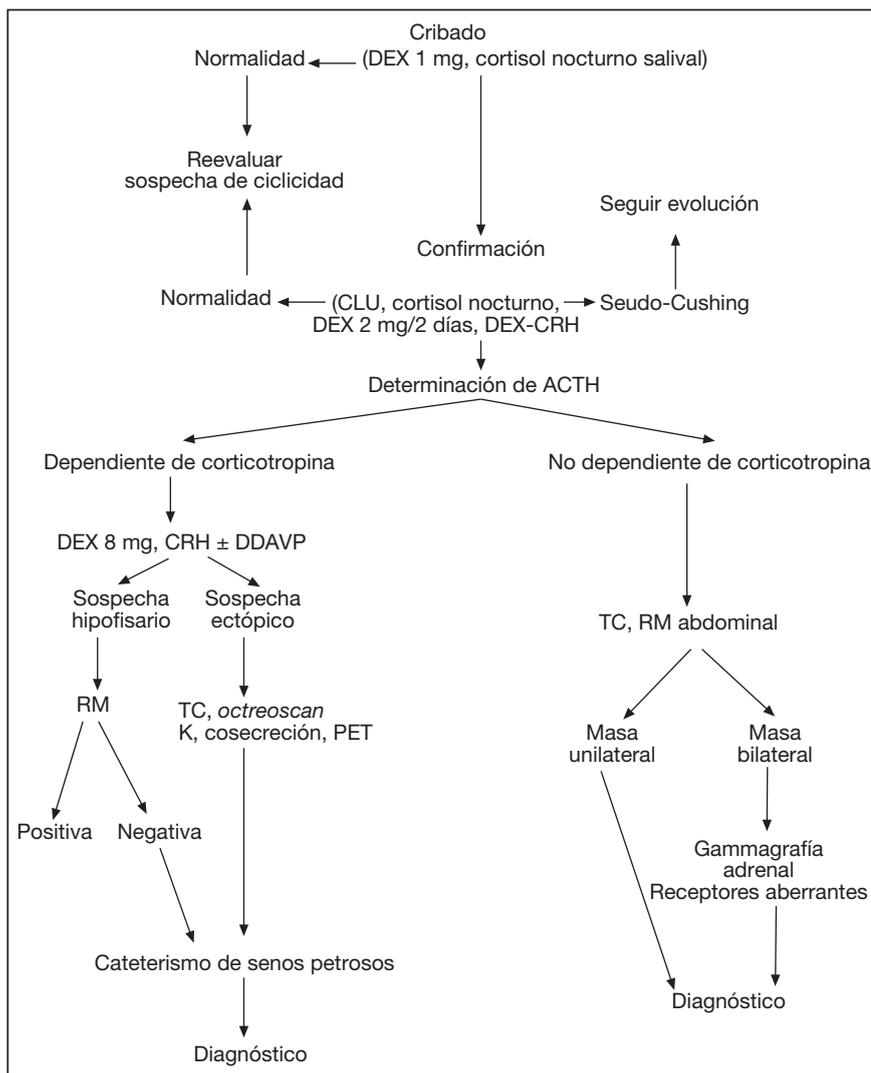


Fig. 2. Protocolo diagnóstico del síndrome de Cushing. ACTH: corticotropina; CLU: cortisol libre urinario; CRH: corticoliberina; DDAVP: deltadesamino-arginina-vasopresina; DEX: dexametasona; PET: tomografía computarizada por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Cateterismo de senos petrosos inferiores con toma de muestras

Es la prueba que mejor discrimina el origen del síndrome de Cushing ACTH-dependiente. Sin embargo, dado su carácter invasivo, debe restringirse a las indicaciones ya comentadas. Es fundamental que se lleve a cabo en un centro con experiencia para conseguir buen rendimiento y evitar efectos secundarios, como la trombosis venosa profunda, la tromboembolia pulmonar o los accidentes cerebrovasculares⁴², que no suceden en centros experimentados en el procedimiento. Para evitar estos problemas debe realizarse siempre profilaxis con heparina, dado que el hipercortisolismo condiciona un estado protrombótico.

En primer lugar, debe comprobarse que el paciente muestra actividad cortisólica, es decir documentar hipercortisolismo para descartar que se trate de un síndrome cíclico y esté inactivo en el momento de la exploración, lo que puede ocasionar errores en la interpretación.

