

4. Afectación psiquiátrica y cognoscitiva en el síndrome de Cushing

María Jesús Moya Crespo

Graduada en Enfermería
Valdepeñas, Ciudad Real
Máster en Salud y Clínica Mental

RESUMEN

Con esta revisión se pretende estudiar la afectación a nivel psiquiátrica y cognitiva que causa la enfermedad de Cushing, si es posible revertir esas secuelas y qué terapia o terapias son las más adecuadas para conseguir una mejor calidad de vida.

Introducción: El Síndrome de Cushing es una enfermedad de origen endocrino, causada por una exposición a elevados niveles de la hormona cortisol. Los efectos multi-sistémicos que genera tanto en la salud física como en la mental, su impacto sobre la calidad de vida, sobre la apariencia física y la sexualidad, el deterioro de la memoria y su significativa mortalidad, la convierten en una entidad multidimensional que genera una experiencia de vida compleja.

Objetivo: Conocer el impacto que ocasiona el Síndrome de Cushing a nivel cognoscitivo y psiquiátrico e identificar el rol de enfermería en la atención a la Salud Mental de los pacientes con esta enfermedad.

Métodos: En total han sido seleccionados 58 documentos para llevar a cabo la revisión bibliográfica, en inglés y español, utilizando para ello buscadores como PubMed, Dialnet, Scielo, revistas científicas, etc.

Síntesis de resultados: Los resultados muestran las diferentes enfermedades psiquiátricas que puede causar esta enfermedad, cuyos primeros puestos los ocupan la depresión y la ansiedad, pero también los desórdenes a nivel del SNC que se asemejan a los problemas típicos causados por el envejecimiento. El principal tratamiento es normalizar los niveles de cortisol, y una vez conseguido, llevar a cabo diversas terapias para reducir los síntomas psicológicos que persisten tras la curación bioquímica de la enfermedad.

Conclusión: La primera opción de tratamiento para lograr la cura bioquímica y alcanzar unos niveles de cortisol normales es la cirugía. En cuanto a los cambios ocurridos a nivel del SNC, así como los trastornos de depresión y ansiedad que son los más prevalentes, habrá poca o ninguna respuesta a fármacos antipsicóticos mientras el hipercortisolismo esté activo e incluso persistirán tras la curación bioquímica. Por lo que habrá que complementar la cirugía con un programa educativo multidisciplinar y con terapias como la cognitivo-conductual que haga al paciente partícipe de su salud y le ayude a corregir todos los patrones que se han visto afectados, mejorando así su calidad de vida.

Palabras clave: "Síndrome de Cushing", "Depresión", "Ansiedad", "Trastornos psíquicos", "Afectación cognitiva", "Hipercortisolismo", "Alteración Sistema Nervioso Central", "Calidad de Vida", "Tratamiento enfermedad de Cushing", "Tratamiento trastornos psíquicos".

1. INTRODUCCIÓN

Este artículo es una revisión bibliográfica sobre los trastornos psicológicos en la enfermedad de Cushing y tiene como principal finalidad conocer más datos sobre estos síntomas que suelen ser relegados a un segundo plano.

La OMS define la salud como *estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia*¹. Lo que quiere decir que la salud no solo se ve afectada por el aspecto físico y la interacción/adaptación a su medio, sino también por el rendimiento dentro de las capacidades que posee, con una salud mental que le haga estar en equilibrio con su entorno y resolver los conflictos que le surjan, así como la capacidad de la persona para realizar o participar en actividades sociales que le permitan alcanzar la satisfacción de sus necesidades y el cumplimiento de sus aspiraciones.

Uno de los objetivos de este trabajo será estudiar los síntomas y secuelas de tipo cognitivo y psicológico que conlleva el Síndrome de Cushing, así como su abordaje, aunque de forma generalizada todas las secuelas van a suponer una merma en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren. Veremos que a pesar de la existencia de tratamientos que disminuyen la sintomatología de tipo somático, se hace poco hincapié sobre los trastornos psíquicos que afectan a la integridad de la persona, por lo que quizás las intervenciones que habitualmente se llevan a cabo no sean suficientes para abordar el problema de forma integral. Y en ello el papel de la enfermera adquiere gran importancia, para ver el problema con una perspectiva holística, abordando las esferas biológica, psicológica y social, trabajando con cada paciente según sus características y situación personal.

