



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE CUSHING: DIAGNÓSTICO,
PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO EN ODONTOLOGÍA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LILIA LÓPEZ LÓPEZ

TUTORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO

ASESORA: Esp. CLAUDIA MAYA GONZÁLEZ MARTÍNEZ

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres, por educarme de la forma en que lo hicieron ya que sin su apoyo y confianza no habría sido posible llegar hasta aquí.

A Dios y a la vida por permitirme llegar con bien hasta este día.

A mi familia, por soportar mi mal carácter en los días difíciles y sobre todo por alentarme para seguir luchando y a no rendirme fácilmente.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología; por abrirme sus puertas, cuidarme, guiarme y respaldarme en todos y cada uno de los pasos que he dado en ésta institución hasta el día de hoy.

Gracias

A mis profesores, pacientes, amigos y compañeros de profesión, porque cada persona que he conocido a lo largo de éste difícil camino, me ha proporcionado grandes y valiosas enseñanzas que han hecho de mi una mejor persona.

A la Esp. Luz del Carmen González García, a la C.D. Rebeca Acitores Romero y a la Esp. Claudia Maya González Martínez; por todo el tiempo, ayuda y apoyo que me brindaron para la realización de esta tesina.

A Lilia López (yo), por no rendirme y por demostrarme una vez más a mi misma, que el que quiere puede y que no hay meta que sea inalcanzable.

Gracias

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
1. GLÁNDULAS SUPRARRENALES	8
1.1 ANTECEDENTES	8
1.2 ANATOMÍA	11
1.3 EMBRIOLOGÍA	13
1.4 HISTOLOGÍA	15
1.4.1 CORTEZA SUPRARRENAL	15
1.4.2 MÉDULA SUPRARRENAL	18
1.5 FISIOLOGÍA SUPRARRENAL	19
1.5.1 ESTEROIDOGÉNESIS	19
1.5.2 REGULACIÓN, TRANSPORTE Y METABOLISMO DEL CORTISOL	22
1.5.3 FUNCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES	23
1.5.3.1 ACCIONES METABÓLICAS	23
1.5.3.2 ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS	25
1.5.3.3 ACCIONES INMUNOSUPRESORAS	26
2. SÍNDROME DE CUSHING (SC)	28
2.1 DEFINICIÓN	28
2.2 ETIOLOGÍA	28
2.2.1 SÍNDROME DE CUSHING ENDÓGENO (SCEn)	29
2.2.2 SÍNDROME DE CUSHING EXÓGENO (SCEx)	32
2.3 EPIDEMIOLOGÍA	34
2.4 FISIOPATOLOGÍA	36
2.5 CUADRO CLÍNICO	37
2.6 DIAGNÓSTICO	41
2.6.1 DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO	42
2.6.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	46
2.7 TRATAMIENTO	48
2.7.1 CIRUGÍA	48
2.7.2 RADIOTERAPIA (RT)	49
2.7.3 TRATAMIENTO MÉDICO	49
2.8 SEGUIMIENTO	51
3. DIAGNÓSTICO ODONTOLÓGICO DEL SC	52
3.1 MANIFESTACIONES ORALES DEL SC	54

4. PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO	57
4.1 PRONÓSTICO ODONTOLÓGICO	57
4.2 TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO	57
4.3 CORTICOTERAPIA EN ODONTOLOGÍA	61
5. COMPLICACIONES	65
5.1 SHOCK O COLAPSO CIRCULATORIO	65
5.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	67
CONCLUSIONES	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

INTRODUCCIÓN

Como profesionales de la salud, es de vital importancia que el cirujano dentista conozca el cuadro clínico de los diferentes padecimientos sistémicos que puedan comprometer la vida e integridad de un paciente durante la atención odontológica.

La base de todo tratamiento es una historia clínica completa, así como el diagnóstico oportuno y correcto. El Síndrome de Cushing (SC) es una entidad poco frecuente, al ser su cuadro clínico tan variable y propio de otros padecimientos sistémicos, suele dificultarse su diagnóstico clínico.

El presente trabajo tiene la finalidad de instruir al cirujano dentista sobre las características clínicas del SC, para que sea capaz de identificar a éste tipo de pacientes al momento en que se presentan en el consultorio dental. De igual manera, hacer de su conocimiento la forma en que debe proceder durante el tratamiento odontológico de los mismos.

Todo paciente sistémicamente comprometido exige la interconsulta con su médico tratante. El paciente con SC debe estar consciente de su estado general de salud y poner todo de su parte para que el pronóstico de su tratamiento médico-odontológico sea favorable.

Se pretende conscientizar al cirujano dentista sobre el uso y prescripción de corticosteroides en el área odontológica, haciendo énfasis en que el uso inadecuado de los mismos puede llegar a generar SC iatrogénico, el cual es la principal causa del SC.

El SC es un estado fisiopatológico en el que existe un exceso en los niveles de cortisol sérico el cual puede deberse a una hipersecreción endógena o a la administración crónica y excesiva de corticosteroides.

SÍNDROME DE CUSHING: DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO EN ODONTOLOGÍA



El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) se encarga de regular la secreción de la hormona adenocorticotrópica (ACTH) y cortisol; cuando existe hipercortisolismo este eje se ve suprimido imposibilitando la respuesta del organismo ante situaciones de estrés. Por lo tanto en odontología es importante tener conocimiento de éste estado para evitar el desencadenamiento de un shock por estrés durante la atención odontológica.

1. GLÁNDULAS SUPRARRENALES

1.1 ANTECEDENTES

Uno de los primeros indicios de la existencia de las hormonas se debe a De Bordeau, el famoso médico vitalista de Montpellier, quien en 1775 postuló que cada órgano producía una sustancia específica que pasaba a la sangre y contribuía a mantener el equilibrio del organismo.

En cambio, en 1855 Claude Bernard (1813-1878) introdujo el término *secreción interna* para describir sus observaciones sobre la función gluconeogénica del hígado y posteriormente incluyó a la tiroides y a las glándulas suprarrenales entre los órganos con secreción interna.

Edward Brown-Séquard (1817-1894) dedicó toda su vida profesional al estudio de las secreciones internas de la glándula tiroides, de las glándulas suprarrenales, de los testículos y de la hipófisis, con tal persistencia que se ganó el título de "Padre de la endocrinología".¹

Se cree que la primera descripción de las glándulas suprarrenales fue realizada por Claudio Galeno, al haber realizado disecciones en diversos animales; describiendo a la glándula izquierda como "carne suelta" y definiendo al tejido renal como algo únicamente accesorio.²

Sin embargo, el primer anatomista en dar una descripción de éstas glándulas fue Bartolomeo Eustachi en el año de 1563, en su libro "*Opuscula anatómica*" en la ciudad de Venecia y fueron bautizadas con ese nombre por Jean Riolan (1580-1657).^{1, 3, 5}

Más tarde Caspar Bairtholinus, anatomista danés; realizó un grabado de las glándulas suprarrenales en el año de 1611 y las describió como órganos huecos llenos de bilis negra (Figura 1). Fue hasta dos siglos después, que el anatomista francés Georges Cuvier estableció que la glándula suprarrenal poseía una médula sólida.⁴

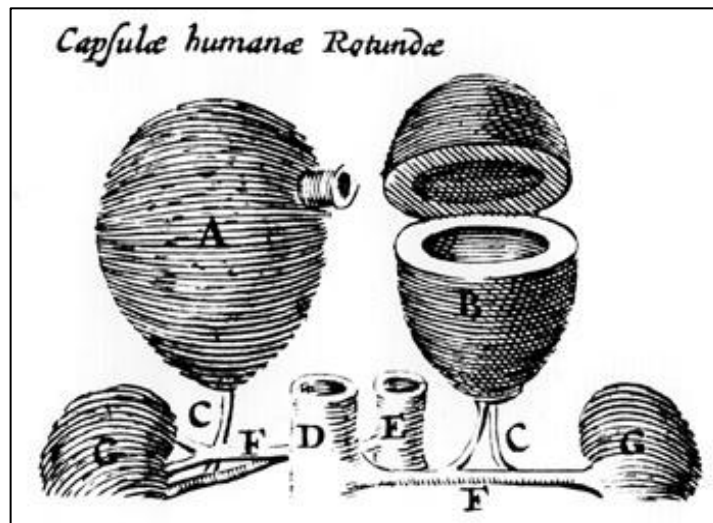


Figura 1. Grabado de las glándulas suprarrenales realizado por Caspar Bairtholinus.⁴

Se conocía de la existencia de las glándulas suprarrenales desde el Renacimiento, pero su rol en la fisiología humana y sobre todo el rol de la corteza suprarrenal como parte vital son recién descubiertos en los años 1849 a 1855.⁵

Su importancia fisiológica se empezó a vislumbrar hasta 1855, cuando Thomas Addison (Fig.2) (1793-1860), del Hospital Guy de Londres, publicó su monografía "*On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules*" (Sobre los efectos generales y locales de la enfermedad de las cápsulas suprarrenales) (Fig.3), en la que describe la destrucción de las suprarrenales y se refiere a este padecimiento como "melasma suprarrenal" y que es actualmente conocido como Enfermedad de Addison. Con esta descripción se origina el nacimiento de la endocrinología.^{1, 3, 5, 6}

Hacia el año de 1894, Edward A. Sharpey-Schäfer (1850-1935) y George Oliver (1841-1915), demostraron que la médula suprarrenal secreta una sustancia que induce la vasoconstricción. En 1901, ésta sustancia fue aislada en forma cristalina por Jokichi Takamine, quien además le dio el nombre de *adrenalina*, misma que fue sintetizada en 1904 por Friedrich Stolz.^{1, 5}



Figura 2. Thomas Addison.⁵

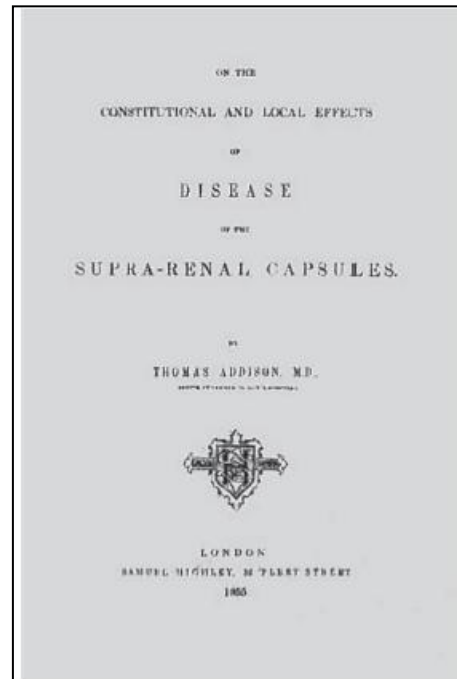


Figura3. "On the constitutional and local effects of disease of the Supra-renal Capsules".⁵

Durante varios años se pensó que la secreción de adrenalina era continua y que de esa manera se mantenía normal la presión arterial, pero en 1919 Cannon publicó su famoso libro "*Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*" (Cambios somáticos en el dolor, el hambre, el miedo y la cólera) en el que demostró experimentalmente que la adrenalina sólo se secreta en respuesta a estímulos emocionales.

Una contribución fundamental para el conocimiento de las funciones de la corteza suprarrenal fue hecha por el patólogo y endocrinólogo húngaro; Arthur Biedl (1860-1933) quien en su libro "*Innere Sekretion*" (Secreción interna, 1910) relata que en 1899 extirpó la corteza suprarrenal de peces elasmobranquios sin tocar la médula, pero los peces murieron.¹

A una conclusión semejante llegaron en 1927 Julius Moses Rogoff (1884-1938) y George Neil Stewart (1860-1930) de Cleveland; cuando observaron que en los perros la extirpación de la corteza suprarrenal era letal, mientras que la de la médula no; además, estos autores prepararon

un extracto de corteza suprarrenal cuyo uso evitó la muerte de sus animales.⁷

En 1934 Kendall y sus colegas aislaron en forma cristalina la hormona cortina. Y dos años después purificaron nueve esteroides distintos de la corteza suprarrenal, lo que también logró independientemente Tadeus Reichstein (1897-1941) en el mismo año.^{3, 5, 6}

Uno de estos esteroides era la *cortisona*, que en 1949 se usó con gran éxito en el tratamiento de la artritis reumatoide y de la fiebre reumática por Kendall, Philip Hench (1896-1965) y sus colaboradores. En 1950 Kendall, Henry Reichstein recibieron el premio Nobel.^{3, 6, 8}

El descubrimiento de las distintas hormonas que secreta la corteza suprarrenal ha aclarado una parte importante de su papel en el metabolismo de los electrolitos y de las grasas, en la maduración sexual y en la pigmentación de la piel, pero además ha introducido en la farmacopea potentes sustancias antiinflamatorias, que tienen múltiples y diferentes indicaciones en terapéutica.

1.2 ANATOMÍA

Para el conocimiento del tema las glándulas suprarrenales, también denominadas adrenales (*ad-* = <<sobre>>, *renal* = <<riñon>>) son un par de órganos, cada una de los cuales se ubican en el polo superior de cada riñón en el espacio retroperitoneal.⁹

Ambas glándulas difieren en forma; la glándula derecha es de forma piramidal y se encuentra directamente en la parte superior del riñón derecho; mientras que la izquierda posee una forma de media luna y se sitúa a lo largo del borde interno del riñón izquierdo (Fig.4).¹⁰

En el adulto, cada glándula suprarrenal tiene de 3 a 5cm de altura, de 2 a 3cm de ancho y poco menos de 1cm de espesor y pesan de 3.5 a 5g. Al nacer, apenas tienen la mitad de éste tamaño.

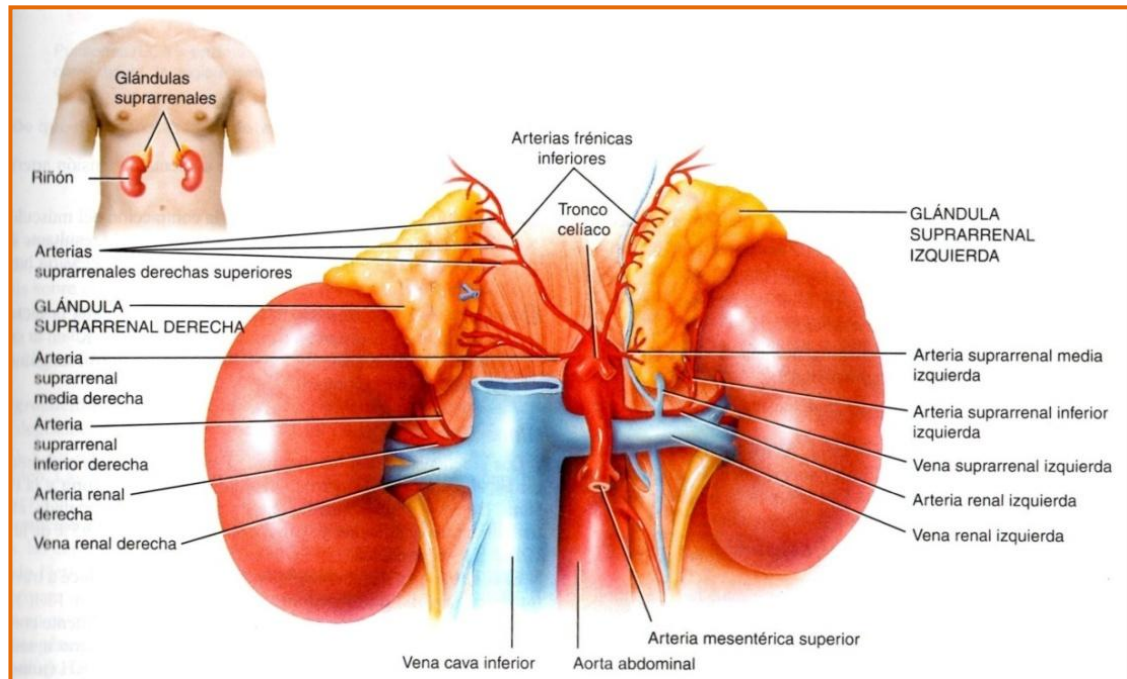


Figura 4. Ubicación e irrigación de las glándulas suprarenales.⁹

La función endocrina de las glándulas suprarenales hace necesaria una abundante irrigación sanguínea, la cual se encuentra dada por tres arterias: 1) las suprarenales superiores, son de 6-8 y se originan en las arterias frénicas inferiores, 2) las suprarenales medias, una o más, proceden de la aorta abdominal y 3) las suprarenales inferiores, una o más, procedentes de las arterias renales.¹⁰

El drenaje venoso de las glándulas suprarenales se realiza hacia una gran vena suprarenal. La vena suprarenal derecha es más corta y drena en la VCI, mientras que la vena suprarenal izquierda es más larga y frecuentemente se une con la vena frénica inferior para desembocar en la vena renal izquierda.