La técnica se lleva a cabo bajo sedación consciente. Es fundamental comprobar que los catéteres han alcan-

zado la localización adecuada en los senos petrosos inferiores mediante la inyección de una pequeña cantidad de contraste; así se establece que no hay alteraciones anatómicas en el drenaje venoso que, igualmente, son una fuente de falsos resultados⁴³.

TABLA 3. Causas de errores en la interpretación de los resultados del cateterismo de senos petrosos inferiores

Inactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (fase quiescente de enfermedad cíclica)
Secreción ectópica de corticoliberina (CRH)
Interferencia farmacológica (ketoconazol, corticoides...)
Anomalías anatómicas de drenaje venoso hipofisario
Inadecuada colocación de catéteres en senos petrosos inferiores
Aspiración brusca de efluentes venosos
Error en la reconstitución de CRH
Error en la colocación de la muestra o del etiquetado del tubo correspondiente
Tratamiento inadecuado de la muestra tras la toma (no poner en frío de inmediato)

TABLA 4. Características, ventajas y limitaciones de las pruebas que se emplean en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing

Prueba	Indicación	Valor normal	Ventajas	Limitaciones
Cortisol libre urinario (CLU)	Cribado y confirmación	< 150 µg/24 h (RIA); 40-50 µg/24 h (HPLC)	Valoración integrada de la secreción. Independiente de cambios en CBG. No se altera por edad o sexo	Exige recolección completa de orina. Aumenta si la diuresis es muy elevada. Una de 4 determinaciones es normal en el 15% de los pacientes con síndrome de Cushing. Elevación moderada en pseudo-Cushing. Aumenta en embarazo. Disminuye en insuficiencia renal. Exige 3 determinaciones seriadas
Supresión nocturna con 1 mg dexametasona a las 23.00	Cribado	Cortisol a las 8.00 < 1,8 µg/dl	Sencillez. No requiere recolección de orina. Sensibilidad elevada	Asegurar toma de dexametasona. Inconvenientes de pruebas de dexametasona
Cortisol nocturno salival (00.00 horas)	Cribado y confirmación. Diferenciación de síndrome de Cushing y pseudo-Cushing	Patrón variable según laboratorio	Ausencia de estrés. Realización domiciliaria. Posibilidad de repetición para diagnosticar síndrome de secreción periódica. Correlación con cortisol libre en plasma. Discrimina pseudo-Cushing. Sensibilidad y especificidad elevadas	Necesidad de establecer intervalo propio de normalidad. Necesidad de cumplir instrucciones de recogida correcta de la muestra por el paciente. Reproducibilidad no superior a cortisol plasmático
Cortisol nocturno plasmático (00.00 horas)	Confirmación. Diferenciación de síndrome de Cushing y pseudo-Cushing	< 1,8 µg/dl (dormido); < 7,5 µg/dl (despierto)	Discrimina pseudo-Cushing. Sensible para diagnosticar falta de ritmo circadiano. No requiere tomar medicación o recoger orina. Sensibilidad y especificidad elevadas	Requiere ingreso hospitalario. Es necesario tomar medidas para reducir el estrés (alejarse de venopunción de toma de muestra)
Supresión débil con dexametasona (0,5 mg/6 h 2 días)	Confirmación	Cortisol a las 8.00 < 1,8 µg/dl; CLU < 20 µg/24 h	Metodología establecida en toma de dexametasona	Dificultad de cumplimiento correcto en toma de dexametasona. Inconvenientes de pruebas de dexametasona. Sensibilidad muy variable según grupos
Prueba de dexametasona-CRH (0,5 mg/6 h 2 días + 100 µg de CRH i.v.)	Diferenciación de síndrome Cushing frente a pseudoCushing	Cortisol a los 15 min > 1,4 µg/dl es indicativo de síndrome de Cushing	Metodología establecida. Buena capacidad discriminativa	Inconvenientes de pruebas de dexametasona. Necesidad de RIA sensible de cortisol. Cara. Falsos resultados en anorexia nerviosa y esclerosis múltiple. Datos insuficientes para conocer su rendimiento real
Prueba de desmopresina (10 µg i.v.)	Diferenciación de síndrome de Cushing y pseudo-Cushing	Aumento de ACTH > 6 pmol/l indica enfermedad de Cushing	Sencilla. Barata. Carente de efectos secundarios	Precisión variable (el 36% de elevaciones en deprimidos y el 10% en normales según series)
Determinación de ACTH	Evaluación de dependencia de ACTH	Valor basal > 15 pg/ml indica ACTH-dependencia. Valor basal < 5 pg/ml indica ACTH-independencia. Valores intermedios requieren realizar prueba de CRH	Sencillez	Evitar estrés. Requiere ensayo de calidad. Precisa adecuado manejo de la muestra (introducir en frío) para evitar falsos valores bajos

ACTH: corticotropina; CBG: proteína transportadora de cortisol; CRH: corticoliberina; RIA: radioinmunoanálisis; TC: tomografía computarizada.