1.1. Análisis y justificación

El síndrome de Cushing (SC) es una enfermedad de origen endocrino, causada por una exposición a elevados niveles de la hormona cortisol, lo cual produce alteraciones tanto físicas como psiquiátricas.²

Su baja frecuencia, la complejidad de su diagnóstico y lo insidioso de su evolución convierten a esta enfermedad en una de las más atractivas en la rama médica de Endocrinología.³

Además, su carácter crónico, los efectos multi-sistémicos que genera tanto en la salud física como en la mental, su impacto sobre la calidad de vida, sobre la apariencia física y la sexualidad, y su significativa mortalidad, la convierten en una entidad multidimensional que genera una experiencia de vida muy compleja.^{4,5}

Existen gran cantidad de estudios que asocian este síndrome con determinadas enfermedades como hipertensión arterial, displipemia, aterosclerosis, obesidad abdominal,

diabetes mellitus o trombosis⁶. Sin embargo, los estudios dirigidos a explorar la sexualidad de estas personas y las respuestas de las mismas a esos problemas, la perspectiva de los sujetos, su forma de experimentarlo y los procesos psicosociales que ello conlleva (construcciones sociales de género, representaciones sobre el cuerpo, impacto psicosocial) son muy escasos⁴, por lo que es un tema que aún hay que investigar más a fondo.

Las complicaciones neuropsicológicas secundarias al Síndrome de Cushing, estudiadas en esta revisión, podrán dilucidar todo lo que esconde esta enfermedad, ya que son las secuelas más desconocidas y a las que menos atención se les presta, porque las físicas y somáticas han adquirido el papel protagonista, lo que ha dificultado su conocimiento y abordaje, que a su vez puede ser reflejo del carácter biologicista, tecnológico y economicista de los sistemas de salud⁴. A pesar de existir bastante información sobre este síndrome, existen parcelas del ámbito psíquico que no son conocidas, no teniendo el equipo sanitario los suficientes conocimientos para actuar de una forma integral.

Es un tema que hay que estudiar para que sea posible abordarlo en todos sus ámbitos y así evitar un deterioro en la calidad de vida de los pacientes, y para que en este caso desde el punto de vista de Enfermería podamos llevar a cabo un cuidado más eficaz y eficiente. Para lo cual es muy importante la formación continuada de los y las profesionales de la salud, que aumente su sensibilización y capacidad de abordaje en temas psicológicos y no solamente en lo físico, respetando y cuidando de las personas que padecen esta enfermedad rara, para hacer que esta situación no devaste su vida.

1.2. Marco teórico

Dado que el punto central de esta revisión estará puesto en el estudio de las complicaciones psíquicas y cognitivas derivadas del Síndrome de Cushing, se van a plantear algunos ejes conceptuales con los cuales se va a trabajar.

1.2.1. Síndrome de Cushing (SC)

Definición

El Síndrome de Cushing o hipercortisolismo fue descrito por primera vez en 1932 y hace referencia a un conjunto de síntomas físicos debidos a un exceso de cortisol en sangre, acompañados por cambios psicológicos y sociales⁷. Se clasifica como dependiente de la hormona adrenocorticotropa o ACTH (de origen hipofisario) en un 80-85% de los casos, o de origen ectópico en un 15-20% (tumores neuroendocrinos o de órganos sólidos, principalmente en tórax, bronquiolos, pulmón, timo, páncreas), e independiente de la ACTH, de origen adrenal.

Es una enfermedad rara de muy baja incidencia, situándose en 2-3 casos por millón de habitantes al año y se presenta predominantemente en mujeres⁴. Aunque según Gutiérrez J. et al.⁵, la incidencia sea probablemente mayor, alrededor de 5-25 casos por millón de habitantes al año.