La inervación de las glándulas suprarenales es muy rica y se encuentra dada por el plexo celíaco y los espláncnicos abdominopélvicos (mayor, menor e imo) (Fig. 5).¹⁰

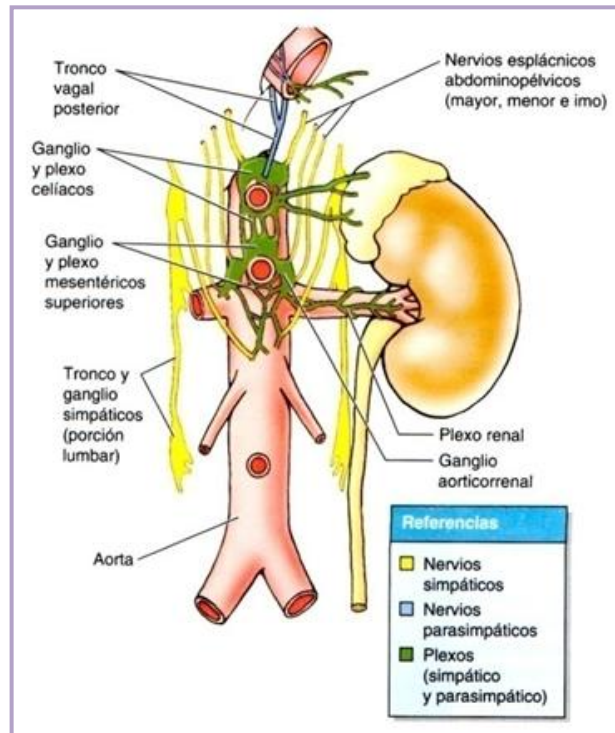


Figura 5. Inervación de las glándulas suprarrenales.¹⁰

1.3 EMBRIOLOGÍA

Las glándulas suprarrenales se desarrollan a partir de 2 componentes embrionarios:

- Porción mesodérmica, que forma la corteza
- Porción ectodérmica, que origina la médula

Durante la 5ª semana del desarrollo embrionario, las células mesoteliales situadas entre la raíz del mesenterio y la gónada comienzan a proliferar y se introducen en el mesénquima subyacente, donde se diferencian en órganos acidófilos voluminosos que forman la corteza fetal o primitiva de la glándula suprarrenal.¹¹

Poco después, una segunda oleada de células que provienen del mesotelio penetra en el mesénquima y rodea a la masa celular acidófila original. Estas células, más pequeñas que las del primer grupo, forman más adelante la corteza definitiva de la glándula.

Estudios inmunohistoquímicos recientes han detectado una zona de transición localizada entre la corteza permanente y la corteza fetal (Fig.6).

La zona fasciculada deriva de esta tercera capa; ésta junto con la zona glomerular, se encuentran presentes al nacer; pero la zona reticular es irreconocible hasta el final del tercer año de vida.¹²

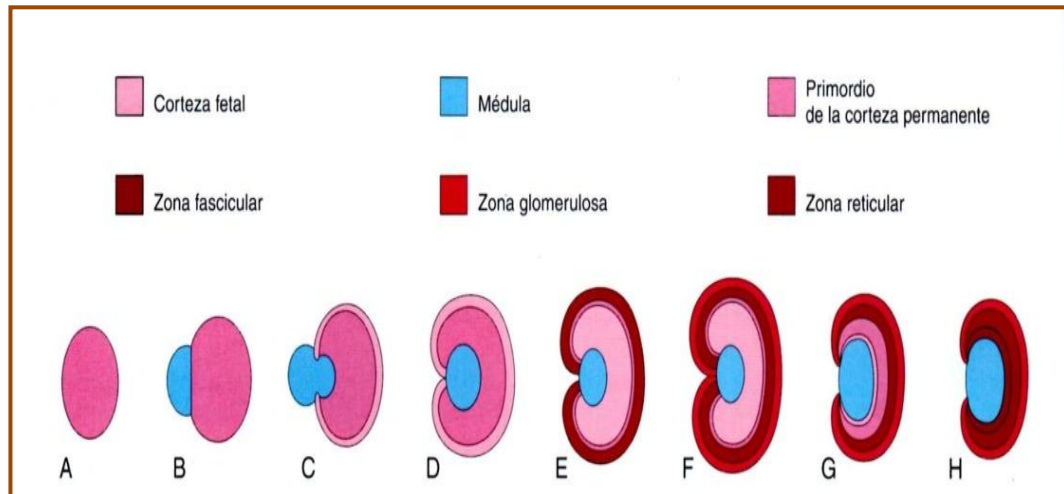


Figura 6. Esquemización del desarrollo de la glándula suprarrenal.¹¹

- A. A las 6 semanas se ve el rudimento mesodérmico de la corteza fetal.
- B. A las 7 semanas se incorporan las células de la cresta neural.
- C. A las 8 semanas se observa la corteza definitiva inicial que empieza a encapsular a la médula.
- D y E. Etapas avanzadas del encapsulamiento de la médula por la corteza.
- F. Diferenciación de los estratos de la corteza suprarrenal.
- G. Regresión de la corteza al año de vida.
- H. Glándula suprarrenal a los 4 años.

El peso corporal de las glándulas suprarrenales del feto humano son 10 a 20 veces mayores que en el adulto y son grandes en comparación con los riñones. Después del nacimiento, la corteza fetal experimenta regresión rápida durante el 1er año de vida; excepto en su capa más externa, que se diferencia en la zona reticular. Las glándulas pierden aproximadamente un tercio de su peso durante las 2 a 3 primeras semanas después del nacimiento. La corteza sólo adquiere la estructura y característica adulta en la pubertad.^{11, 12}

Mientras se está formando la corteza fetal, las células de la cresta neural invaden su cara medial donde se disponen en cordones y acúmulos (Fig.7). Conforme son rodeadas por la corteza, estas células se diferencian en las células secretoras de la médula suprarrenal.¹²

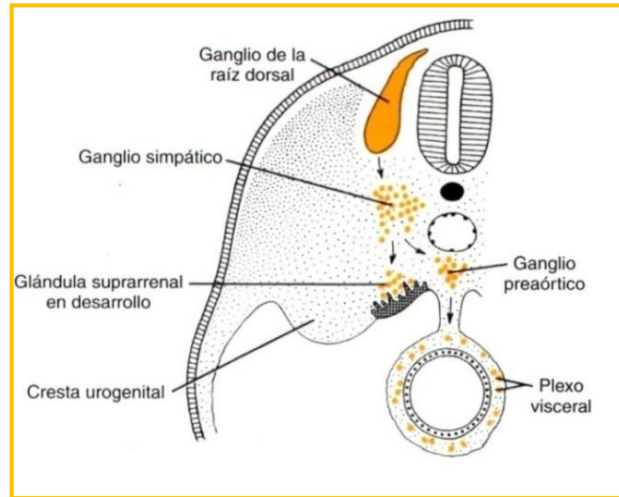


Figura 7. Migración de los neuroblastos simpáticos en proliferación para formar la médula de la glándula suprarrenal.¹¹

1.4 HISTOLOGÍA

Las glándulas suprarrenales se dividen en tres zonas (Fig. 8):

1. Corteza suprarrenal
2. Médula suprarrenal
3. Cápsula de tejido conectivo que recubre a la glándula.

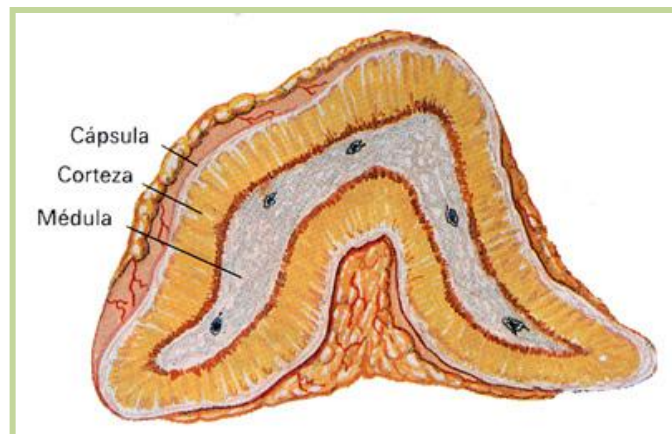


Figura 8. Zonas histológicas de la glándula suprarrenal.¹³

1.4.1 CORTEZA SUPRARRENAL

Es la región grande de la glándula, se sitúa periféricamente y conforma del 80 al 90% de la glándula. Deriva del tejido mesodérmico y se encarga de la producción de hormonas esteroideas.^{9, 10}

La corteza suprarrenal se subdivide en tres zonas histológicas, cada una de ellas secreta diferentes hormonas y se encuentran integradas por células diferentes (Figs. 9 y 10):

a) Zona glomerulosa

Representa un 15% de la corteza suprarrenal.⁹ Es la zona externa, ubicada justo por debajo de la cápsula de tejido conectivo. Sus células están dispuestas de forma compacta y organizadas en racimos. Secretan a los mineralocorticoides.¹⁰

Los mineralocorticoides influyen en el manejo de sodio y potasio de los riñones, su secreción es independiente de ACTH.¹⁴

b) Zona fasciculada

Representa al 50% de la corteza suprarrenal. Es la más ancha de las 3 zonas, sus células se encuentran organizadas en columnas largas y rectas; también es denominada zona media.^{9, 10}

Se encargan de secretar glucocorticoides, principalmente el cortisol. Los glucocorticoides son hormonas que se encargan de regular el metabolismo de la glucosa y las proteínas, las reacciones inflamatorias y el sistema inmunitario.¹⁴

c) Zona reticular

Representa el 7% de la corteza suprarrenal. Es la zona interna, las células se encuentran organizadas en forma de cordones ramificados. Se encargan de la secreción de andrógenos.⁹

Los andrógenos, al igual que los glucocorticoides son hormonas que se secretan en respuesta a la ACTH hipofisaria; influyen en las características sexuales, incluidos el deseo sexual y el desarrollo de vello facial en los hombres.¹⁴

SÍNDROME DE CUSHING: DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO EN ODONTOLOGÍA

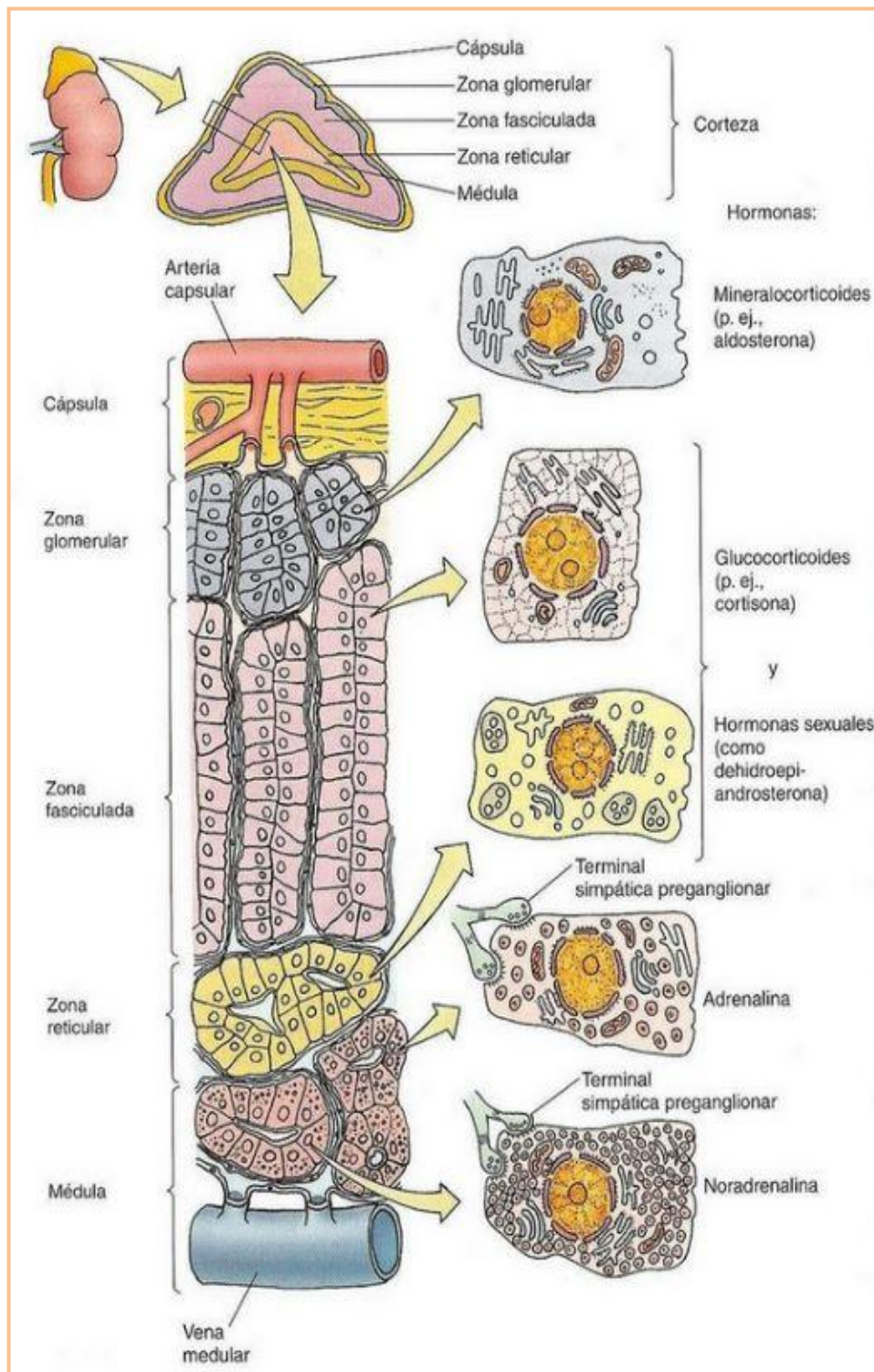


Figura 9. Células presentes en la glándula suprarrenal.¹⁵

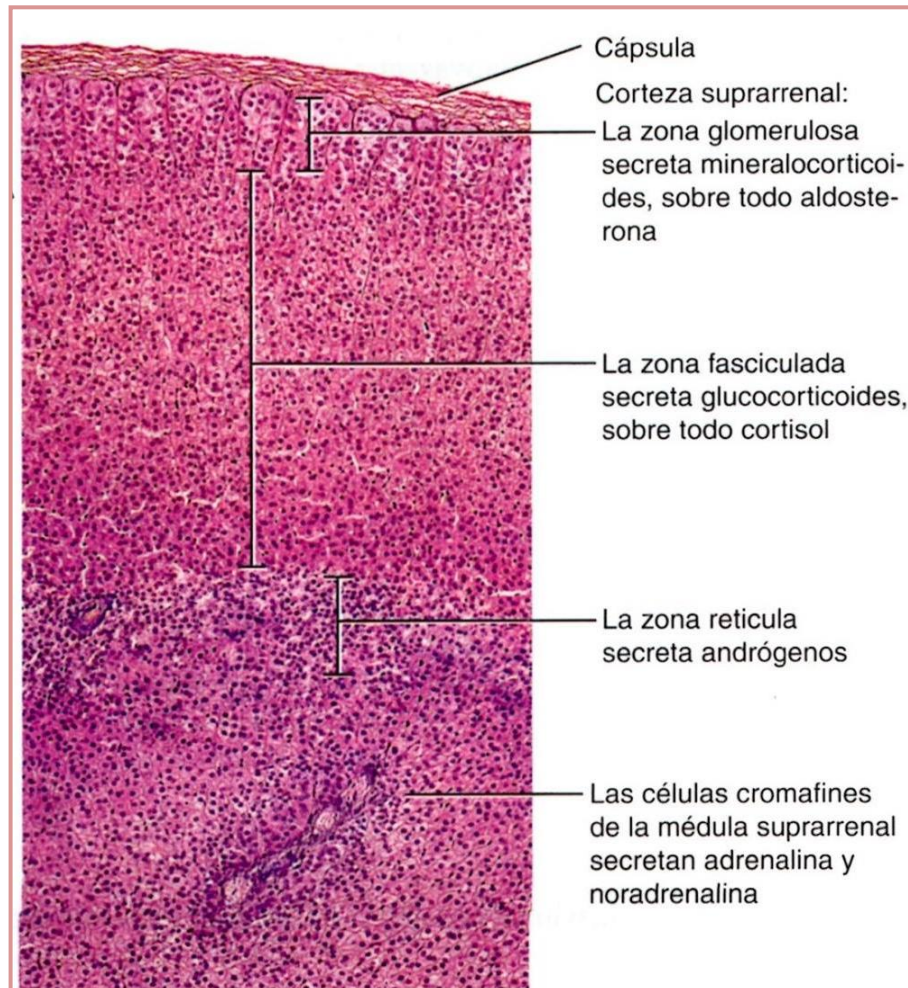


Figura 10. Zonas histológicas y producción hormonal de la glándula suprarrenal.⁹

1.4.2 MÉDULA SUPRARRENAL

Es la región pequeña de la glándula, comprende un 28% de la masa de la glándula y se localiza centralmente; deriva de las células neuroectodérmicas de los ganglios simpáticos. Conformar la parte interna de la glándula suprarrenal, es un ganglio simpático modificado del sistema nervioso autónomo (SNA).^{10, 14}

A diferencia de los otros ganglios simpáticos, sus células carecen de axones; y en lugar de liberar neurotransmisores se encarga de la secreción de hormonas catecolamínicas. Secreta principalmente 3 hormonas: Noradrenalina (20%), Adrenalina (80%) y Dopamina.¹⁴

1.5 FISIOLÓGÍA SUPRARRENAL

1.5.1 ESTEROIDOGÉNESIS

Las hormonas esteroideas (cortisol, aldosterona, andrógenos, estrógenos, progestágenos, vitamina D) se sintetizan a partir del colesterol mediante varias reacciones enzimáticas y comparten una fórmula química parecida. Sin embargo, no se almacenan en cantidad apreciable dentro de las glándulas suprarrenales. Por lo tanto, para aumentar su secreción se debe activar toda la secuencia biosintética desde el colesterol.¹⁶

Se han aislado más de 30 esteroides de la corteza suprarrenal, pero sólo dos son determinantes para la función endocrina normal del cuerpo humano: la *aldosterona* que es el principal mineralocorticoide y el *cortisol*, el principal glucocorticoide.¹⁷

Las células de la corteza suprarrenal sintetizan *de novo* pequeñas cantidades de colesterol a partir del acetato, el 80% del colesterol empleado para la síntesis de esteroides proviene de las proteínas de baja densidad (LDL, “*low-density lipoproteins*”) del plasma circulante.