Continúa en la página siguiente

TABLA 4. Características, ventajas y limitaciones de las pruebas que se emplean en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing (Continuación)

Prueba	Indicación	Valor normal	Ventajas	Limitaciones
Supresión con dosis altas de dexametasona (2 mg/6 h 2 días) (8 mg a las 23.00 en dosis única)	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Cortisol a las 8.00 < 50% de valor basal indica origen hipofisario	Metodología establecida. Método no invasor	Inconvenientes de pruebas de dexametasona. Sensibilidad y especificidad subóptimas. El 20-30% de los casos muestran respuestas contrarias a las esperadas
Prueba de CRH (ovino o humano 100 µg i.v.)	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Aumento de ACTH > 50% y/o aumento de cortisol > 30% sobre el valor basal indican origen hipofisario. Mayor rendimiento con la valoración de cortisol	Metodología establecida. Método no invasor. Bien tolerada. Precisión aceptable	Cara. Disponibilidad limitada de CRH. El 10-15% de falsos positivos y negativos
Prueba de desmopresina (10 µg i.v.)	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Máximo de ACTH > 6 pmol/l o elevación de ACTH > 50% y/o de cortisol > 20% indican origen hipofisario	Metodología establecida. Método no invasor. Bien tolerada	Escasa especificidad. Hasta el 40% de las respuestas en origen ectópico. Rendimiento inferior a prueba de CRH. Favorece agregabilidad plaquetaria
Prueba de CRH + desmopresina (ovino o humano 100 µg + 10 µg i.v.)	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Respuesta de cortisol > 38% respecto al basal indica origen hipofisario. Criterios no uniformes	Método no invasivo. Bien tolerada	Escasa experiencia. Rendimiento variable según las series
Cateterismo de senos petrosos inferiores con toma de muestras para ACTH	Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Gradiente petroso-periférico basal > 2 o tras CRH > 3 indica origen hipofisario. Gradiente interpetroso > 1,6 indica lateralización. Rendimiento superior a cateterismo yugular	Sensibilidad y especificidad máxima para diagnóstico de origen (95-100%)	Requisitos propios de la prueba. Rendimiento inferior para lateralización (60-90%). Necesidad de selección estricta de casos. Requiere personal experimentado
Resonancia magnética hipofisaria	Valoración de adenoma secretor de ACTH	Ausencia de imagen patológica basalmente y tras gadolinio	Revela adenoma en el 60% de los casos de enfermedad de Cushing	Correlación con hallazgos quirúrgicos del 75-98% según series. El 10% de los individuos normales tienen anomalías
TC de cuerpo entero	Búsqueda de tumor ectópico secretor de ACTH/CRH	Ausencia de imagen anómala	Las técnicas de imagen convencionales no localizan el origen ectópico en el 30-50% de los casos	Los carcinoides bronquiales son especialmente difíciles de detectar
Gammagrafía con análogos de somatostatina	Búsqueda de tumor ectópico secretor de ACTH/CRH	Ausencia de captación patológica	Método no invasor. Puede detectar lesiones no visibles y/o asignar valor patológico a imágenes indicativas obtenidas con técnicas convencionales	Lesiones inflamatorias, adenopatías, procesos infecciosos producen falsos positivos. Hay tumores productores de ACTH no captantes
Gammagrafía adrenal	Evaluación de actividad de masa detectada por técnica de imagen	Masa captante es compatible con formación hiperfuncionante. Masa no captante es compatible con formación no funcionante	Discriminar hiperfunción cuando hay masas bilaterales e hipercortisolismo habitualmente ACTH-independiente	Cara. Procedimiento largo. Radiactividad

Una vez que los tres catéteres, incluidos el periférico, el del seno petroso derecho y el izquierdo, están colocados, se debe esperar 5 min para minimizar la influencia del estrés. A continuación, se procede a la toma de muestras simultáneas de los 3 catéteres como determinación basal. Es muy conveniente que para cada catéter haya una per-

sona encargada de su extracción y otra de recoger las muestras en los tubos correspondientes, identificados con anterioridad, para colocarlas en hielo rápidamente a fin de evitar la degradación de ACTH y posibles errores.