El SC es una enfermedad potencialmente letal. Si no se trata se estima una supervivencia de 5 años en el 50%, aunque aún existen pocos informes publicados sobre la tasa de mor-

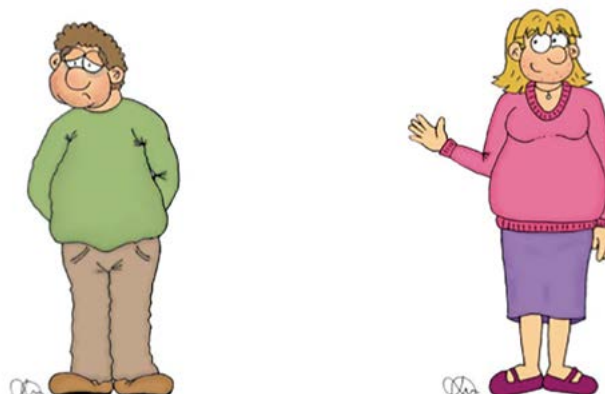
talidad y desde la utilización de la cirugía transfenoidal, estas tasas han disminuido. La persistencia de la enfermedad, una edad avanzada en el momento del diagnóstico y la presencia de hipertensión y diabetes fueron el principal determinante de mortalidad, es decir, las complicaciones que conlleva, especialmente las cardiovasculares, son las más potencialmente peligrosas.^{8,9}

Cuadro clínico

En el Síndrome de Cushing la hormona que se produce con más frecuencia es la ACTH, y en bastante menor proporción la hormona estimulante de corticotropos (CRH). La liberación de estas hormonas puede causar unos signos clínicos característicos como hipertensión arterial, alteración en el metabolismo de la glucosa, debilidad muscular y atrofia, hipocalemia, fragilidad capilar, estrías gruesas, osteoporosis, fracturas e hiperpigmentación cutánea, que se dan en aproximadamente un 50% de los afectados.^{5,8}

De forma más amplia los niveles a los que afecta son:

- Cardiovascular
- Endocrino-metabólico
- Dermatológico
- Musculo-esquelético
- Oftalmológico
- Infeccioso
- Psicológico y psiquiátrico



Signos y síntomas principales
Obesidad central con facie de luna llena con plétora
Aumento de la grasa supraclavicular y dorso cervical
Adelgazamiento de piel con equimosis
Grandes estrías violáceas (> 1 cm)
Miopatía proximal
Aumento de lanugo, hirsutismo
Infecciones fúngicas superficiales
Trastornos psiquiátricos
Información adaptada de: Hernández CE. et al. ¹⁰

Aunque las manifestaciones clínicas clásicas en los casos de rápido inicio de la enfermedad son: obesidad central o centrípeta, facies de luna llena o hirsutismo, no siempre se presentan de forma clara, y algunos pueden perder peso en vez de ganarlo. Los síntomas del hipercortisolismo pueden constituir la manifestación inicial o pueden aparecer varios meses o años después tras el descubrimiento del tumor o causa primaria, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento.⁵

Los glucocorticoides ejercen una acción inhibitoria sobre el sistema inmunitario, por lo que un paciente con SC en fase activa, tiene incrementada la susceptibilidad a las infecciones. Aunque el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias es más frecuente en pacientes con bocio multinodular o anticuerpos antitiroideos, pueden presentarse enfermedades inmunitarias tras la remisión del SC, que estaban silentes durante la fase activa (escondidas por el hipercortisolismo endógeno).⁸

Desde el punto de vista sexual y reproductivo, en las mujeres se presenta disfunción gonadal, trastornos menstruales, aumento en la producción de andrógeno suprarrenal y disminución del deseo sexual. En los varones se presenta disminución de la libido o/y disfunción eréctil, que pueden persistir tras el tratamiento de la enfermedad debido a la acción de las enfermedades asociadas.

En niños la presentación es diferente, siendo el aumento de peso y el retardo en el crecimiento lo más frecuente.⁴

Etiología

El SC se produce por un aumento en los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y de cortisol. La ACTH es producida por la hipófisis, que es la glándula "maestra" que dirige el sistema hormonal del organismo mediante la liberación de diversas hormonas. La hipófisis es una glándula pequeña formada por tres partes: lóbulo anterior (adenohipófisis), lóbulo posterior (neurohipófisis) donde se almacenan gran cantidad de hormonas, y la hipófisis media que almacena las hormonas que produce el hipotálamo. Una alteración en su funcionamiento va a repercutir sobre la actividad de las glándulas periféricas.