Las LDL transportan altas concentraciones de colesterol, que se difunden desde el plasma al líquido intersticial para unirse a receptores específicos localizados en la membrana de la célula corticosuprarrenal, también conocidas como depresiones revestidas.

Por medio de endocitosis, estas depresiones entran en el citoplasma y se transforman en vesículas (endosomas) que se unen posteriormente a los lisosomas y liberan el colesterol destinado a la síntesis de los esteroides suprarrenales (Fig.11).¹⁸

Ya dentro de la célula; en las mitocondrias, el colesterol es dividido por la enzima *colesterol desmolasa (P450scc)* formando así *pregnenolona*, esta conversión es el paso limitante en la esteroidogénesis (Fig.12), y es la etapa principal de acción de la ACTH sobre la glándula suprarrenal.¹⁹

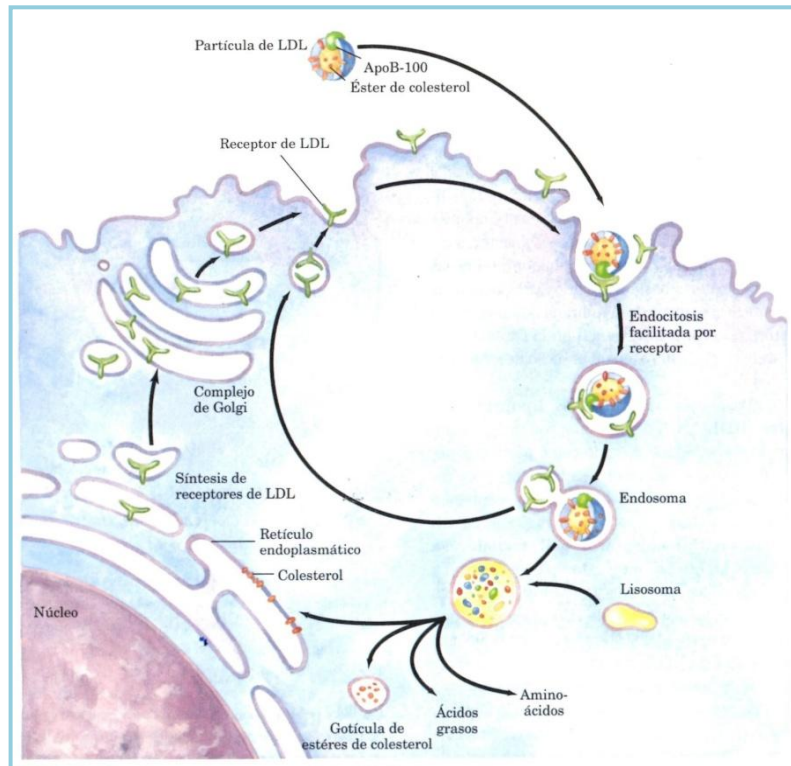


Figura 11. Captación del colesterol mediante endocitosis facilitada por receptores.¹⁸

SÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES

La *pregnenolona* en el retículo endoplasmático liso sufre una hidroxilación en el carbono 17 por medio de la enzima *17 α -hidroxilasa (P450 c17)* dando formación a *17-hidroxipregnenolona*.¹⁷

Posteriormente, en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, este esteroide se convierte a *17- α -hidroxiprogesterona* por la acción de la enzima *3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3 β -HED)*. El siguiente paso incluye la hidroxilación por la enzima *21 β -hidroxilasa* para formar *11-Desoxicortisol*; este compuesto se hidroxila aún más por la *11 β -hidroxilasa* para formar *Cortisol*.¹⁹

SÍNTESIS DE MINERALOCORTICOIDES

La *aldosterona* se sintetiza en la zona glomerular a partir de la progesterona obtenida por la acción de la *3 β -HED*, ésta a su vez se transforma en *11-Desoxicorticosterona (DOC)* por acción de la *21 β -*

hidroxilasa, y posteriormente a *Corticosterona* por acción de la *11 β -hidroxilasa* para después por acción de la *18- β -hidroxilasa* producir *18-hidroxicorticosterona* y finalmente aldosterona.^{8,19}

SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

En la zona reticular se sintetizan los andrógenos *deshidroepiandrosterona* y *androstenediona* a partir de la *17-hidroxipregnenolona* y de la *17-hidroxiprogesterona* respectivamente.^{8, 19}

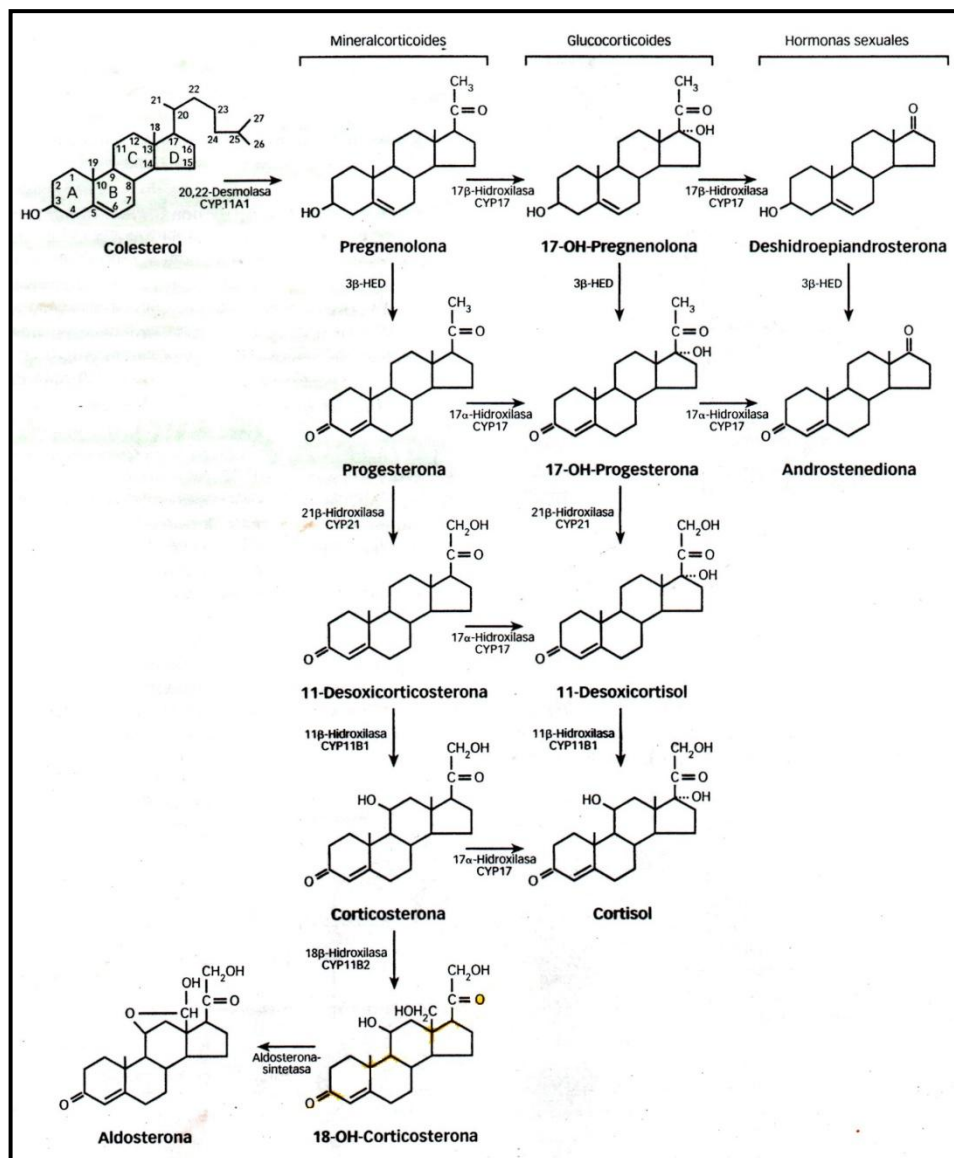


Figura 12. Esteroidogénesis.⁸

1.5.2 REGULACIÓN, TRANSPORTE Y METABOLISMO DEL CORTISOL

La hormona liberadora de ACTH (CRH) estimula la síntesis y secreción de ACTH en la adenohipófisis; ésta a su vez estimula la zona fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal para la producción de cortisol y andrógenos. Las concentraciones de cortisol aumentan o disminuyen según los niveles de ACTH.²⁰

El cortisol circula en el plasma como cortisol libre, el organismo genera 10mg de cortisol diario. Su velocidad de secreción sigue un ritmo circadiano regido por pulsos de ACTH, obteniendo su máxima concentración sanguínea a las ocho de la mañana y la mínima a la media noche. El incremento agudo de la síntesis suprarrenal de cortisol ocurre en 3 minutos, principalmente por la estimulación de la actividad de la esterasa de colesterol.^{20, 21}

La concentración sérica de los glucocorticoides se encuentra regulada por mecanismos de retroalimentación negativos del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (Fig.13)²⁰. La retroalimentación negativa mediada por el cortisol ocurre en dos tiempos, actuando a nivel hipotalámico e hipofisario.²¹

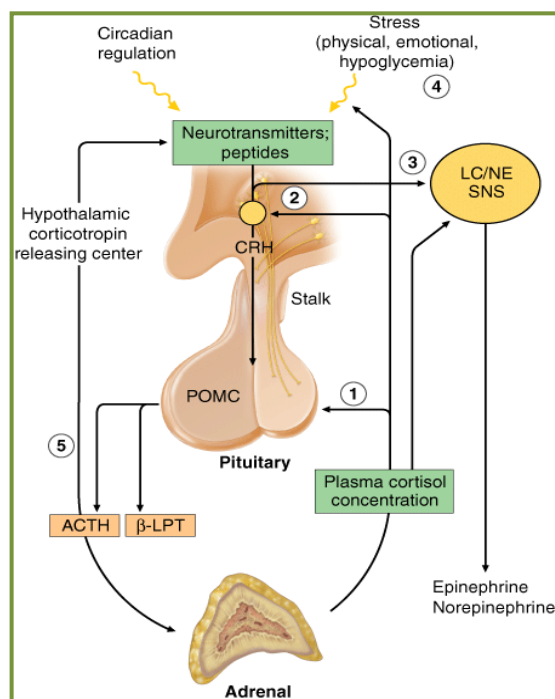


Figura 13. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.²²

La retroalimentación más rápida altera la liberación de CRH hipotalámica y la secreción de ACTH mediada por CRH, mientras que la lenta resulta de la reducción en la síntesis de CRH y la vasopresina, más la supresión del gen POMC (pro-opiomelanocortina) que resulta en una reducción de la síntesis de ACTH.^{21, 22}

Aproximadamente del 90 al 95% de cortisol tiene afinidad a las proteínas plasmáticas, principalmente a la *globulina fijadora del cortisol (cortisol-binding globulin, CGB) o transcortina* y en menor grado a la albúmina. Dado este porcentaje de unión la velocidad de eliminación del cortisol se ve disminuida; la semivida plasmática del cortisol es de 60 a 90min.¹⁷

El cortisol se metaboliza en el hígado y otros órganos por una combinación de reducción, fragmentación de la cadena lateral y conjugación, para producir un amplio rango de metabolitos inactivos que se excretan por la orina.²¹

1.5.3 FUNCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los *glucocorticoides* se denominan así porque poseen efectos importantes en el aumento de la glucemia, también influyen en el metabolismo intermedio de lípidos, proteínas e hidratos de carbono. Un 95% de la actividad glucocorticoide se debe a la secreción de cortisol o hidrocortisona; la corticosterona también posee actividad glucocorticoide, mínima pero importante.¹⁷

1.5.3.1 ACCIONES METABÓLICAS

El efecto metabólico más conocido del cortisol es la estimulación de la gluconeogenia en el hígado, donde aumenta su ritmo entre 6 y 10 veces; esto se debe principalmente a dos efectos del cortisol:¹⁷

- ✓ Aumenta las enzimas que convierten los aminoácidos en glucosa dentro de los hepatocitos.

- ✓ Moviliza los aminoácidos de los tejidos extrahepáticos al torrente sanguíneo, sobre todo en el músculo.

El efecto de incremento de la gluconeogenia consiste en el aumento del depósito de glucógeno en los hepatocitos, que a su vez permite que otras hormonas glucolíticas como el glucagón y la adrenalina movilicen la glucosa en períodos de necesidad.

Los glucocorticoides actúan como antagonistas de la insulina e inhiben su liberación aumentando así la glucosa sérica, consiguiendo al mismo tiempo, la disminución de captación de glucosa por los tejidos.²²

El cortisol se encarga del descenso de los depósitos de proteínas de todas las células del organismo, con excepción de las células hepáticas; esto debido a que incrementa el metabolismo catabólico de las proteínas, degradándolas e inhibiendo sus síntesis.

Al mismo tiempo que se reducen las proteínas del organismo, el cortisol estimula la producción de proteínas hepáticas y aumentan las proteínas plasmáticas (formadas por el hígado y liberadas a la sangre); esto se debe a que el cortisol incrementa el transporte de aminoácidos hacia los hepatocitos estimulando así las enzimas hepáticas para la síntesis proteica.

Al igual que con los aminoácidos, el cortisol también se encarga de la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo; aumentando con ello, la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y por ende su utilización con fines energéticos.

Se desconoce el mecanismo de esta movilización de ácidos grasos; pero parte de este efecto se debe al menor transporte de glucosa a los adipocitos. El α -glicerofosfato, derivado de la glucosa, es necesario para el depósito y mantenimiento de los triglicéridos en las células, así cuando haga falta, los adipocitos serán los que libren ácidos grasos.¹⁷

Las acciones del cortisol sobre las proteínas y el tejido adiposo son diferentes en las distintas partes del cuerpo. Por ejemplo, en dosis

farmacológicas el cortisol puede agotar la matriz proteínica de los huesos trabeculares (columna vertebral), pero los huesos compactos (H. largos) casi no se ven afectados; de igual manera, la masa del tejido adiposo disminuye en las partes periféricas del cuerpo, al tiempo que aumentan la grasa interescapular y abdominal.²²

1.5.3.2 ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS

La aplicación clínica y terapéutica más importante de los glucocorticoides es la modulación de la respuesta inflamatoria. Actúan sobre la microcirculación e inhibiendo las manifestaciones inmediatas (vasodilatación capilar, edema, migración leucocitaria, formación y depósito de fibrina) y tardías de la inflamación (proliferación celular y procesos de remodelado), mediante la inhibición de la síntesis de mediadores de la inflamación, las prostaglandinas y el óxido nítrico.

Esta acción inhibitoria se lleva a cabo a través de varios mecanismos:^{8,17}

- Induce la síntesis de la *lipocortina*, proteína de la familia de la anexina que tiene acciones antiinflamatorias.
- Inhibe la síntesis de las enzimas COX-2 inducible y de la fosfolipasa A₂, ambas involucradas en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.
- Inhiben la generación de óxido nítrico al impedir la inducción de la iNOS (óxido nítrico-sintasa inducible).
- Inhiben la liberación de histamina por basófilos y células cebadas, los cuales disminuyen la permeabilidad capilar, el edema y la infiltración leucocitaria a la zona inflamada.
- Inhiben la bradicinina y sus efectos antiinflamatorios.
- Interfieren en la función de los fibroblastos y de las células endoteliales, inhibiendo la liberación de TNF, PAF, MIF, IL y el factor activador del plasminógeno.

- Estabilizan la membrana de los lisosomas de las células fagocíticas y reducen su actividad, al impedir la liberación de enzimas hidrolasas ácidas.

1.5.3.3 ACCIONES INMUNOSUPRESORAS

Los glucocorticoides interrumpen el procesamiento de antígenos al inhibir la producción y acción del interferón gamma elaborado por los linfocitos T y por lo tanto, se ve disminuida la síntesis y liberación de IL-1 e IL-6 por los macrófagos.^{17, 20}

Los glucocorticoides interfieren directamente entre la IL-2 y sus receptores en el linfocito T, logrando así disminuir la amplificación de la respuesta inmunitaria celular. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas, inhibe indirectamente la producción de IL-2, por lo que se disminuye la activación de linfocitos citotóxicos.^{8, 17, 20}

Aunque tienen mayor acción al inhibir la inmunidad celular, también actúan sobre la inmunidad humoral al inhibir la acción y proliferación de los linfocitos B. También inducen la apoptosis de los linfocitos B en proceso de maduración, así como de los linfocitos T inmaduros y los T maduros activos.⁸

En la Tabla 1 podemos resumir las acciones que el cortisol ejerce sobre el organismo, mismas que se esquematizan en la figura 14:^{20,23}

Tabla 1. ACCIONES DEL CORTISOL	
INFLUENCIA PRINCIPAL	EFECTOS SOBRE EL ORGANISMO
Metabolismo de la glucosa	-Estimulación de la gluconeogénesis. -Disminuye el consumo de glucosa en los tejidos.
Metabolismo proteico	-Incrementa la degradación de las proteínas. -Incrementa las concentraciones de proteínas en el plasma.
Metabolismo lipídico	-Incrementa la movilización de ácidos grasos. -Incrementa el consumo de ácidos grasos.
Acción antiinflamatoria	-Inhibe la liberación de mediadores de la inflamación. -Disminuye la permeabilidad capilar para evitar el edema inflamatorio.
Acción inmunosupresora	-Induce atrofia del tejido linfoide. -Disminuye los eosinófilos. -Disminuye la síntesis de anticuerpos. -Disminuye el desarrollo de la inmunidad mediada por células.