Una vez extraída la muestra basal, se inyecta en la vía periférica 100 µg de CRH (ovino o humano) intra-

venoso y se toma el tiempo para que se lleven a cabo nuevas extracciones a los 3 y 5 min de administrado el estímulo. Prolongar la prueba más allá de esos tiempos no aumenta su capacidad diagnóstica.

Se puede combinar CRH con desmopresina para potenciar la respuesta^{10,43}, aunque la experiencia más amplia y los patrones de respuesta están calculados para la administración exclusiva de CRH. La administración exclusiva de desmopresina puede constituir una alternativa al CRH para la estimulación durante el cateterismo de senos petrosos⁴⁴, aunque los criterios de respuesta están estandarizados con CRH.

La valoración de la prueba se lleva a cabo mediante el cálculo de gradientes. Unos gradientes petroso-periféricos mayores de 2 en el valor basal o de 3 tras estímulo con CRH son indicativos del origen hipofisario. Un gradiente interpetroso mayor de 1,4 indica lateralización hacia la hemihipófisis desde donde drena la mayor concentración de ACTH^{10,45,46}.

La sensibilidad y la especificidad para diferenciar origen hipofisario de ectópico se encuentra alrededor del 100% en diversas series⁴⁷. La precisión que ofrece el gradiente interpetroso para lateralización es inferior, en torno al 70% según las series^{10,47}.

Es conveniente conocer las posibles causas de errores (tabla 3) en la interpretación de los resultados de una prueba de alto rendimiento⁴⁸. La valoración simultánea del gradiente de prolactina puede ayudar a corregir posibles falsos resultados⁴⁹. La cateterización de otros efluentes venosos, como la vena yugular interna o los senos cavernosos, no ofrece mayor rendimiento; en este último caso genera más riesgo de afectación de pares craneales⁴⁷⁻⁵¹.

Valoración de origen en el síndrome de Cushing ACTH-dependiente de origen ectópico

Cuando el gradiente petroso-periférico es indicativo de origen ectópico, y exceptuando que se trate de un caso de origen hipofisario con actividad cíclica en fase quiescente, está indicado el empleo de técnicas radiológicas convencionales para localizar el tumor. El más empleado en esta fase es la TC cervicotoracoabdominal con especial atención, por la frecuencia de casos, al territorio broncopulmonar, para detectar posible tumor carcinoide bronquial³⁰. No obstante, la sensibilidad de la resonancia magnética supera a la de la TC con este fin. Sin embargo, las técnicas de imagen convencionales no localizan el origen ectópico en el 30-50% de los casos, por lo que la ayuda de otros procedimientos, como la gammagrafía con análogos de somatostatina marcados, debe considerarse especialmente una vez la sospecha de síndrome de Cushing ACTH-dependiente de origen ectópico ha sido establecida por las pruebas funcionales y, sobre todo, por el cateterismo de senos petrosos inferiores^{3,10,30,52}.

La valoración de la cosecreción de otras hormonas, como calcitonina, serotonina y sus metabolitos o catecolaminas, puede ser de interés.

Igualmente, cuando estos métodos no han permitido esclarecer el origen, puede llevarse a cabo una tomografía por emisión de positrones, aunque su utilidad viene dada por el *turnover* metabólico del tumor, que no necesariamente siempre es elevado⁵³, pero puede ser útil en algunos casos⁵⁴.

En resumen, la investigación etiológica del síndrome de Cushing y su diagnóstico diferencial constituyen un proceso complejo para cuya resolución contamos con diversas pruebas tanto funcionales como de imagen (tabla 4), cuyo rendimiento no es aún óptimo. La enorme sensibilidad y la variabilidad interpersonal de la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal al estrés y la heterogeneidad del comportamiento de corticotropomas y tumores productores de ACTH ectópica son, en gran medida, causales de que el abordaje diagnóstico del síndrome de Cushing continúe representando un reto aún no resuelto. Extremar el rigor metodológico de la investigación diagnóstica, junto con el progresivo desarrollo de nuevas técnicas analíticas y de imagen, permitirá avanzar de forma significativa en la valoración de esta enfermedad endocrina de gran impacto en la calidad y la expectativa de los pacientes que la sufren.