El mecanismo de control es: eje hipotálamo-hipofisario-glándula periférica, que se basa en mecanismos de feedback. El hipotálamo produce un conjunto de hormonas que estimulan la adenohipófisis, haciendo que ésta sintetice hormonas que a su vez van a estimular las glándulas periféricas, haciendo que éstas sintetizen otras hormonas que van a tener efecto sobre todo el organismo. En el caso que nos interesa, el hipotálamo sintetiza CRH, que estimula la adenohipófisis para que sintetice ACTH, que llega hasta la corteza suprarrenal, estimulando la síntesis de cortisol.^{11,12}

El cortisol es un glucocorticoide derivado de esteroides esenciales con efectos en todos los tejidos. Es una hormona secretada por la corteza suprarrenal entre cuyas funciones se encuentran: regular la presión sanguínea, la producción de energía al tener efecto anabolizante a nivel hepático y efecto antianabólico en los tejidos extrahepáticos, regular la síntesis proteica, metabolizar carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Unos niveles aumentados de esta hormona tienen efecto diabetogénico o hiperglucemiante, además de provocar inmunodepresión.⁷

En el Síndrome de Cushing, el nivel de cortisol se mantiene siempre elevado y puede deberse a diversas causas:

Por causas exógenas o iatrogénicas

Es la causa más común del SC y se debe a una elevada administración de medicamentos glucocorticoides o esteroideos durante un largo periodo continuado (semanas o meses)¹². Los síntomas clínicos dependerán de la potencia del esteroide utilizado, la vía de administración y la duración de la misma, de ahí la importancia de la prescripción médica antes de utilizar corticoides, ya que la venta sin control, las pautas de uso indiscriminadas y el fácil acceso a los mismos pueden conducir a esta enfermedad, siendo el más utilizado la prednisona.¹³

Un adecuado diagnóstico en estos casos será de vital importancia para frenar la enfermedad. Debe ser rápidamente reconocida por el profesional, pues la suspensión temprana del medicamento permitirá aplacar la morbilidad y mortalidad, y crear una alerta para frenar la divulgación del uso de ese medicamento.¹²

Por causas endógenas

Debido a un aumento de la producción de cortisol en las glándulas suprarrenales, por causas internas. Se subdividen dos tipos:

- *Síndrome de Cushing dependiente de ACTH*

Representa un 70-75% de SC por causas endógenas. Puede ser debido a:

- » Tumor hipofisario (micro o macroadenoma) secretor de ACTH que se da en un 85-90% de los pacientes con SC dependiente de ACTH. Generalmente, estos tumores hipofisarios no son malignos por lo que se denominan adenomas y provocan una hipersecreción crónica de ACTH, que envía señal a las glándulas suprarrenales originando una hiperplasia suprarrenal bilateral y, por tanto, una secreción excesiva de cortisol o hipercortisolismo.

En el 85% el tumor benigno es un microadenoma (de 3 mm a 1 cm de diámetro). En el 15% restante, el tumor supera estas medidas y se denomina macroadenoma.

Los adenomas de hipófisis ocurren en 1 de cada 1.000 sujetos, aunque muchos de ellos no causan síntomas y nunca se diagnostican. La mayoría de los adenomas hipofisarios se producen espontáneamente, por lo que no son hereditarios.

- » Tumor no hipofisario situado fuera de la hipófisis o de las glándulas suprarrenales, produce cantidades elevadas de la hormona ACTH. También denominado secreción ectópica de ACTH, que a su vez, provoca una hiperplasia suprarrenal bilateral difusa con discreta elevación del cortisol. Está causado por diferentes tumores, normalmente malignos.¹²

- *Síndrome de Cushing independiente de ACTH*

Se corresponde con el 20% de los casos endógenos y se debe a adenomas adrenales. Se caracteriza por la presencia de altos niveles de cortisol con una ACTH en plasma suprimida, estando su origen en la glándula suprarrenal. Por tanto las causas son: tumores suprarrenales (adenomas o carcinomas), hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular, displasia suprarrenal micronodular, hiperplasia adrenal nodular pigmentada, síndrome de McCune-Albright (que causa problemas hormonales por la formación de nódulos autónomos) o alteraciones en la expresión de receptores.¹²