Fuente: Grossman S, Mattson C. *Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos*. Pág.1295

SÍNDROME DE CUSHING: DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO EN ODONTOLOGÍA

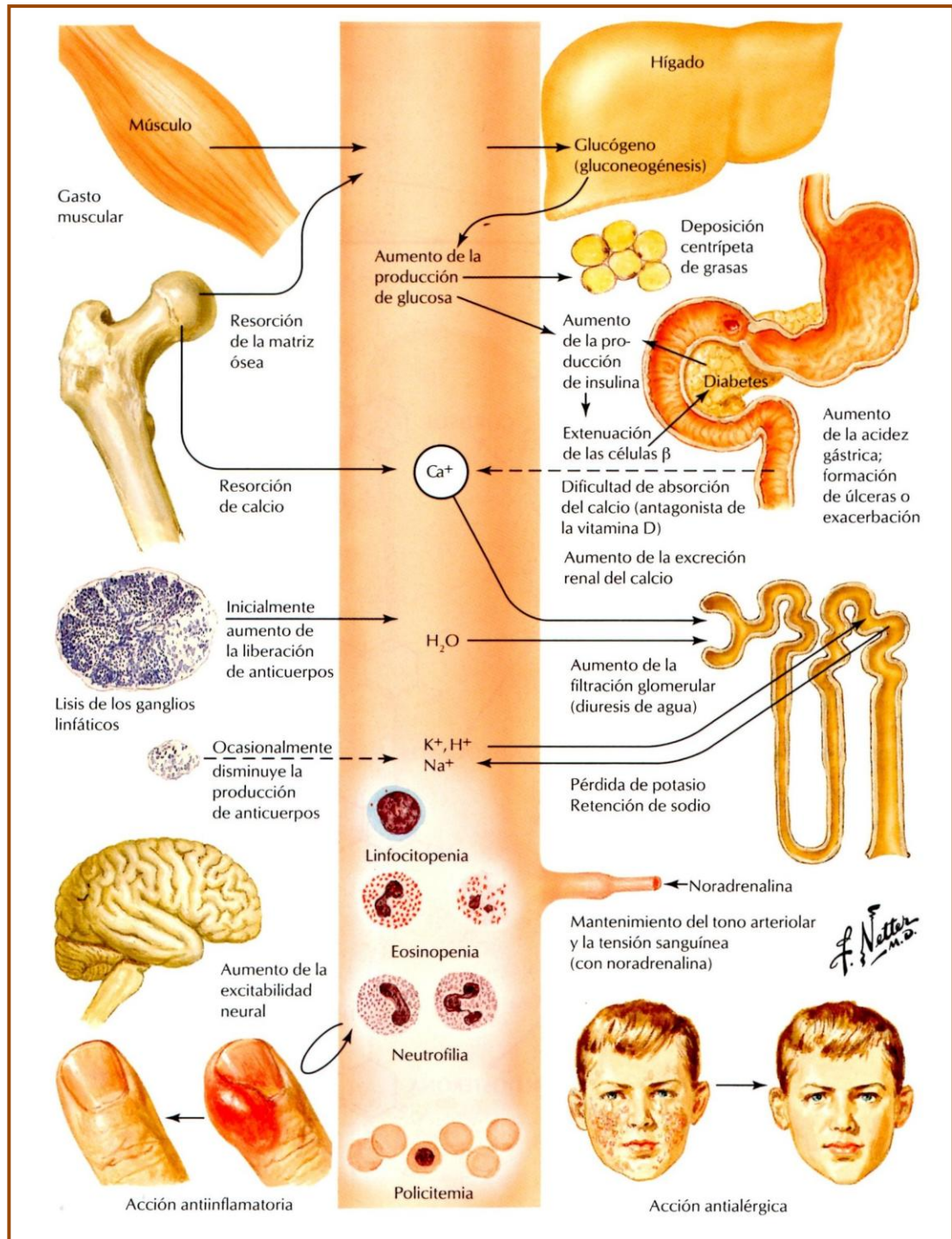


Figura 14. Acciones fisiológicas que ejerce el cortisol sobre el organismo.²³

2. SÍNDROME DE CUSHING (SC)

2.1 DEFINICIÓN

También denominado hipercortisolismo o hipercortisolismo, fue descrito por primera vez en 1932 por Harvey Williams Cushing (1869-1939)²⁴. El Síndrome de Cushing se produce como consecuencia de una exposición excesiva y prolongada a la acción de las hormonas glucocorticoides; ya sea por hipersecreción de la hormona ACTH y por ende hipersecreción de cortisol, o bien a la administración exógena de glucocorticoides.^{22, 24}

2.2 ETIOLOGÍA

Existen dos tipos de Síndrome de Cushing (SC): el SC Endógeno (SCEn) y el SC Exógeno (SCEx). El SC endógeno se caracteriza principalmente por la producción excesiva de cortisol dentro del organismo; mientras que el exógeno se presenta como consecuencia de la administración externa de esteroides.²⁴

Cada uno de estos tipos, se subdivide a su vez, según el factor etiológico que lo origine; podemos resumirlos en la Tabla 2. El síndrome de Seudo-Cushing es una entidad patológica que se considera dentro del diagnóstico diferencial, dado que es consecuente a un estado de hipercortisolismo pero en ausencia de SC.^{24, 25, 26}

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DEL SC SEGÚN SU ETIOLOGÍA	
CLASIFICACIÓN DEL SC	ETIOLOGÍA
SC Endógeno Dependiente de ACTH	-Enfermedad de Cushing -Síndrome de ACTH ectópico -Síndrome de CRH ectópico
SC Endógeno Independiente de ACTH	-Tumores suprarrenales: Adenoma y Carcinoma adrenal -Hiperplasia adrenal macronodular -Hiperplasia adrenal micronodular pigmentada (Complejo de Carney)
SC Exógeno	-Administración de dosis suprafisiológicas de ACTH o de glucocorticoides
Síndrome Seudo-Cushing	-Alcoholismo -Obesidad -Depresión

Fuente modificada de: Gutiérrez J, Latorre G, Campuzano G. *Síndrome de Cushing*. Pág.412

2.2.1 SÍNDROME DE CUSHING ENDÓGENO (SCEn)

El síndrome de Cushing endógeno se puede clasificar a su vez en dos formas principales:^{24, 25}

1) Dependiente de ACTH

Representa de un 80 a 85% de los casos²⁵; ésta se puede deber a:

- Hipersecreción hipofisaria de ACTH por un adenoma corticotropo, o también denominada enfermedad de Cushing (EC) en el 80% de los casos.
- Secreción ectópica de ACTH o CRH, debida principalmente a diferentes tipos de tumores ectópicos tales como cáncer de pulmón y tumores carcinoides bronquiales.

2) Independiente de ACTH

La forma independiente de ACTH corresponde del 15 al 20% de los casos²⁵ y se debe a:

- Principalmente adenomas adrenales y en menor frecuencia a carcinomas adrenales.
- Hiperplasia adrenal macronodular o micronodular.

Enfermedad de Cushing (EC)

Supone el 85% de todos los casos de SC dependiente de ACTH.²⁶ Generalmente se debe a un adenoma hipofisario, la gran mayoría de ellos tienen un diámetro ≤ 1 cm (microadenomas) y sólo un 5% llegan a ser macroadenomas; estos últimos tienden a producir mayores cantidades de ACTH y suprimirse menos con dexametasona.²⁵

En la EC hay una hipersecreción de ACTH hipofisaria con pérdida de su ciclo circadiano, que induce a una hiperplasia suprarrenal bilateral con hipersecreción de cortisol.

Síndrome de secreción ectópica de ACTH

La hiperfunción suprarrenal se debe en este caso, a que la hipersecreción de ACTH es producto de un tumor no hipofisario. El estado de

hipercortisolismo produce una inhibición fisiológica de CRH hipotalámico, así como de ACTH hipofisaria.²⁵

Una amplia variedad de tumores puede producir ACTH biológicamente activa capaz de originar el SC; tal como se muestra en la Tabla 3, el 50% de los casos se debe a carcinomas pulmonares de células pequeñas, representando del 1 al 2% de los casos.^{26, 27}

Tabla 3. TUMORES QUE PUEDEN PRODUCIR ACTH ECTÓPICA Y FRECUENCIA APROXIMADA	
TUMOR	FRECUENCIA (%)
Carcinoma de pulmón (tumores de células pequeñas)	50
Timomas	10
Tumores pancreáticos	10
Carcinoma medular de tiroides	5
Feocromocitoma, neuroblastoma, paraganglioma	5
Carcinoide bronquial	2

Fuente: Ferreras P, Rozman C. *Medicina Interna*, Vol. II. Pág. 1917

Estos tumores pueden semejarse al fenotipo de la célula corticotropa y por ende suprimirse con dexametasona y responder favorablemente a la administración de CRH o a la desmopresina.

Síndrome de secreción ectópica de CRH

El SC por secreción ectópica de CRH es excepcional. En este caso, la hipersecreción de CRH origina hiperplasia e hipersecreción de las células corticotropas hipofisarias, ocasionando un incremento de ACTH, cortisol e hiperplasia suprarrenal bilateral.^{25, 26}

Hiperplasia macronodular bilateral

Representa una causa infrecuente de SC independiente de ACTH que ocurre con mayor frecuencia en los varones y de carácter esporádico; se caracteriza por una expresión aberrante de receptores en la corteza adrenal. Las glándulas suprarrenales presentan una marcada hiperplasia y múltiples macronódulos (mayores a 5mm) no pigmentados, como

consecuencia del estímulo de diversos péptidos para los que en condiciones normales no suelen existir receptores de la corteza suprarrenal.^{27, 28}

Hiperplasia micronodular bilateral

También denominada displasia suprarrenal micronodular pigmentada primaria es una forma de SC independiente de ACTH que puede ser de aparición familiar o esporádica. La forma familiar o complejo de Carney, es una enfermedad autosómica dominante caracterizada principalmente por dos hallazgos:^{25, 26, 28}

- a) Léntigos pigmentados y nevo azul de forma dispersa.
- b) Múltiples neoplasias, tanto endocrinas como no endocrinas.

La figura 15 esquematiza a grandes rasgos la etiopatogenia del SCEn, en sus formas dependiente e independiente de ACTH más comunes.²⁹

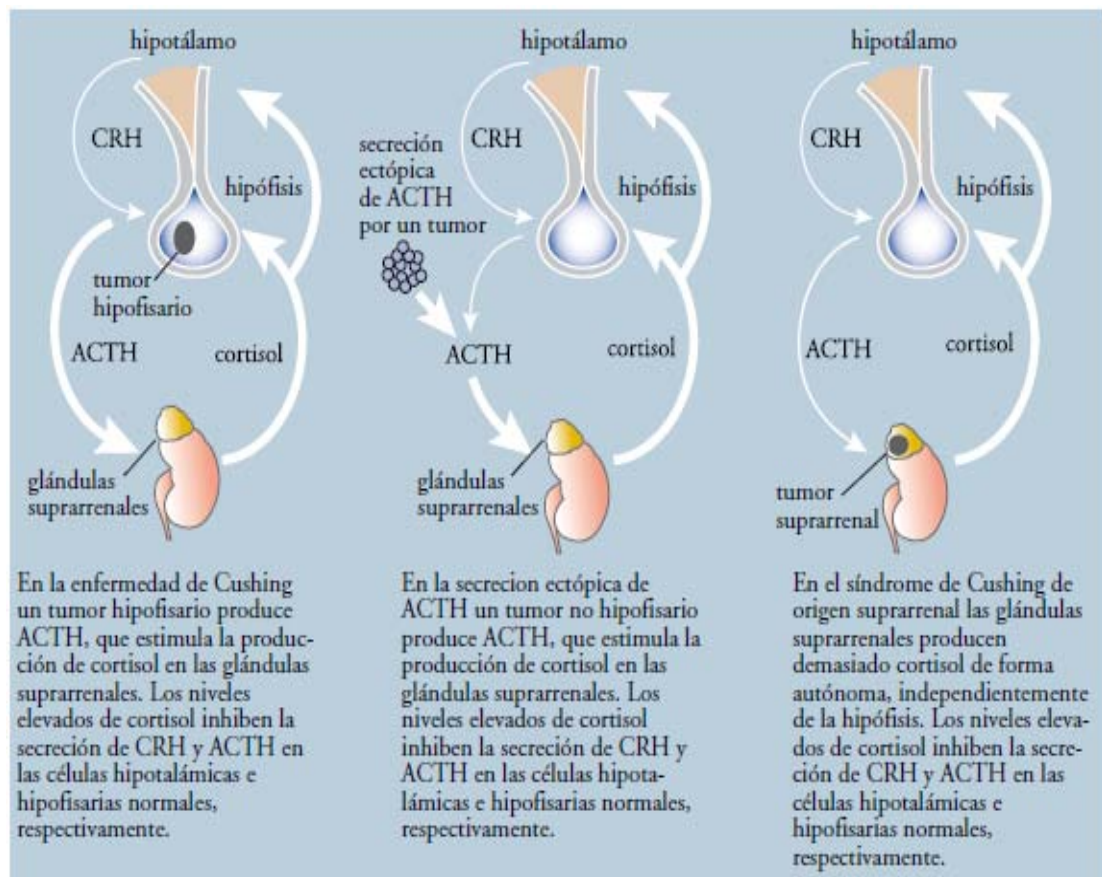


Figura 15. Etiopatogenia del SC endógeno.²⁹

2.2.2 SÍNDROME DE CUSHING EXÓGENO (SCE_x)

Los glucocorticoides sintéticos o corticosteroides son fármacos diseñados para alcanzar diversos objetivos: que sean más potentes, que tengan mayor semivida que los naturales y que sean específicos de un solo tipo de receptor.

Entre los glucocorticoides naturales podemos encontrar: ¹⁷

- Cortisol. Es muy potente y es el responsable de casi el 95% de toda la actividad glucocorticoide.
- Corticosterona. Proporciona el 4% de la actividad glucocorticoide total, es menos potente que el cortisol.
- Cortisona. Es casi igual de potente que el colesterol.

Entre los sintéticos:

- Prednisona. Es cuatro veces más potente que el cortisol.
- Metilprednisona. Cinco veces más potente que el cortisol.
- Dexametasona, 30 veces más potente que el cortisol.

Es debido al uso indiscriminado de corticosteroides en el área médica y odontológica, que la iatrogenia se ha convertido en la principal causa del SC dada su administración para el tratamiento de enfermedades crónicas.^{8, 30}

CORTICOTERAPIA MÉDICA

Los corticoides son empleados masivamente para el tratamiento de diversas situaciones clínicas. Es por ello, que su manejo requiere tener en cuenta las nociones básicas sobre su fisiopatología, así como conocer bien las características del corticoide que se desee emplear (sus equivalencias, vida media plasmática, potencia, etc.); ya que los efectos secundarios son frecuentes y pueden llegar a ser graves.³¹

Para poder determinar adecuadamente cuando es necesario prescribir un fármaco esteroideo se deben tomar en cuenta los siguientes factores: ³¹

A. Objetivos del tratamiento

- I. Intención de sustituir o reemplazar la función suprarrenal

- II. Finalidad terapéutica
 - a. Suprimir la secreción de ACTH
 - b. Acción antiinflamatoria
 - c. Efecto inmunosupresor

B. Elección del corticoide

- 1) Potencia y duración de acción
- 2) Efecto glucocorticoide
- 3) Duración del tratamiento
- 4) Cadencia del tratamiento
- 5) Dosis a emplear y momento de la ingesta

C. Efectos secundarios

- 1) Supresión del Eje hipofiso- adrenal
- 2) Síndrome de Cushing exógeno
- 3) Efectos tóxicos

D. Evaluar la eficacia del tratamiento

Entre las aplicaciones terapéuticas de los corticosteroides se encuentran:

8,31

- ✍ Tratamiento de reposición en pacientes con insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison).
- ✍ En el tratamiento antiinflamatorio e inmunodepresor en el asma.
- ✍ Tópicamente en diversos trastornos antiinflamatorios de la piel (dermatitis), ojos, oídos o nariz, rinitis o conjuntivitis alérgica.
- ✍ En estados de hipersensibilidad.
- ✍ En enfermedades crónicas con un componente inflamatorio y autoinmunitario como la artritis reumatoide.
- ✍ Para prevenir el rechazo de injerto por el huésped después de un trasplante de órganos o médula ósea.
- ✍ En enfermedades neoplásicas combinados con citotóxicos, tales como: enfermedad de Hodking y leucemia linfocítica aguda.

El abuso de las diversas presentaciones de los corticosteroides independientemente de su vía de administración (oral, endovenosa, intramuscular, intraarticular, tópica, inhalada) es el factor determinante para que se presente el hipercortisolismo; aunque cabe mencionar que los esteroides tópicos son los más difundidos y utilizados.^{30, 32}

De ahí la importancia de que se lleve a cabo una supervisión médica de los pacientes bajo tratamiento con corticoides por mínima que sea la dosis prescrita o por leve que sea el padecimiento a tratar.