BIBLIOGRAFÍA

- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-40.
- Findling JW, Raff HR. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:385-402.
- Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998;19:647-72.
- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome -killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet.* 1982;ii:646-9.
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4955-62.
- Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:191-234.
- Joshi SM, Hewitt RJ, Storr HL, Rezaiooi K, Ellamushi H, Grossman AB, et al. Cushing's disease in children and adolescents: 20 years of experience in a single neurosurgical center. *Neurosurgery.* 2005;57:281-5.
- Meinardi JR, Wolffenbuttel BHR, Dullaart RPF. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:245-54.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593-602.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605-17.
- Vilar L, Freitas MC, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1207-16.
- Romanholi DJPC, Salgado LR. Estados de pseudo-Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1303-13.

13. Kaltsas G, Besser M. Low-dose dexamethasone suppression test: revisited. *Curr Opin Endocrinol Diab.* 2005;12:233-6.
14. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1222-6.
15. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:344-50.
16. Putignano P, Toja P, Dubini A, Pecori Giraldo F, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4153-7.
17. Raff H, Homar PJ, Skoner DP. New enzyme immunoassay for salivary cortisol. *Clin Chem.* 2003;49:203-4.
18. De Castro M, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1191-8.
19. Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5730-6.
20. Reynolds RM, Bendall HE, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR, Phillips DI. Reproducibility of the low dose dexamethasone suppression test: comparison between direct plasma and salivary cortisol assays. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:307-10.
21. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5299-306.
22. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1163-7.
23. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism.* 1979;28:955-77.
24. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:348-52.
25. Erickson D, Natt N, Nippoldt T, Young WF, Carpenter PC, Peterson T, et al. Dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2972-6.
26. Duclos M, Corcuff JB, Roger P, Tabarin A. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:725-31.
27. Malerbi DA, Fragoso MC, Vieira Filho AH, Brenha EM, Mendonca BB. Cortisol and adrenocorticotropin response to desmopressin in women with Cushing's disease compared with depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2233-7.
28. Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3569-74.
29. Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, Tsiotra P, Kaskarelis J, Sotiropoulou C, et al. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1646-53.
30. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1217-25.
31. Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 1986;104:180-6.
32. Van den Bogaert DP, De Herder WW, De Jong FH, Biemond P, Van der Lely AJ, Lamberts SW. The continuous 7-hour intravenous dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:193-8.
33. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics.* 2007;120:e575-86.
34. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1640-5.
35. Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, Carney JA, Pairolo PC, Carey RM. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor. *Am J Med.* 1988;84:760-4.
36. Gozansky WS, Lynn JS, Laudenslager ML, Kohrt WM. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:336-41.
37. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Pia A, et al. The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:609-16.
38. Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, et al. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:176-81.
39. Costa MH, Lacroix A. Cushing's syndrome secondary to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1226-37.
40. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med.* 1994;120:817-20.
41. Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH, Griffin KJ, Keil M, Patronas NJ, et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5134-40.
42. Díez JJ, Iglesias P. Complications of inferior petrosal sinus sampling for the etiological diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:195-6.
43. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3752-63.
44. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Jaquet P, Conte-Devolx B, Girard N, et al. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:271-7.
45. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:897-905.
46. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:487-92.
47. Lad SP, Patil CG, Laws Jr ER, Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. *Neurosurg Focus.* 2007;23:1-6.
48. Utz A, Biller BMK. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1329-38.

49. Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6005-9.
50. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F, et al. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:196-203.
51. Erickson D, Huston J 3rd, Young WF Jr, Carpenter PC, Wermers RA, Bonelli FS, et al. Internal jugular vein sampling in adrenocorticotropin hormone-dependent Cushing's syndrome: a comparison with inferior petrosal sinus sampling. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:413-9.
52. Tsagarakis S, Christoforaki M, Giannopoulou H, Rondogianni F, Housianakou I, Malagari C, et al. A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4754-8.
53. Pacak K, Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Nieman LK. The role of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [(111)In]-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2214-21.
54. Kumar J, Spring M, Carroll PV, Barrington SF, Powrie JK. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the localization of ectopic ACTH-secreting neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:371-4.