Pseudocushing

Existen otras situaciones o enfermedades que pueden causar un exceso de cortisol e imitar a un SC sin serlo. Entre ellas se encuentran: ejercicio físico intenso, dolor, diabetes no controlada, embarazo, anorexia nerviosa, apnea del sueño, alcoholismo crónico, estrés, obesidad y algunas enfermedades psiquiátricas.¹²

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico del SC se realiza mediante la medición de cortisol urinario libre de metabolitos en una muestra de orina de 24 h, la concentración de ACTH (que será positivo si está elevada) y el test de supresión con Dexametasona.¹⁰

Está demostrado que dosis altas de esteroides (Dexametasona) frenan la secreción de cortisol en los adenomas hipofisarios, sin embargo, si la causa es un tumor ectópico, no suprimen dicha secreción.

En el SC de origen ectópico, la mayoría de lesiones que lo causan no producen receptores para CRH, por lo que una prueba que estimule esta hormona puede ser un buen diagnóstico diferencial. Es decir, una aplicación de CRH (intravenosa), con la posterior medición de los niveles de ACTH y cortisol. Los pacientes con SC responden a los 15-30 minutos de la inyección de CRH con un aumento de ACTH superior al 35%, o un aumento del 14-20% de los niveles de cortisol.⁵

Si aun así los resultados obtenidos son contradictorios, se procede a realizar un cateterismo en el seno petroso, que da un diagnóstico diferencial entre la Enfermedad de Cushing y un tumor ectópico, y consiste en la medición de los niveles de ACTH que salen directamente de la hipófisis, comparándolo con la concentración de ACTH de una vena periférica. Si la diferencia entre ambos es superior a 2, es indicativo de enfermedad de Cushing, y tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Si la diferencia fuese inferior a 2, se deben realizar imágenes Rx en tórax, abdomen y cuello para tratar de visualizar un tumor ectópico. Si estos estudios de imágenes son negativos, se procedería a la realización de tomografía axial computarizada, resonancia magnética o imágenes de medicina nuclear con diversos contrastes que diagnosticarían la localización del tumor y por tanto explicarían el cuadro clínico.^{5,14}

Tratamiento

En la mayoría de casos, el manejo quirúrgico del tumor primario da una resolución del hipercortisolismo aunque en tasas variables que oscilan entre el 12% y el 71%, según si el tumor primario se encuentra en una zona accesible o en un lugar en el cual no es posible hacer resección. En el SC dependiente de ACTH de origen hipofisario la cirugía a realizar es transesfenoidal (adenomectomía) y conlleva un bajo nivel de riesgo. Por tanto, el pronóstico va a depender del tipo de tumor primario que haya originado el SC y de la presencia o no de metástasis al momento de diagnosticar la enfermedad.

De manera general, la supervivencia de los pacientes intervenidos quirúrgicamente es mejor que la de los no intervenidos (aproximadamente un 67% mayor), aunque en el caso del SC ectópico, la mortalidad es mayor, principalmente debido a la enfermedad tumoral.

En casos en que el hipercortisolismo sea tan grave que se requiera un control rápido del mismo, se utiliza la adrenalectomía bilateral para una rápida resolución del mismo. Es una técnica segura con baja tasa de complicaciones y una buena alternativa para pacientes que no obtienen respuesta a otros tratamientos.

Tras la cirugía de la causa primaria que originó el Síndrome de Cushing, los estudios demuestran una mejoría significativa de los síntomas como hipertensión, debilidad muscular, obesidad, diabetes, trastornos menstruales y calidad de vida en general, aunque los trastornos psíquicos pueden perdurar en el tiempo.⁵

Otra alternativa es la quimioterapia para el manejo de neoplasias de base, radioterapia o terapia con radioisótopos en caso de metástasis, que se pueden combinar con otros tratamientos.⁵

Existen también fármacos que inhiben la síntesis de glucocorticoides como el Ketoconazol o adrenolíticos como el Mitotane que controlan el hipercortisolismo.⁵