Si bien el SC iatrogénico es causado por la exposición a los glucocorticoides, puede verse exacerbado por la interacción con medicamentos adicionales (antirretrovirales, como el ritonavir o antifúngicos como el posaconazol) que resultan en la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.^{33, 34}

Antes de prescribir cualquier forma de corticosteroide es crucial realizar una adecuada y completa historia clínico-farmacológica para poder prevenir las interacciones medicamentosas y de ser necesario recurrir a la comunicación interdisciplinaria.³⁴

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia del SC no es del todo conocida, pero hay que tener siempre en cuenta que su principal causa es la iatrogenia dado que hoy en día los fármacos esteroideos se utilizan cada vez más para el tratamiento de diversos padecimientos.

El SC es una entidad poco frecuente (0.7 a 2.4 por millón de personas al año); sin embargo, la morbilidad asociada con ella es importante.²⁴ Su incidencia varía significativamente según el factor etiológico.

El SCEn tiene una incidencia de 2 a 4 casos por millón de habitantes al año; su causa más frecuente, la EC tiene una incidencia basada en estudios poblacionales entre 1.2 y 2.4 casos por millón de habitantes al año.²⁵

La EC se presenta principalmente en mujeres entre 25 y 45 años, quienes tienen de 3 a 10 veces mayor riesgo a desarrollar esta enfermedad y de 4 a 5 veces mayor riesgo a padecer SC asociado a tumores adrenales, respecto a los hombres.

Lahera comenta que de acuerdo a lo reportado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, la incidencia de SC por carcinoma suprarrenal es desconocida, pero su estimación es de 2 casos por millón de habitantes al año.²⁵

Otro de los factores que se encuentra determinado por la etiología es la distribución por géneros. El SC es más frecuente en mujeres que en hombres.²⁴ Hasta hace 25 años, el SC ectópico ocurría con mayor frecuencia en el varón, con una relación 3:1. Sin embargo, el aumento del cáncer de pulmón relacionado con el tabaco en la mujer en las últimas décadas ha igualado esta relación.²⁵

La mujer tiene una frecuencia 3 a 8 veces mayor que el varón para desarrollar una EC, 3 veces mayor para padecer enfermedad tumoral suprarrenal, y 3 a 5 veces mayor para padecer un síndrome de Cushing por un tumor suprarrenal.²⁵

La prevalencia relativa de las distintas causas del SCEn se muestra en la Tabla 4:

Tabla 4. PREVALENCIA RELATIVA DE LAS DISTINTAS CAUSAS DEL SC ENDÓGENO	
DIAGNÓSTICO	PACIENTES (%)
SC dependiente de corticotropina	80
Enfermedad de Cushing	68
Síndrome de secreción ectópica de corticotropina	12
Síndrome de secreción ectópica de CRH	< 1
SC independiente de corticotropina	20
Adenoma	10
Carcinoma	8
Hiperplasia bilateral micronodular	1
Hiperplasia macronodular	< 1

Fuente: Lahera M, Varela C. *Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing*. Pág.34

2.4 FISIOPATOLOGÍA

La hiperfunción de la corteza suprarrenal da origen a trastornos del metabolismo de la glucosa, de la regulación del sodio y del potasio (incrementa la retención de sodio y pérdida de potasio), también se ven afectados el metabolismo lipídico y el proteico.²⁰

El tratamiento a largo plazo con glucocorticoides genera atrofia corticosuprarrenal debido a la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), consecuentemente se suprime la liberación hipotalámica de CRH y por ende se inhibe la secreción de ACTH.

La administración exógena de CRH produce un incremento de la concentración plasmática de ACTH y por ende los niveles de cortisol se elevan, causando así hipercortisolismo sérico.²²

El exceso de cortisol genera diversas alteraciones dependiendo del sitio donde actué, del tiempo de exposición y del grado de hipercortisolismo. Entre las alteraciones más frecuentes tenemos:^{22, 31}

➤ Sistema nervioso

Los glucocorticoides actúan de forma variada y compleja sobre el SNC, pueden modular diversas funciones como; patrones de sueño, el estado de ánimo, la conducta, el conocimiento y la excitabilidad cerebral.

Se desconoce el mecanismo por el cual los glucocorticoides influyen en la actividad neuronal, sin embargo, se ha atribuido al hecho de que en varias zonas del SNC existen receptores específicos para corticosteroides.^{17, 22}

➤ Sistema músculo-esquelético

La exposición prolongada a glucocorticoides aumenta el catabolismo proteico de los músculos, ya que se ve disminuida su síntesis y se estimula su degradación. Esto provoca que disminuya

considerablemente la masa muscular, generando miopatía muscular, debilidad muscular y fatiga.^{22,31}

Los glucocorticoides actúan también sobre el metabolismo del calcio, interfiriendo en su captación en el intestino e incrementando su excreción renal, propiciando la osteoporosis. El hipercortisolismo también afecta el metabolismo óseo; se ve disminuida la formación del hueso, al inhibirse la formación y proliferación de los osteoblastos causando osteopenia.²²

- Aumento de la glucosa sérica generando un estado de hiperglucemia, así mismo, aumenta el catabolismo proteico que no solo se ve reflejado a nivel músculo esquelético sino de igual manera a nivel tegumentario y capilar. La atrofia tegumentaria facilita la aparición de hematomas ante el mínimo trauma y retarda significativamente la cicatrización.^{17,22,31}

- Obesidad.

Las personas que presentan un estado de hipercortisolismo desarrollan una obesidad peculiar, el tejido adiposo aumenta en la región abdominal (abdomen en péndulo), la cara (cara de luna llena) y en la zona interescapular (joroba de búfalo).^{22,25,31}

2.5 CUADRO CLÍNICO

No existen signos y síntomas patognomónicos del SC; muchas de sus manifestaciones tales como la obesidad, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) son comunes en la población general. En la tabla 5 se resumen las características clínicas de este síndrome.

Dado que ningún síntoma es específico del SC, en muchas ocasiones se dificulta el diagnóstico del mismo. La frecuencia e intensidad de los síntomas de ésta entidad se encuentran determinados por factores como

la duración y grado de hipercortisolismo, la asociación o no de hiperandrogenismo y la causa del hipercortisolismo.²⁵

Tabla 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SC	
SIGNO O SÍNTOMA	INCIDENCIA (%)
Obesidad central	79-97
Plétora facial	50-94
Intolerancia a la glucosa	39-90
Hipertensión arterial	74-87
Alteraciones psicológicas	31-86
Fragilidad capilar	23-84
Hirsutismo	64-81
Oligoamenorrea o amenorrea	55-80
Impotencia	55-80
Acné	26-80
Estrías abdominales	51-71
Dolor de espalda, colapso vertebral	40-50
Polidipsia. Poliuria	25-44
Cálculos renales	15-19
Hiperpigmentación	4-16
Exoftalmos	0-33

Fuente modificada de: Lahera M, Varela C. *Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing*. Pág.35

El síntoma más frecuente en este tipo de pacientes es la obesidad progresiva; su distribución es centrípeta afectando cara, cuello y tronco (obesidad faciotroncular).²⁵ El depósito de grasa en la región abdominal se ha descrito como *abdomen en péndulo* (Fig.16).²⁷

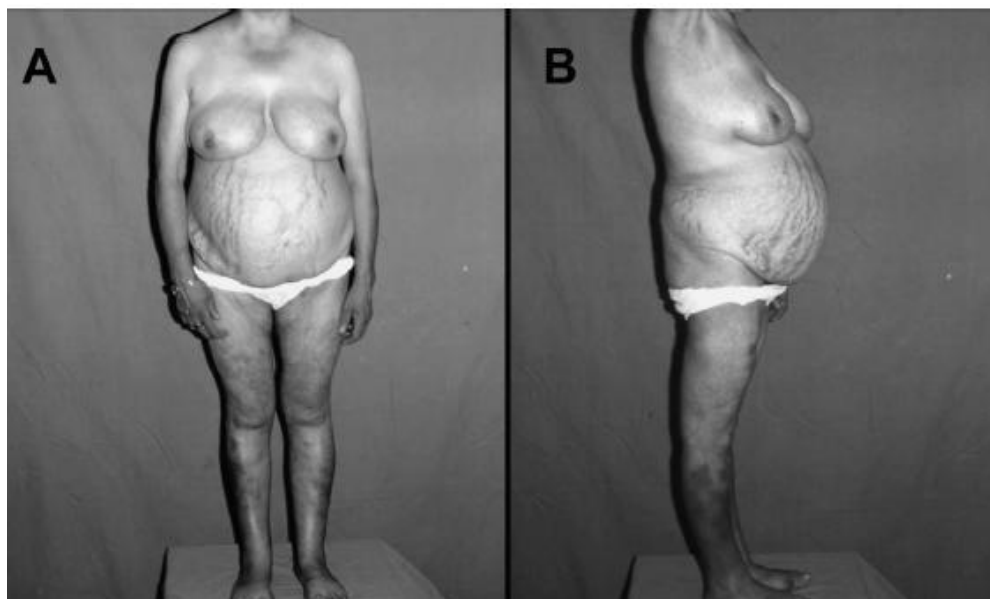


Figura 16. Paciente con SCEn. Nótese la obesidad centrípeta, abdomen en péndulo y atrofia muscular proximal.²⁵

El exceso de tejido adiposo en las mejillas y en la fosa temporal se ha denominado cara de luna llena, mientras que su presencia en la zona dorsocervical es conocida como joroba de búfalo (Fig.17). El depósito de grasa retroocular puede originar exoftalmos.²⁵ Suele ser común la presencia de plétora facial, predominante en las mejillas.



Figura 17. Depósito de tejido adiposo en la región dorsocervical, "joroba de búfalo".³⁵

Las manifestaciones cutáneas del SC se deben a la atrofia cutánea, se presenta un adelgazamiento del estrato córneo y hay una pérdida de la grasa subcutánea lo que permite ver a trasluz los vasos sanguíneos subcutáneos.^{24,31} Es debido a ello que, existe una cicatrización lenta de las heridas menores.

La fragilidad capilar se debe a la pérdida de tejido celular subcutáneo; por ello, existe una alta tendencia a la aparición de múltiples hematomas ante un mínimo traumatismo e incluso en las zonas de venopunción.

El estiramiento de la piel atrófica causa estrías vinasas, suelen ser gruesas, usualmente con un diámetro mayor a 1cm, y de un característico color púrpura que se debe a la translucidez de la sangre venosa que circula

por la dermis (Fig.18)²⁵. Pueden presentarse en el abdomen, las axilas, los muslos, glúteos y senos.



Figura 18. Manifestaciones clínicas del SC: plétora facial, estrías vinosas rojo-purpúreas e hirsutismo.³⁶

Las alteraciones gonadales se presentan en un 75% de los pacientes con SC; en las mujeres, es común la presencia de hiperandrogenismo, hirsutismo, acné faciotroncular y alteraciones menstruales como amenorrea. En los hombres, suele presentarse disminución de la libido y disfunción eréctil; la infertilidad es común en ambos sexos.^{25,31}

En un 50% de los pacientes se presenta osteoporosis, la cual es consecuente a la disminución en la absorción intestinal de calcio, al aumento de la reabsorción y disminución de la formación ósea; también hay una disminución de la reabsorción renal de calcio. A nivel muscular presentan debilidad y atrofia muscular por el efecto catabólico de los glucocorticoides en el músculo esquelético.^{25,27,31}

En los pacientes con SC también es frecuente que se desarrolle intolerancia a la glucosa, ésta se atribuye al aumento de la neoglucogénesis inducida por el cortisol y a la resistencia insulínica ocasionada por la obesidad abdominal.²⁴

Esta hiperglucemia ocurre en un 10-15% de los casos, especialmente si se tienen antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2. La presencia de diabetes mellitus mal controlada así como de una obesidad en un paciente, aumenta considerablemente la probabilidad de contraer SC.^{25,31} Se ha descrito la presencia de hipertensión arterial hasta en un 85% de los pacientes afectados, el riesgo cardiovascular puede llegar a persistir aun después de que se haya curado el SC.

El paciente con SC también puede llegar a presentar, en el 70% de los casos, alteraciones neuropsiquiátricas y cognitivas; tales como labilidad emocional, depresión, irritabilidad, ansiedad, insomnio, ataques de pánico e incluso paranoia.^{25,27,31}

2.6 DIAGNÓSTICO

No existen signos y síntomas patognomónicos del SC; por ello, es de vital importancia que para poder realizar adecuadamente un diagnóstico se tenga conocimiento del cuadro clínico que se presenta y así determinar que pacientes son propensos a la adquisición y desarrollo del SC.²⁴

Como en toda enfermedad, el primer paso y el más importante en el diagnóstico es la realización de una adecuada y completa historia clínica, que nos permita entre otras cosas, el descartar la posible administración exógena de glucocorticoides.³⁷

Durante la anamnesis, si el paciente reporta el uso de corticosteroides, es importante preguntar acerca de la condición sistémica que exige o requiere su tratamiento; además de tener por escrito la dosis y duración de su tratamiento.

Ante la sospecha clínica de que un paciente pueda presentar SC, hay que saber cómo discriminar los signos y síntomas clínicos, según su

frecuencia y especificidad. Son numerosos los signos y síntomas que expresan los pacientes con SC, de todos ellos, los que reflejan efecto catabólico de la hipercortisolemia mantenida (hematomas, miopatía, atrofia dérmica, estrías vinosas) son los que, con mayor especificidad apuntan a una sospecha clínica de SC.³⁷

Son candidatos para la evaluación de posible SC, pacientes con rasgos específicos del hipercortisolismo, así como aquellos que presentan signos o síntomas inespecíficos inapropiados para su edad (hipertensión arterial (HTA), osteoporosis, retraso en el crecimiento).³⁷

De igual manera, se debe prestar atención a situaciones causantes del Síndrome Pseudo-Cushing como lo es el estado depresivo, que puede generar un cuadro clínico similar al del SC; también hay que saber diferenciar al SC de la obesidad complicada o del síndrome de ovario poliquístico.

Dada la escasa frecuencia del SC, así como la especificidad de su tratamiento, se hace necesario el contar con un protocolo diagnóstico, que nos permita establecer el origen del SC para posteriormente determinar el plan de tratamiento adecuado para el mismo.^{24,37}

2.6.1 DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Una vez descartada la administración exógena de glucocorticoides. Las pruebas funcionales encaminadas a evaluar el SC se basan en la demostración de la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Las fases del diagnóstico bioquímico del SC se clasifican en:

1. Cribado o tamización
2. Confirmación

CRIBADO

Su principal objetivo es delimitar qué pacientes son potenciales portadores de Síndrome de Cushing, entre los cuales se encuentran los pacientes que presentan: ³⁷

- Obesidad de distribución central
- Diabetes Mellitus tipo II descontrolada
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Alteraciones menstruales o hiperandrogenismo

Son pruebas sencillas, sensibles y poco específicas que pueden llevarse a cabo ambulatoriamente dado que deben aplicarse en una proporción elevada de la población.

Cortisol libre urinario

La valoración por 24h de CLU permite una medición integrada del cortisol sérico, que no se ve afectada por las variaciones en la proteína transportadora de cortisol (CBG). Es la prueba de elección para establecer si existe una hiperproducción suprarrenal de cortisol.³⁷

Los niveles de CLU se pueden medir mediante radioinmunoanálisis o por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El promedio de secreción de cortisol normal en un adulto es de 9.9 ± 2.7 mg/24h, de los cuales 10 μ g y 50 μ g son filtrados y excretados en la orina.

Para esta prueba el paciente debe iniciar la recolección de la orina sin incluir la primera micción del día, finalizando al día siguiente con la primera orina de la mañana. Es importante que no se consuman esteroides en este periodo de recolección para evitar un resultado falso positivo.²⁴

Cuando los niveles de CLU obtenidos son mayores de 3 a 4 veces el valor superior de referencia (10 μ g y 50 μ g/día), son virtualmente diagnósticos de SC.

Prueba de supresión nocturna con 1mg de dexametasona

Consiste en la administración oral de 1mg de dexametasona entre las 11pm y 12am, seguida de la medición de cortisol sérico a la mañana siguiente entre las 8 y 9am.²⁴

En condiciones normales posterior a la administración de 1mg de dexametasona a las 11pm, el cortisol plasmático a las 8am del día siguiente debe ser inferior a 1.8µg/dl y la sensibilidad alcanza del 93 al 96%; es decir, debe verse suprimida la síntesis de ACTH y cortisol.³⁷

Para poder realizar esta prueba es necesario saber si el paciente en cuestión esta ingiriendo algún medicamento que pueda alterar los resultados de la prueba. Aunque la prueba en si es muy sencilla exige un alto compromiso por parte del paciente, en la tabla 6 se muestran algunos de los factores limitantes de esta prueba.