El mecanismo de acción del Ketoconazol está íntimamente relacionado a la actividad de las enzimas esteroideogénicas, acopladas al citocromo P450 (CYP). El fármaco inhibe la actividad de las enzimas 17, 20-liasa, 11β-hidroxilasa y la 17α-hidroxilasa, así como la escisión de la cadena lateral del colesterol, lo que conlleva a una disminución obvia de los niveles de cortisol. Los cambios hormonales que provoca son dependientes de la dosis, y completamente reversibles, ya que la inhibición se recupera a las 8-16 h tras la última dosis. Se recomienda una dosis inicial de 200 mg 2 veces al día. Y entre los efectos adversos se encuentran: trastornos gastrointestinales, prurito, ginecomastia, edema, hipogonadismo, hepatotoxicidad, reducción de los niveles de vitamina D, insuficiencia suprarrenal¹⁵ y alteraciones neurológicas⁵.

Pese a lo anterior, el Ketoconazol constituye el medicamento más seguro, económico, con resultados satisfactorios conocidos, y por tanto, el de elección en este grupo de pacientes.¹⁵

Los tumores productores de ACTH pueden expresar receptores de somatostatina y dopamina, y si se actúa sobre éstos con fármacos como el Octreotide (para la somatostatina) y Cabergolina (para la dopamina), pueden regular la producción de cortisol.⁵

Según el estudio de Huguet I. et al.³ que analizó los resultados de diferentes tratamientos en pacientes con SC en Castilla-La Mancha, encontró que el tratamiento de primera línea en todos los pacientes era la cirugía transfenoidal, siendo la tasa de curación del 72,7%. El tamaño del tumor o adenoma hipofisario es considerado un factor predictor de curación, obteniendo peores resultados los que superan los 10 mm, aunque en este estudio este no fue un factor decisivo. En cuanto al postoperatorio, el 54% de los pacientes de este estudio desarrollaron complicaciones aunque no fueron graves, lo más frecuente fue el déficit de hormonas. Con relación al tratamiento farmacológico, el medicamento utilizado en el estudio fue el Ketoconazol, que consiguió la normalización de los niveles de cortisol en el 70% de pacientes. Y la radioterapia solo fue utilizada en 3 de los 22 pacientes debido a SC persistente tras cirugía o recidivante, obteniéndose tasas de remisión de hasta el 90%.³

Pero según el estudio de Pérez L. et al.¹⁶ realizado en Navarra, estas cifras varían. Se estudiaron 36 pacientes diagnosticados de SC (80,5% mujeres y 19,5% hombres, con una edad media de 39,3 años). Del total de pacientes estudiados, el 52,9% se curó sin secuelas, el 41,1% presentó comorbilidades: miopatía, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, alteraciones psiquiátricas y osteoporosis; y el 5,9% ha fallecido por causas ajenas al SC. En cuanto a los macroadenomas, únicamente el 20% se curó tras la primera intervención, el 80% restante precisó de una segunda intervención terapéutica.¹⁶

Los resultados varían a medio y largo plazo según los criterios utilizados. Los niveles de cortisol inmediatamente después de la cirugía tienen un importante valor pronóstico: los pacientes que tienen un cortisol plasmático menor de 50 nmol/l (<1,8 mg/ dl) alcanzan los mayores porcentajes de remisión a largo plazo (85-100%); los pacientes con concentraciones de cortisol menores de 138 nmol/l (< de 5 µg/ dl) hasta 14 días después de la intervención se correlacionan con el 80-90% de remisión. Sin embargo esto se ve mediado por la utilización de fármacos en el perioperatorio y postoperatorio y por el tipo de tumor (los pacientes con macroadenoma tienen una incidencia de curación más baja).¹⁷

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o salud percibida es una medida utilizada para valorar la repercusión real que tiene la enfermedad sobre un individuo. Para determinarla se deben valorar como mínimo 4 dimensiones: física (secuelas físicas), funcional (actividades básicas e instrumentales), psicológica (secuelas cognitivas, emocionales, satisfacción vital) y social.¹⁸