Tabla 6. LIMITACIONES DE LA PRUEBA 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, meprobamato, carbamazepina)
- Efecto de fármacos que ralentizan su metabolismo (itraconazol, ritonavir, diltiazem, fluoxetina)
- Aumento de transcortina por tratamiento con estrógenos
- Insuficiencia hepática o renal
- Situaciones de estrés
- Interferencia con fármacos estimuladores (antagonistas opiáceos) o frenadores (glucocorticoides, megestrol, opiáceos) del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

Fuente: Santos S, et.al. *Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing*. Pág.74

Un valor de cortisol diurno de más de 1.8µg/dl o mayor a 10µg en orina de 24h es sugestivo de SC, lo que sugiere un hipercortisolismo endógeno autónomo con una sensibilidad del 88 al 100% y una especificidad del 80%.²⁴

Cortisol nocturno salival

La determinación de cortisol nocturno es el marcador del ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que se encuentra ausente en el SC. El cortisol salival representa el 70% del cortisol libre en el plasma, con el que está estrechamente correlacionado.³⁷

Santos y colaboradores comentan que una de las grandes ventajas de esta prueba es que puede realizarse doméesticamente, sin que el paciente se vea sometido al estrés propio de la hospitalización. De esta manera el paciente puede recoger la muestra con un material sólido que queda impregnado y guardarlo en un tubo de plástico (Salivette), para enviarlo posteriormente al hospital de referencia.³⁷

Es importante instruir al paciente sobre las condiciones previas a la toma de la muestra, tales como: lavado de boca, no comer con 3h de antelación, no realizar ejercicio y no estimular la salivación con cítricos.³³

Actualmente no existe un valor certero para esta prueba al no contarse con un estándar específico para los valores normales, cada laboratorio establece sus límites; el valor para el diagnóstico de SC oscila entre 0.13 y 0.41 μ g/dl.³⁷

CONFIRMACIÓN

Son pruebas más complejas que tienen como fin “confirmar” qué pacientes presentan SC independientemente de cuál sea su origen. La repetición del CLU de 24h es una prueba de confirmación del SC.³⁷

Supresión tras 2mg/día 2 días de dexametasona

Esta prueba de supresión se lleva a cabo con una mayor dosis que la de cribado. Se inicia a las 12pm administrando 0.5mg de dexametasona cada 6h, para terminar el tercer día a las 6am y obtener 2h más tarde una muestra para cortisol plasmático. Un valor mayor a 1.8 μ g/dl es indicador de hipercortisolismo.^{24,37}

Cortisol nocturno plasmático

Valora la normalidad del ciclo circadiano del cortisol; el valor de normalidad de esta prueba varía en función de las condiciones en las que se realice la toma de la muestra. Se realiza a nivel hospitalario y es

preferible que el paciente se encuentre dormido para evitar situaciones de estrés que puedan alterar los resultados de la prueba.²⁴

Se le debe exigir al paciente ayuno mínimo desde las 9pm, así como reposo absoluto 2h antes de tomar la muestra, misma que debe realizarse a las 12am. Cualquier valor inferior a 1.8µg/dl descarta el SC.³⁷

2.6.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las características exclusivas y muy propias de este síndrome, tales como: la obesidad centrípeta, la facies de luna llena, el abdomen en péndulo y la joroba de búfalo, hacen prácticamente imposible que una vez establecido el SC, pueda confundirse con otro ente patológico.

El único cuadro clínico posible de diagnóstico diferencial, es el manifestado en el Síndrome de Pseudo-Cushing.

Síndrome de Pseudo-Cushing

El síndrome de Pseudo-Cushing es un estado de hipercortisolismo en ausencia de SC. Las causas más frecuentes de Pseudo-Cushing son depresión, alcoholismo y obesidad abdominal; aunque hoy en día, la DM tipo II de difícil control, las alteraciones del sueño y situaciones de estrés tienen cada vez más consideración para el desarrollo de éste síndrome.³⁷

A diferencia de los pacientes con SC, en los pacientes con obesidad no hay dominio centrípeta de la misma sino generalizado; en estos pacientes, las alteraciones en las pruebas de función cortico suprarrenal son moderadas, los niveles de CLU son normales o se encuentran ligeramente elevados.

Los pacientes con alcoholismo crónico y los que padecen depresión muestran alteraciones en las pruebas de CLU, presentando una elevación moderada de cortisol en la orina, así como la desaparición del ritmo circadiano del mismo. Sin embargo, a diferencia de los pacientes alcohólicos, los pacientes deprimidos no presentan signos o síntomas del SC.²³

El alcohol eleva los niveles de cortisol en plasma y orina las cuales no suprime con DST (dexametasona). El ACTH plasmático puede estar normal o aumentado, generalmente estos pacientes cursan con alguna enfermedad hepática crónica que provoca una disrupción en el metabolismo del cortisol y un incremento en la producción del mismo.³⁵

Por otro lado, la depresión causa una alteración hormonal que provoca un incremento en la producción de cortisol, que se corrige una vez se soluciona el trastorno depresivo.³⁵ Al interrumpir la ingesta de alcohol o al mejorar el estado emocional es estos pacientes, los resultados de las pruebas funcionales de cortisol se normalizan.

Para diferenciar el SC leve del síndrome de pseudo-Cushing se emplean las siguientes pruebas bioquímicas:

➤ Prueba de dexametasona-CRH³⁷

Consiste en administrar 2mg/días de dexametasona cada 6h durante 2 días por vía oral y aplicar 2h después de la última dosis de dexametasona una prueba de CRH (100µg i.v.).

Los pacientes con SC responden a los 15min de la inyección de CRH, con un valor de cortisol plasmático por encima de 1.4µg/dl, mientras que los de pseudo-Cushing muestran valores inferiores.

➤ Prueba de desmopresina

La administración i.v. de 10µg de desmopresina aumenta la producción de ACTH en pacientes con EC y en casos aislados de tumores ectópicos. Se considera respuesta positiva cuando el aumento de ACTH respecto al valor basal es >6pmol/l.^{24, 37}

No obstante, Santos señala que los resultados son variables dado que se ha observado respuestas positivas hasta en un 36% de los pacientes con depresión y en el 10% de los pacientes normales.³⁷

2.7 TRATAMIENTO

El hipercortisolismo es el factor que determina la morbilidad en los pacientes con síndrome de Cushing, es por esta razón que el objetivo principal del tratamiento es la curación y/o normalización del hipercortisolismo.³⁸ El primer paso para poder iniciar la terapéutica en un paciente con SC es identificar la causa del hipercortisolismo.

En el SCEx se debe investigar la causa de la administración exógena de glucocorticoides y si la situación lo permite suspender su administración de forma paulatina.

Para el tratamiento del SCEn, en primera instancia hay que determinar el origen del mismo. Actualmente las únicas alternativas de tratamiento definitivo son la cirugía y la radioterapia; el tratamiento farmacológico es temporal.

2.7.1 CIRUGÍA

La cirugía transesfenoidal constituye la opción terapéutica de elección para la EC, tiene una tasa de remisión del 70-90%. La vía transesfenoidal es el abordaje quirúrgico menos agresivo de la glándula hipofisaria, ya que evita lesionar las estructuras cerebrales. La cirugía permite reducir la masa tumoral, aunque no siempre consigue la normalización de las cifras de ACTH.^{39,40}

Por su parte la cirugía laparoscópica (adrenalectomía uni o bilateral) es el tratamiento de elección para el SC secundario a tumor adrenal, con una tasa de curación del 100% en el caso de adenomas unilaterales, aunque tiene menor éxito cuando se trata de carcinomas adrenales.³⁹

Cuando el SC es secundario a secreción ectópica de ACTH, el tratamiento depende de la patología de base, usualmente consiste en la excéresis quirúrgica del tumor (carcinoma bronquial, timomas, etc).³⁸

2.7.2 RADIOTERAPIA (RT)

Actualmente solo se emplea en pacientes que no responden al tratamiento quirúrgico o en pacientes con intolerancia al tratamiento médico. La RT convencional de la hipófisis es un tratamiento efectivo y bien tolerado en pacientes con EC que persiste o recidiva después de la cirugía transesfenoidal.^{39,40}

2.7.3 TRATAMIENTO MÉDICO

También denominado adrenalectomía farmacológica, es utilizado en pacientes con enfermedad de Cushing que no se curan tras la cirugía transesfenoidal (CTE) y/o se rehúsan a la cirugía o a la radioterapia, para pacientes que ya han recibido tratamiento de radioterapia, tras la excisión quirúrgica del tumor primitivo en casos de SC ectópico de ACTH/CRH, para controlar el hipercortisolismo grave antes de una cirugía, así como pacientes que no son candidatos a cirugía o radioterapia.^{38,39}

Los fármacos que se utilizan tanto en el tratamiento del síndrome de Cushing como en la enfermedad de Cushing incluyen:^{38,39}

- ❖ Inhibidores de la esteroidogénesis adrenal

Son aquellos que bloquean uno o varios pasos de la síntesis del cortisol. Los fármacos que inhiben la secreción de cortisol, se vienen utilizando desde hace 40 años y hoy en día representan la única alternativa eficaz de tratamiento médico.

Todos ellos muestran una gran efectividad en el control del hipercortisolismo y sus manifestaciones clínicas. La insuficiencia suprarrenal es un riesgo frecuente en todos los fármacos que inhiben la secreción o la acción periférica del cortisol, por lo que su uso debe ser monitoreado.

- ❖ Inhibidores de la secreción de ACTH

Son agentes de acción central que se encargan de inhibir la secreción de ACTH por tumores hipofisarios. Aunque son menos

empleados, se pueden distinguir agonistas de la dopamina y análogos de la somatostatina.

- ❖ Antagonista del receptor del glucocorticoide

La tabla 6 resume los principales fármacos utilizados para el tratamiento médico del SC.

TABLA 6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SC		
INHIBIDORES DE LA ESTEROIDOGÉNESIS		
Fármaco	Dosis	Acción
Ketoconazol	300-400mg VO BID, por un período de 5-8 meses	Se emplea para disminuir los valores del cortisol por medio de la inhibición de enzimas esteroideogénicas, como 17-hidroxi-lasa, 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxi-lasa
Metopirona	0.5-6g/24h, repartida 3 veces al día	Inhíbe selectivamente la 11 β -hidroxilasa, reduciendo entre un 75-80% la concentración sérica de cortisol. Su eficacia en el control de la enfermedad de Cushing oscila entre el 75% (valoración a corto plazo) y el 18% (valoración a largo plazo).
Mitotano		Inhíbe múltiples enzimas esteroideogénicas, a dosis altas posee acción adrenalítica y puede ocasionar atrofia y necrosis de la glándula suprarrenal.
Aminoglutetimida	0.5-1g/día	Inhíbe la conversión de colesterol a pregnenolona CYP11A1 (desmolasa). Reduce la secreción de cortisol e inhibe al mismo tiempo la síntesis de estrógenos y aldosterona.
Etomidato	0,03-0,3mg/Kg/hora IV	Suprime la esteroideogénesis a través de la inhibición de la 17-hidroxi-lasa, 11 β -hidroxilasa y la 17,20-liasa.
INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN DE ACTH		
Ciproheptadina	24mg/día fraccionados	Antihistamínico que inhibe la secreción de ACTH en el hipotálamo mediante su acción antiserotoninérgica.
Valproato sódico	600-1.200mg/día	Agonista gabaérgico que disminuye la secreción de ACTH mediante la inhibición de CRH.
Reserpina	1-2mg/día	Deplecionador de norepinefrina, actúa directamente en la hipófisis inhibiendo la liberación de ACTH.
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES		
En este grupo se encuentra el Mifepristone que es un antagonista del receptor de esteroides tipo 2 ya antagonista del receptor de progesterona, diseñado para el manejo de hipercortisolismo de diferente etiología, incluido el SC.		

Fuente modificada consultando: Leal A, et.al. *Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing* y Lima M, et.al. *Manejo de pacientes con Síndrome de Cushing*.

2.8 SEGUIMIENTO

La etapa de seguimiento tras la cirugía o la radioterapia tiene por objeto confirmar la curación del hipercortisolismo, evaluar la posibilidad de persistencia y/o la probabilidad de recidiva a largo plazo. Además, también está encaminada a evaluar y tratar las secuelas relacionadas con el SC después de su curación.³⁸

En los pacientes con SC en los que antes del tratamiento se identificaron comorbilidades como dislipidemia, diabetes, hipertensión arterial y osteoporosis podrá valorarse la suspensión del tratamiento indicado para cada una de éstas, debido a la posibilidad de mejoría o remisión después del tratamiento del SC.⁴¹

Por otro lado, algunos estudios han mostrado persistencia de la obesidad y depresión en cierto número de pacientes aun después de tratado el SC, por lo que se ha sugerido tomar las medidas necesarias para su mejoría. El riesgo cardiovascular puede persistir aun después del tratamiento del SC, en especial si el paciente tiene antecedentes familiares de cardiopatías, por lo que el tratamiento de la HTA puede durar meses e incluso años.^{38,39}

El seguimiento a largo plazo de pacientes con EC y con SC ectópico ha mostrado la posibilidad de recaída en algunos de ellos aun cuando inicialmente se consideraban curados, de ahí que se recomiende revaloración clínica y bioquímica de su estado en forma periódica, con vigilancia de por vida.⁴¹

3. DIAGNÓSTICO ODONTOLÓGICO DEL SC

A todo paciente que acude a consulta odontológica se le debe realizar una adecuada y completa historia clínica, no solo por el hecho de ser el principal documento médico-legal que nos defiende como profesionales de la salud; sino porque por medio de ella conocemos detalladamente a nuestros pacientes.

La anamnesis es la parte más importante de la historia clínica ya que nos permitirá establecer un diagnóstico de presunción. El saber si el paciente posee antecedentes familiares que predispongan la adquisición del SC tales como: diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, cardiopatías, depresión, síndrome metabólico, etc., nos alertarán en el sentido de indagar más sobre los antecedentes patológicos personales de nuestro paciente.

Es imprescindible tener el conocimiento de si el paciente a tratar padece, o ha padecido alguna enfermedad sistémica que pueda comprometer su vida en el momento de la atención odontológica, así como el estado de la misma, es decir; si está bajo tratamiento médico o si nunca ha sido atendido.

Muchos de los fármacos utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades pueden ocasionar interacciones farmacológicas indeseables, no sólo con los anestésicos locales que utilizamos sino con la farmacoterapia que solemos utilizar a nivel pre, trans o postoperatorio durante nuestra práctica clínica.

Durante la anamnesis también obtenemos información sobre los hábitos nocivos de nuestro paciente, cabe recordar que el alcoholismo y el tabaco son predisponentes para la obtención de SC o bien del síndrome de Pseudo-Cushing.

Otro de los factores importantes es la exploración física general del paciente, la cual se inicia desde el momento en el que paciente ingresa al consultorio. El odontólogo debe ser capaz de observar y analizar

detenidamente al paciente al mismo tiempo que entabla la conversación con él; la complexión, conformación, actitud, facies, marcha, edad aparente y la presencia o ausencia de movimientos anormales, son factores de gran importancia que al observarse alterados en un paciente pueden ser indicativos de enfermedad.

En el SC, es común que el paciente presente obesidad central acompañada de extremidades delgadas y débiles, estas últimas debidas a la miopatía céntrica y a la debilidad muscular, lo que a su vez se ve reflejado en una marcha miopática bilateral.

La facies característica de cara redonda o de “luna llena”, así como las mejillas intensamente rojas en forma de parche se observan en el SC (Fig. 19) y en el Pseudo-Cushing.⁴² Es común que en estos pacientes se observe crecimiento excesivo de vello en el labio superior, en el área de las patillas y en el mentón.



Figura 19. Facies de luna llena y plétora facial, características en el SC.⁴³

A nivel tegumentario el signo más característico son las estrías rojo-purpúreas, así como acné e hirsutismo, son frecuentes los hematomas y las heridas de cicatrización retardada.

Dentro de la valoración de los signos vitales; la medición del pulso y la presión arterial, nos ayuda a determinar las posibilidades de que el paciente presente hipertensión arterial, signo que se presenta hasta en un 70% de los pacientes con SC.

La obtención de talla, peso e índice de masa corporal (IMC), nos darán la pauta para saber si un paciente tiene sobrepeso u obesidad. Recordemos que si bien en el SC la obesidad es de predilección centrípeta, también debemos tener consideraciones con pacientes cuya obesidad es generalizada, más si está aunada a un cuadro hipertenso e hiperglucémico.

El odontólogo, basado en la anamnesis y en los signos y síntomas que pueda presentar el paciente, debe tener los suficientes conocimientos para saber si el paciente en cuestión está en condiciones de ser sometido a las medidas terapéuticas necesarias para su tratamiento y al mismo tiempo detectar alguna duda que requiera una interconsulta médica.⁴²

3.1 MANIFESTACIONES ORALES DEL SC

Las manifestaciones bucodentales del SC son comunes en padecimientos como la hipertensión, diabetes y la osteoporosis, por mencionar algunos. Entre ellas podemos encontrar: periodontitis, candidiasis, retraso en el crecimiento óseo y dental, úlceras, disgeusia y paladar hendido.

Cabe mencionar, que las alteraciones bucodentales si bien deben su origen al estado inmunodeprimido del paciente, también se deben a los fármacos utilizados para el tratamiento de las diversas manifestaciones clínicas que caracterizan al SC.

El estado hiperglucémico así como la hipertensión arterial en los pacientes con SC, los predispone a la adquisición de enfermedad periodontal y caries radicular por la xerostomía (Fig.20), producto del uso de antihipertensivos, es común que con el tiempo desarrollen disgeusia, aunque ésta última se atribuye principalmente a las alteraciones psiquiátricas en estos pacientes.^{44,45}



Figura 20. Enfermedad periodontal y caries radicular, favorecida por la xerostomía debida al uso de antihipertensivos.⁴⁴

La presencia de úlceras aftosas, puede deberse a diversos mecanismos; siendo el principal factor la depresión del sistema inmune. Los pacientes con compromiso inmunológico, en este caso debido al hipercortisolismo ya sea endógeno o exógeno, tienden a desarrollar infecciones mucosas y periodontales muy graves por *Candida* (Fig.21), el virus del herpes o por determinadas bacterias.^{44,45}



Figura 21. Candidiasis oral por inmunosupresión en el paciente con SC.⁴⁴

Al verse alterado el metabolismo del calcio por el estado de hipercortisolismo, es frecuente que en niños con SC se presente retraso en la erupción dental y en el desarrollo óseo en general. La osteoporosis inducida por el tratamiento con corticosteroides disminuye la formación de hueso y aumenta la probabilidad de resorción ósea, en procedimientos de extracción o cirugía bucal.⁴¹

En el embarazo es normal un estado relativo de hipercortisolismo. Se produce un incremento progresivo del cortisol plasmático a partir de la semana 11 de gestación y hasta el parto. Aún cuando la placenta degrada al cortisol, el uso de corticosteroides durante la gestación puede generar paladar hendido en el recién nacido.²⁸

4. PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

4.1 PRONÓSTICO ODONTOLÓGICO

El SC no tratado cursa con un estado de complicación gradual de todas las manifestaciones clínicas del cuadro que pueden conducir a la muerte, en general por enfermedad cardiovascular o por infecciones bacterianas o micóticas.

Los pacientes presentan una morbilidad elevada por diabetes mellitus de difícil control con resistencia a la insulina, hipertensión arterial, trastornos electrolíticos graves, procesos infecciosos, osteoporosis y afección psiquiátrica. Todas estas manifestaciones pueden controlarse, o al menos mejoran, con la normalización del hipercortisolismo.²⁷

El pronóstico odontológico se dará en función del pronóstico médico, cualquier padecimiento sistémico no controlado, puede generar durante la consulta odontológica diversas situaciones esperadas e inesperadas, que pueden imposibilitar el debido tratamiento.

4.2 TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

El odontólogo debe consultar al médico siempre que sospeche de la existencia de una enfermedad sistémica, cuando necesite valorar la capacidad de un paciente para soportar la anestesia general o una intervención importante de cirugía oral, o bien cuando se presente una urgencia en la consulta odontológica. Ante un padecimiento sistémico, el tratamiento odontológico debe posponerse hasta que la enfermedad sea adecuadamente controlada.⁴⁵

Es importante conocer la respuesta normal de la corteza suprarrenal ante las maniobras quirúrgicas y odontológicas. La respuesta al estrés por una cirugía general menor y odontológica no genera aumento significativo en los niveles de cortisol, ni antes ni durante la cirugía, pero sí aumenta en el postoperatorio.⁴⁷

Sin embargo, estos incrementos postoperatorios de cortisol, se evitan con la administración de analgésicos, lo que indica que se trata de una respuesta al dolor.

Para el tratamiento quirúrgico y dental es extremadamente importante preparar al paciente en los aspectos físicos y psicológicos. Una historia detallada y cuidadosa de las condiciones físicas y clínicas del paciente, proporciona un diagnóstico preciso, lo que permite generar uno o más planes de tratamiento individualizados y además favorece el establecer una adecuada relación médico-paciente.⁴⁸

Los pacientes que utilizan corticosteroides diariamente o cada 2 días, cursan un grado de supresión adrenal, hay que tener en cuenta que cuando se interrumpe el uso de corticosteroides, la estabilización de la función suprarrenal puede tardar semanas o meses por lo que estos pacientes son susceptibles a padecer una crisis adrenal durante la consulta odontológica ante situaciones de estrés o ansiedad.^{47,48,49}

Los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal pueden necesitar corticosteroides adicionales durante las intervenciones dentales importantes y las personas que siguen algún tratamiento a base de dosis reducidas de corticosteroides pueden requerir el doble de la dosis habitual el día de su tratamiento odontológico. La complementación esteroidea se requiere en procesos que generen una sobredemanda física, emocional o ambas, en la tabla 7 se resumen las pautas a considerar en estos pacientes durante su consulta odontológica.^{45,47,49}

En el paciente con necesidad de complementación esteroidea, se debe establecer con anticipación, el esquema pre, trans y postoperatorio a manejar. Sin embargo, a pesar de los cuidados puede presentarse una descompensación, por lo que se debe tener a la mano los elementos necesarios para el manejo de una crisis adrenal (Tabla 8).⁴⁹

Los cuadros de urgencia deben ser manejados siempre bajo suplementación esteroidea a base de hidrocortisona que es un corticosteroide de acción intermedia.^{48,49}

**TABLA 7. PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO DENTAL DEL
PACIENTE QUE RECIBE CORTICOSTEROIDES**

1. PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS RUTINARIOS

- Pacientes que toman corticosteroides actualmente: no precisan suplemento adicional; asegurarse de obtener una buena anestesia local y un buen control del dolor postoperatorio, y controlar la tensión arterial durante el procedimiento.
- Pacientes con antecedentes de uso regular de corticosteroides: si hace menos de 2 semanas, administrar una dosis diaria de mantenimiento normal el día del tratamiento; si hace más de 2 semanas, no es preciso administrar corticosteroides; controlar la tensión arterial durante el procedimiento.
- Pacientes que reciben esteroides tópicos o inhalados: no se necesita suplemento.

2. EN EXTRACCIONES DENTARIAS O CIRUGÍA O TRATAMIENTOS MUY EXTENSOS

- Pacientes que toman corticosteroides en el momento actual: doblar la dosis diaria normal el día del tratamiento; si es de esperar dolor postoperatorio, doblar la dosis diaria el primer día postoperatorio; asegurarse de obtener una buena anestesia local y un buen control del dolor postoperatorio y controlar la tensión arterial durante el procedimiento.
- Pacientes con antecedentes de uso regular de corticosteroides: si hace menos de 2 semanas, administrar una dosis doble que la diaria de mantenimiento el día del tratamiento; si hace más de 2 semanas, no suele ser preciso administrar corticosteroides.

3. ANESTESIA GENERAL

- No debe realizarse de modo ambulatorio
- Suplementos recomendados: 100mg de hidrocortisona en la mañana del procedimiento, después 100mg de hidrocortisona 1h antes del mismo; si cabe esperar dolor postoperatorio, doblar la dosis de mantenimiento normal al día siguiente.

4. TRATAMIENTO DE URGENCIAS DENTALES

- Pacientes que tomaron esteroides en dosis mayores a 30mg de hidrocortisona, dentro de los primeros 30 días de suspender la ingestión, pacientes que tomen dosis diarias mayores a 30mg de hidrocortisona o su equivalente o pacientes que toman esteroides en días alternos: el día libre; 100 a 200mg de hidrocortisona intramuscular, una hora antes del procedimiento. Duplicar dosis habitual el día posterior al procedimiento.

Fuente: Little J, et.al. *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico*. Pág. 417 y Castellanos JL, et.al. *Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas*. Pág.128

TABLA 8. MANEJO DE LA CRISIS ADRENAL

- Aplicación i.v. de 100mg de hidrocortisona en 30 segundos.
- Continuar con aplicación i.v. de 100mg en un período de 6 a 8h. se puede utilizar otras vías dependiendo de la condición del paciente.
- Se debe administrar glucosa al 5%. Un litro en un lapso de 2h. ajustar dosis insulínicas en diabéticos.
- Se pueden indicar vasopresores, antipiréticos, analgésicos y tranquilizantes, en caso necesario.
- Apoyo y monitoreo continuo de la tensión arterial y la ventilación.

Castellanos JL, et.al. *Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas*. Pág.128

Las personas con SC o que están bajo tratamiento con corticosteroides pueden experimentar una pérdida de hueso alveolar. Los corticosteroides inhiben el proceso inflamatorio normal, necesario para la cicatrización tisular, es debido a ello, que tras las intervenciones dentales se pueden

producir hemorragias, retrasos en la cicatrización, infecciones locales e incluso septicemia.

La profilaxis antibiótica no está indicada para la mayoría de los procedimientos dentales como: endodoncia, prótesis o tratamiento de ortodoncia. Sin embargo, en los procedimientos invasivos, el riesgo a desarrollar o adquirir una infección es alta dada la inmunosupresión en los pacientes con SC.⁴⁸

Es por ello, que el uso de profilaxis antibiótica es racional para todo tipo de pacientes inmunodeprimidos. Según lo establecido por la American Heart Association (AHA), dicha profilaxis consta de una sola dosis de 2g de amoxicilina v.o., 1h antes del procedimiento quirúrgico dental. Como segunda opción para los pacientes alérgicos a la penicilina; 600mg de clindamicina ó 500g se azitromicina ó 2g de cefalexina o bien 500mg de eritromicina v.o., 1h antes del procedimiento.^{48,49}

Además de tener estos cuidados con este tipo de pacientes, es de vital importancia realizar un adecuado protocolo para la reducción de la ansiedad, a través del control verbal o bien mediante fármacos. Los más comúnmente prescritos son las benzodiacepinas, tales como el diazepam, con una concentración de 5 a 10mg, o el lorazepam de 1 a 2mg. Ambos pueden usarse por vía oral una noche antes de la cirugía o bien 1h antes del procedimiento.⁴⁸

Durante un tratamiento quirúrgico dental, es importante advertir el uso de anestésicos con vasoconstrictor en procedimientos largos o de sangrado continuo.

Es importante que el cirujano dentista esté informado sobre los efectos adversos de los corticosteroides para planificar los cuidados necesarios para la atención quirúrgica y dental en estos pacientes y recurrir a la interconsulta de ser necesario.

4.3 CORTICOTERAPIA EN ODONTOLOGÍA

En odontología, los corticosteroides se indican generalmente en el control de los procesos inflamatorios agudos, como el trauma post-quirúrgico, úlceras bucales autoinmunes, patologías de la mucosa oral, manifestaciones alérgicas graves (shock anafiláctico), procedimientos de endodoncia, artritis de la articulación temporomandibular (ATM), entre otros.^{46, 48}

PATOLOGÍA DE LA MUCOSA ORAL

Aún cuando existen diferentes alternativas en el tratamiento de enfermedades vesículo-ampollosas de curso crónico e inflamatorio que se desarrollan a nivel oral, el uso de corticosteroides continúa siendo el tratamiento sintomático de elección.⁵⁰

Los corticoides se pueden emplear de forma local o sistémica, dependiendo del sujeto, la entidad que se trate y de la agresión de la misma. El objetivo del tratamiento es evitar brotes y recurrencias, de no ser posible, se intenta reducir la sintomatología, disminuir el tamaño de las lesiones y su duración.

Vía tópica

En las lesiones localizadas a nivel oral la aplicación tópica es la de elección porque, se busca una acción local y se intenta evitar al máximo un efecto sistémico.

La absorción de corticoides en la mucosa oral es mayor a través de áreas de inflamación, interrumpidas o atróficas que en mucosa sana, el grado de penetración dependerá de la potencia del corticosteroide, de su concentración, del vehículo empleado y del tiempo de contacto.

La vía tópica se indica cuando existen lesiones localizadas a nivel oral y menos severas para controlar los brotes:⁵⁰

- ✍ Como tratamiento tópico exclusivo.
- ✍ En combinación con terapia sistémica.

- ✍ Como control previo a tratamiento sistémico en lesiones severas.
- ✍ Como terapia de mantenimiento.

La presentación de los corticosteroides utilizados tópicamente puede ser: colutorios, aerosoles, pomadas o geles, la elección de su uso se encuentra determinada por la localización de las lesiones, el número y la severidad de las mismas. Generalmente se emplean:

- ✚ Colutorios: En lesiones múltiples.
- ✚ Geles y pomadas: Lesiones localizadas.
- ✚ Aerosoles: Lesiones de difícil acceso.
- ✚ Infiltraciones perilesionales: Lesiones únicas y resistentes al tratamiento.

En la tabla 9 se muestran los corticosteroides utilizados frecuentemente en esta vía:

TABLA 9. CORTICOSTEROIDES TÓPICOS MÁS UTILIZADOS	
CORTICOSTEROIDE	CONCENTRACIÓN (%)
Acetónido de triamcinolona	0.1 al 0.3
Fluocinonida	0.05
Acetónido de fluocinonida	0.025 al 0.1
Propionato de clobetasol	0.025 al 0.05

Fuente: Llamas S, et.al. *Corticoides: Su uso en patología de la mucosa oral*. Pág.251

En general, se recomienda aplicar el corticoide de 3 a 5 veces al día después de las comidas (durante la hora siguiente evitar cualquier ingesta) durante 4-6 semanas según la evolución de las lesiones.⁵⁰

Vía sistémica

Esta vía de administración queda reservada a aquellas situaciones en las que:

- Existan lesiones extensas y con importante sintomatología.
- En aquellos casos con afección extensa a otras áreas del organismo.
- En casos en los que con el tratamiento local no se consiga un resultado satisfactorio.

En entidades como liquen plano oral, estomatitis aftosa recidivante o en penfigoide cicatricial, cuando se cumplen algunas de estas situaciones, se suele emplear prednisona en dosis de 10-100mg diarios (en relación con la patología y la severidad de la enfermedad). La duración del tratamiento varía individualmente, la dosis comienza a reducirse de forma paulatina una vez que se haya logrado una mejoría de entre el 50 y el 75%.⁵⁰

PROFILAXIS ANTIINFLAMATORIA EN CIRUGÍA DE TERCEROS MOLARES

La reacción postoperatoria a una extracción quirúrgica de un tercer molar es variable, presentándose dolor, inflamación de los tejidos que rodean al área quirúrgica e incluso un ligero aumento en la temperatura durante algunos días.⁵¹

Las molestias postquirúrgicas se pueden deber a diversos factores, entre ellos: una osteotomía muy amplia, una inadecuada técnica quirúrgica aplicada con posible traumatismo, predisposición del paciente o no seguir las indicaciones y cuidados dados por el cirujano dentista.

Los esteroides se han utilizado eficazmente para reducir las complicaciones postquirúrgicas, con la finalidad de mejorar la recuperación del paciente siendo los de uso más común en odontología la metilprednisolona y la dexametasona.^{52,53}

El uso preoperatorio de corticosteroides reduce significativamente el edema, el dolor y el trismo postoperatorio, en comparación a cuando es administrado de manera postoperatoria.⁵²

Manrique y colaboradores;⁵¹ mencionan que la aplicación de corticoides inyectada en la zona donde se realizó la extracción, inmediatamente después, ayuda significativamente a controlar el dolor y el edema postquirúrgico. Sin embargo, Olmedo de la Cruz y Asmat⁵³ comentan que infiltrar anestésico directamente en el músculo masetero para evitar el trismo postoperatorio, puede aumentar la lesión y en consecuencia, el edema de la zona.

El fármaco que es empleado más frecuentemente es la dexametasona (4 u 8mg); la duración y el tipo de tratamiento, la dosis administrada, la edad y el estado general del paciente, son factores que determinan en gran medida la manifestación de algún efecto secundario.

Los efectos secundarios de los corticosteroides se presentan principalmente ante dosis amplias, administradas de manera crónica; su uso inadecuado así como la falta de conocimiento, conllevan muchas veces a un estado de toxicidad, motivo por el cual muchos odontólogos evitan su uso.^{46,48}

En la práctica odontológica, los corticosteroides pueden utilizarse con seguridad cuando son empleados en tratamientos de corto plazo y en dosis adecuadas, sin que se presenten efectos secundarios. Vicente y Back⁵¹ señalan que una sola dosis de dexametasona (8mg) antes de la cirugía no es suficiente para causar efectos adversos graves.

TRATAMIENTO DE PARÁLISIS FACIAL PERIFÉRICA

La parálisis facial periférica se produce por una lesión directa sobre el tronco nervioso o sobre sus ramas terminales. Su etiología es multifactorial; su origen como una complicación durante el tratamiento dental o de cirugía oral es poco usual. En la práctica odontológica, la probabilidad de que se produzca una parálisis facial periférica puede deberse a la infiltración del anestésico en el tejido parotídeo al efectuar una inadecuada técnica anestésica.⁵⁴

Puede presentarse de forma inmediata o tardía. En el tipo inmediato, la parálisis ocurre dentro de los primeros minutos de la infiltración y desaparece una vez terminado el efecto anestésico y en el tardío, la parálisis se puede presentar varias horas o días después de la infiltración, la recuperación dependerá del grado de afectación del nervio.⁵⁴

Para el tratamiento de esta alteración se hace necesario el uso de prednisona (1mg/kg de peso) cada 8h los primeros 7 días y cada 12h 7 días más aunados a la administración de Vitamina B₁₂.

5. COMPLICACIONES

El uso de corticosteroides puede enmascarar enfermedades graves y potenciar cuadros clínicos de enfermedades como:

1. Úlcera péptica
2. Diabetes mellitus
3. Hipertensión
4. Infecciones virales y micóticas
5. Tuberculosis
6. Osteoporosis
7. Queratitis por herpes simple
8. Psicosis
9. Epilepsia
10. Insuficiencia cardiaca congestiva
11. Insuficiencia renal

Sin embargo, es más importante el riesgo de colapso circulatorio secundario a la cirugía dental o a la anestesia general. Debido a su inespecificidad, ya que son sustancias con un gran potencial tóxico, antes de indicarlos hay que considerar otras alternativas terapéuticas.

5.1 SHOCK O COLAPSO CIRCULATORIO

La respuesta a la cirugía de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con corticosteroides es impredecible, pero se puede producir un shock circulatorio casi mortal después de extracciones dentales menores bajo anestesia, en pacientes que toman tan sólo 5mg de prednisona al día.⁵⁵

Todos los pacientes que toman o que han tomado corticosteroides sistémicos se encuentran en situación de riesgo; aún después del tratamiento del SC, es posible que la función corticosuprarrenal tarde hasta 2 años o más en recuperarse.^{48,55}



Los preparados cutáneos de corticosteroides utilizados a demanda, en especial para el eccema generalizado, también pueden provocar un shock relacionado al estrés. Puesto que las dosis altas de corticosteroides administradas durante un periodo de tiempo corto, son seguras y pueden salvar la vida del paciente, el tratamiento debe inclinarse hacia la prevención.⁵⁵

La supresión brusca de un tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides puede desencadenar insuficiencia suprarrenal, en estos pacientes puede llegar a presentarse una crisis addisoniana que se caracteriza por la caída rápida de la presión, colapso circulatorio y vómitos.^{49,55}

Estas crisis que pueden ser mortales, suelen precipitarse por causas como infecciones, heridas, cirugías o anestesia. El tratamiento inmediato con hidrocortisona intravenosa (varias dosis de 100mg) y la administración de líquido puede salvar la vida del paciente.⁵³

ETIOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO

La anestesia general quirúrgica, otro traumatismo o bien las infecciones y otros tipos de estrés, son las principales causas del shock esteroideo. En el tabla 9 se resumen los signos y el tratamiento del colapso esteroideo.

TABLA 9. SHOCK ESTEROIDEO	
	SIGNOS
	<ul style="list-style-type: none">• Palidez• Pulso rápido, débil o impalpable• Pérdida de conocimiento• Descenso rápido de la presión arterial
	TRATAMIENTO
	<ul style="list-style-type: none">• Poner al paciente en posición decúbito y elevar las piernas• Administrar al menos 200mg de succinato sódico de hidrocortisona v.i.• Considerar otras razones posibles para la pérdida de conocimiento

Fuente. Cawson RA y Odell EW. *Fundamentos de Medicina y Patología Oral*. Pág.449

5.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Existen fármacos que interactúan con la farmacocinética y la farmacodinamia de los glucocorticoides, es por ello, que tanto el médico como el cirujano dentista deben ser cuidadosos al momento de prescribir alguno de ellos conjuntamente a la corticoterapia. Entre dichas interacciones podemos encontrar: ⁵⁶

Farmacocinéticas

- **Albendazol**, los corticoides reducen el metabolismo del antiparasitario favoreciendo su toxicidad gastrointestinal y hepática
- **Andrógenos**, disminuyen la síntesis hepática de proteína transportadora de cortisol (CBG), lo que conduce a un aumento de la fracción libre y posibilidad de mayores efectos adversos
- **Antiácidos que contienen aluminio**, colestiramina, fibras laxantes, salvado, reducen la absorción de corticoides. Para evitar este efecto, separar la ingesta de estas sustancias por 2 h.
- **Azoles antifúngicos** (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), macrólidos (eritromicina, claritromicina) e inhibidores de la proteasa (ritonavir), son potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), aumentan los niveles plasmáticos de glucocorticoides propiciando efectos adversos.
- **Barbitúricos**, carbamazepina, difenilhidantoína, hipérico (hierba de San Juan) y rifampicina, son fuertes inductores CYP3A4; al aumentar el catabolismo, reducen los efectos de los glucocorticoides.
- **Estrógenos**, aumentan la síntesis hepática de CBG lo que produce una disminución de la fracción libre. Hecho sin importancia clínica.
- **Extractos de regaliz y derivados (carbenoxolona)**: reducen el catabolismo de los glucocorticoides propiciando efectos adversos.

Farmacodinámicas

- **Agonistas b2 adrenérgicos:** los glucocorticoides inducen la expresión de receptores b2 en el músculo liso bronquial. Esto justifica la asociación corticoide-agonista b2 para el tratamiento del asma.
- **AINE:** los glucocorticoides aumentan sus efectos antiinflamatorios por acción aditiva, pero también aumentan el riesgo de enfermedad úlcero-péptica.
- **Antihistamínicos H1:** los glucocorticoides potencian el efecto antialérgico de éstos al reducir la activación mastocitaria.
- **Antileucotrienos:** los glucocorticoides potencian el efecto de los antileucotrienos y viceversa. Ello permite reducir la dosis de esteroides empleados en el asma y eventualmente suplirlos cuando están contraindicados.
- **Ciclosporina y otros inmunosupresores:** los efectos inmunosupresores se potencian permitiendo el uso de menores dosis. Sin embargo, se favorece la aparición de infecciones oportunistas.
- **Curares:** los corticoides pueden reducir los efectos de los relajantes no despolarizantes por un mecanismo desconocido, o por el contrario, tras el uso prolongado; prolongar el tiempo de recuperación de parálisis post-cirugía.
- **Diuréticos de asa y tiazidas,** aumentan la excreción de K⁺ potenciando la hipokalemia.
- **Insulina y antidiabéticos orales:** los glucocorticoides incrementan el requerimiento diario de estas drogas
- **Vacunas a virus vivos atenuados:** no resulta conveniente vacunar a los pacientes bajo tratamiento glucocorticoide pues la respuesta obtenida es menor y existe riesgo de favorecer la infección por la misma.

CONCLUSIONES

Debido a la frecuencia con que son empleados los corticosteroides como agentes terapéuticos, la iatrogenia es la principal causa del Síndrome de Cushing (SC). Si bien es complicado el establecer el correcto diagnóstico etiológico cuando la causa del SC es endógena, no por ello deja de ser importante el realizar todas las pruebas pertinentes y necesarias para poder establecer un adecuado tratamiento.

Es necesario precisar que al no poseer signos y síntomas patognomónicos, el tratamiento del SC debe ir encaminado no solo a disminuir el estado de hipercortisolismo sino también a controlar y normalizar todas las manifestaciones clínicas del mismo.

Es debido a esto que aún normalizados los niveles de cortisol sérico, frecuentemente estos pacientes requieren ser tratados posteriormente con antihipertensivos, hipoglucemiantes, antidepresivos y antipsicóticos, antifúngicos y antivirales, por mencionar algunos.

Hoy en día los corticosteroides son más empleados en el área médico-odontológica, la falta de conocimiento y el temor a generar efectos secundarios limita su uso en odontología.

No existen datos que informen que el Cirujano Dentista sea capaz de inducir el SC exógeno por la prescripción de corticosteroides, sin embargo, aún cuando el odontólogo prescriba la dosis correcta en tiempos adecuados, la responsabilidad de seguir la terapéutica señalada recae en el paciente.

Es responsabilidad del cirujano dentista conocer las manifestaciones clínicas y odontológicas de un paciente con SC; así como indagar el

SÍNDROME DE CUSHING: DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO EN ODONTOLOGÍA



motivo y la terapéutica que manejan aquellos pacientes que reportan estar bajo tratamiento con corticosteroides. Esto con la finalidad de prevenir complicaciones durante la consulta odontológica, mediante el seguimiento del protocolo establecido para estos pacientes.

El cirujano dentista está obligado a conocer y tratar las complicaciones que puedan suscitarse durante la atención odontológica, con pacientes sistémicamente comprometidos. Se debe prestar atención al hecho de si el paciente en cuestión está o no controlado o si se encuentra bajo tratamiento farmacológico que pueda interactuar con los fármacos administrados y prescritos durante el tratamiento odontológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez R. ***De la magia primitiva a la medicina moderna***. 2da. ed. México: Ed. Fondo de cultura económica, 2003. [Consultado: 17/Enero/2015] Disponible en:
http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/154/html/sec_16.html.
2. Guerrero A. ***Tesina: Efectos adversos en el tratamiento con corticosteroides***. 2009. Pp.5.
3. Pizarro F. ***Historia de los corticoides***. Rev. Med. Clin. CONDES-2014: 25(4) 858-860.
4. Carmichael S y Winkler H. ***A Primer on Chromaffin Cells***. [Sitio en internet] [Consultado: 30/Enero/2015] Disponible en:
<http://iscb12.webs.ull.es/ChromaffinCell/Primer.html>
5. Martínez H, Montenegro P, Rondón F, Quintana G, Iglesias A. ***History of glucocorticoids***. Rev. Colomb. Reumatol. 2010: 17(3) 147-171.
6. Gómez S, Gutiérrez M.A y Valenzuela E. ***Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente***. Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia). 2007: 5(3) 58-69
7. Mendoza N. ***Farmacología Médica***. México: Editorial Médica Panamericana, 2008. Pp. 444-448.
8. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, et.al. ***Velázquez. Farmacología Básica y Clínica***. 18ª ed. China: Ed. Médica Panamericana, 2009. Pp. 675-691
9. Tortora G y Derrickson B. ***Principios de Anatomía y Fisiología***. 13ª ed. México: Ed. Médica Panamericana, 2013. Pp. 700-707
10. Moore K y Dalley A. ***Anatomía con Orientación Clínica***. 5ª ed. México: Ed. Médica Panamericana, 2007. Pp. 317-319
11. Sadler T.W. ***Langman. Embriología Médica con Orientación Clínica***. 10ª ed. Chile: Ed. Médica Panamericana, 2007. Pp. 324-326.
12. Moore K y Persaud T. ***Embriología clínica***. 8ª ed. España: Editorial Elsevier, 2008. Pp. 260-262.

13. Figura 8. [Sitio en internet] [Consultado: 6/Febrero/2015] Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/fisio/cap18/images/capsula.jpg>
14. McConnel T, Hull K. **El cuerpo humano, forma y función. Fundamentos de anatomía y fisiología.** China: Ed. Wolters Kluwer, 2012. Pp. 616-620.
15. Beltrán GE. **Neuroinmunoendocrinología del estrés, Citoquinas y sistema endocrino (Parte III y IV).** [Sitio en internet; publicado el:28/03/2011] [Consultado: 06/Febrero/2015]. Disponible en: <http://www.engormix.com/MA-porcicultura/sanidad/articulos/estres-en-cerdos-t3216/165-p0.htm>
16. Levy M, Stanton B, Koepfen B. **Berne y Levy. Fisiología.** 4ª ed. España: Ed. Elsevier, 2006. Pp. 589.
17. Guyton A, Hall J. **Tratado de fisiología médica.** 12ª ed., España, Ed: Elsevier, 2011. Pp.921-936.
18. Nelson D, Cox M. **Lehninger. Principios de Bioquímica.** 5ª ed., España: Ed. Omega, 2009. Pp.840
19. González O, Fraile J, García R. **Fisiología de las glándulas suprarrenales.** *Medicine* 2000; 8(21): 1097-1101.
20. Grossman S, Mattson C. **Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos.** 9ª ed. China: Ed. Wolters Kluwer, 2014. Pp.1293-1300.
21. Baynes J, Dominiczak M. **Bioquímica Médica,** 2ª ed., España: Ed. Elsevier Mosby, 2006. Pp.539-542
22. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. **Harrison. Principios de Medicina interna,** Vol. II, 17ª ed., China: Ed. McGraw-Hill, 2008. Pp. 2247-2258.
23. Raffa R, Rawls S y Portyansky E. **Netter. Farmacología ilustrada.** España: Ed. Elsevier, 2008. Pp. 148
24. Gutiérrez J, Latorre G, Campuzano G. **Síndrome de Cushing.** *Medicina & Laboratorio.* 2009; 15 (9-10): 411-30.

25. Lahera M, Varela C. **Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing.** Endocrinol Nutr. 2009; 56(1): 32-9.
26. Fuentes S, Martínez P, Muñoz L, Gallego S, et.al. **Síndrome de Cushing dependiente de ACTH, un problema diagnóstico.** Endocrinol Nutr. 2009; 56(4): 205-8.
27. Farreras P, Rozman C. **Medicina Interna**, Vol. II, 17ª ed., España: Ed. Elsevier, 2012. Pp.1916-1921.
28. Goñi MJ. **Síndrome de Cushing: situaciones especiales.** Endocrinol Nutr. 2009; 56(5): 251-61.
29. Información para el paciente. **Síndrome de Cushing y Enfermedad de Cushing. La respuesta a tus preguntas.** [Consultado 26/02/15, 9:34pm] Disponible en:
<http://www.pituitarysociety.org/public/specific/cushing/cushingsES.pdf>
30. Periu LS, Gutiérrez M. **Síndrome de Cushing secundario al uso de esteroides,** Panorama Cuba y Salud 2011; 6(2-3): 35-37.
31. Galofré JC. **Manejo de los corticoides en la práctica clínica,** Rev. Med. UNIV NAVARRA, 2009; 53(1): 9-18.
32. Casado B, Sanz L, Fernández C, et.al. **Iatrogenic Cushing's syndrome caused by topical steroid therapy in two adults.** Med. Cutan Iber Lat Am 2012; 40(2):58-61.
33. Pilms B, Coignard-Biehler H, Jullien V, Hermine O, Touraine P, Lecuit M, Lortholary O. **Iatrogenic Cushing's Syndrome Induced by Posaconazole,** AAC, 2013; 57(11): 5727-28.
34. Sadarangani S, Berg M, Mauck W y Rizza S. **Iatrogenic Cushing Syndrome Secondary to Ritonavir-Epidural Triamcinolone Interaction: An Illustrative Case and Review,** Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases, vol. 2014, Article ID 849432, 7 pages, 2014. doi:10.1155/2014/849432
35. Bustamante NE, Pinto J. **Cushing's disease in a 25 year-old male.** Rev Méd Cient ISSN 1608-3849. 2009 Vol.22(2): 71-81.

36. INFIRMUS. La web de la enfermedad y la salud. **Enfermedad de Cushing**. [sitio en internet] [Consultado: 28/02/15 6:45am] Disponible en: <http://www.infirmus.es/cushing-enfermedad-de/> (sección imágenes)
37. Santos S, Santos E, Gaztambide S y Salvador J. **Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing**. Endocrinol Nutr. 2009; 56(2): 71-84.
38. Leal A, Soto A, Mangas MA, León A y Webb S. **Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing**. Endocrinol Nutr. 2009; 56(4): 187-94.
39. Lima M, Zerpa J, Guerrero Y, Rivera J y Vielma M. **Manejo de pacientes con Síndrome de Cushing**. Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3): 147-156.
40. Lamas C y Estrada J. **Tratamiento de la enfermedad de Cushing. Cirugía transesfenoidal y radioterapia hipofisaria**. Endocrinol Nutr. 2009; 56(3): 123-31.
41. Espinosa AL, Valdivia J, Mendoza V, Mercado M, Gómez F, Vergara A, Romero A, Hernández I, Reza A, et al. **Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing**. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007;15(4Supl-2):S3-S12 [citado 2015/Mar/07, 8:30pm]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2007/ers072a.pdf>
42. Sadner O. **Emergencias en la Práctica Odontológica. Diagnóstico, Tratamiento y Profilaxis**. 2ª ed., Venezuela: Ed. AMOLCA, 2011. Pp.6-11
43. Clínica Neuros. **Síndrome de Cushing**. [Sitio en internet] [Citado 2015/Mar/07, 11:20pm] Disponible en: http://www.neuros.net/es/sindrome_de_cushing.php
44. Aguilar N, Vázquez MA. **Manifestaciones bucales en pacientes hipertensos bajo tratamiento antihipertensivo**. Arch Inv Mat Inf 2009;1(2):90-94.
45. **103/Odontología en Medicina**. [Sitio en internet] [Citado 2015/Mar/05, 11:47am]. Disponible en:

- <http://manualmerck.tripod.com/MMCap103.htm>
46. Furtado Matheus, Alves DA, Dos Santos PS, Miranda M, Souza N. **Nível de informação e conduta terapêutica dos acadêmicos e cirurgiões-dentistas sobre corticosteroides.** *Odontol. Clín. Cient.* 2010; 9(3): 229-234.
 47. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. **Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico.** 5ª ed. España: Editorial Harcourt, 1998. Pp 414-417
 48. Dos Santos PL, Esteves J, García IR y Marcondes A. **Assistência cirúrgico-odontológica a pacientes imunodeprimidos por uso crônico de corticoides.** *RFO, Passo Fundo* 2011;16(2): 224-228.
 49. Castellanos JL, Díaz LM y Gay O. **Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.** 2ª ed. México: Ed. Manual moderno, 2002. Pp. 125-130.
 50. Llamas S, Esparza GC, Moreno LA y Cerero R. **Corticoides: Su uso en patología de la mucosa oral.** *Med Oral* 2003; 8: 248-59.
 51. Manrique J, Chávez B y Manrique J. **Glucocorticoides como profiláctico antiinflamatorio en cirugía de terceras molares inferiores.** *Rev. Estomatol Herediana.* 2013 Oct-Dic; 23(4): 193-9.
 52. Vicente A, Back A y Nesi H. **Uso de corticosteroide no pré-operatório em cirurgia de terceiros molares.** *Rev. Bras. Odontol.,* Rio de Janeiro. 2013; 70(1): 22-7.
 53. Olmedo de la Cruz Holger, Asmat AS y Guerrero R. **Efectividad del tratamiento profiláctico con dexametasona de 8 y 4 mg para controlar el edema poscirugía de terceros molares incluidos: ensayo clínico aleatorizado de grupos en paralelo.** *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2013; 35(4):157–161.
 54. Fernández RG, Carbajal E y Reyes FJ. **Parálisis facial periférica tardía, después de la extracción quirúrgica del tercer molar inferior. Presentación de caso clínico.** *Revista Odontológica Mexicana* 2009; 13(4): 234-237.

SÍNDROME DE CUSHING: DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO EN ODONTOLOGÍA



55. Cawson RA y Odell EW. ***Fundamentos de Medicina y Patología Oral***. 8ª ed. España. ED. Elsevier, 2009. Pp.410,411 y 449.
56. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo L. ***Glucocorticoides: Paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico***. Medicina (Buenos Aires) 2012; 72: 158-170.