Una peor calidad de vida relacionada con la salud ha sido descrita en pacientes con SC activo en comparación con sujetos sanos, principalmente debido a los devastadores efectos sistémicos del exceso de cortisol. El tratamiento exitoso

del hipercortisolismo se asocia con una recuperación física lenta y muchas veces incompleta⁹, con una morbilidad física persistente (que incluye un aumento del riesgo cardiovascular, fatiga, miopatía y fragilidad ósea) que tienen un impacto negativo en el bienestar y la calidad de vida^{6, 19,20}. Además de problemas psicológicos que no desaparecen en el momento adecuado. Es importante destacar que el género femenino, un largo retraso en el diagnóstico, los niveles elevados de cortisol en la orina, la presencia de rasgos de personalidad negativos y una mayor edad al diagnóstico son predictores de peor calidad de vida en el SC.^{9,19}

En cuanto a los problemas psicológicos, estos pacientes presentan una mayor prevalencia de rasgos de personalidad negativos como pesimismo, neuroticismo, timidez e introversión, incluso después de la cura a largo plazo, afectando su calidad de vida^{19,21}. Más específicamente, la depresión es la complicación neuropsiquiátrica o psicopatológica más frecuente, que afecta y limita su recuperación e incrementa su morbimortalidad, siendo factor predictor de una peor recuperación^{6,20}, ya que limita su actividad social, presentando problemas de relación y viéndose alterada su percepción al dolor.

Para medir la calidad de vida existe un cuestionario específico llamado CushingQoL, que es el primer cuestionario que mide la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad. Consta de 12 ítems que se refieren a problemas relevantes para los pacientes y cada ítem tiene cinco categorías de respuesta. La puntuación total es la suma de cada ítem (rango 12-60) y los puntajes más altos indican una mejor calidad de vida.²²

Según el estudio llevado a cabo por Wagenmakers M. et al.²³, la calidad de vida permanece deteriorada en los 123 pacientes estudiados aun tratándose de pacientes en remisión a largo plazo de SC, independientemente de la etiología de la enfermedad. Observándose únicamente una mejor calidad de vida en los pacientes en los que la duración de la remisión era más larga.²³

Evaluar la calidad de vida va a ser fundamental para realizar un manejo clínico completo de los pacientes ya que va a permitir conocer la percepción del propio paciente, sus motivaciones, inquietudes y deseos, involucrándolo en las decisiones de su salud.^{6,8}

1.2.2. Síndrome de Cushing y las alteraciones psíquicas y psicológicas

Las estructuras implicadas en el funcionamiento cognitivo y emocional, como el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral, son ricas en receptores de glucocorticoides. Por tanto, son particularmente vulnerables al exceso de glucocorticoides (hipercortisolismo) presente en la Enfermedad de Cushing. De hecho, el exceso de cortisol se asocia con deterioro de la memoria, información visual y espacial, razonamiento, aprendizaje verbal y rendimiento del lenguaje.⁹

En el 70% de los pacientes con SC se dan cambios neuropsiquiátricos y cognitivos que cursan con labilidad emocional, depresión (en 2/3 de los pacientes), ansiedad, agitación, delirios, cambios en el comportamiento o irri-

tabilidad, ataques de pánico, paranoia, insomnio e incluso estados maníacos o eufóricos, afectando también al aprendizaje, atención y memoria a corto plazo¹². El SC puede originar diferentes cuadros clínicos desde deterioro cognitivo en el 16% de pacientes hasta síntomas psicóticos en un 9%.

La depresión se presenta en el SC con una frecuencia bastante superior que en otras patologías endocrinas, constituyendo además una de las principales características de este síndrome, independientemente de su origen. La depresión va a originar un cuadro clínico más grave, que va a afectar el pronóstico a largo plazo, siendo necesario no solo un tratamiento bioquímico sino también un manejo global de sus necesidades, apoyo psicológico y educativo.⁷

El profundo impacto emocional que originan los signos y síntomas del SC fue relacionado por los sujetos con el impacto de la enfermedad sobre la salud y calidad de vida, principalmente con su bienestar psicológico, y con su significado restrictivo y excluyente respecto a los roles habituales y las interacciones sociales.⁴

Y en esto juegan un importante papel las disfunciones sexuales que causa el SC. Según el estudio de Ledón L. et al.⁴, los sujetos estudiados expresaron que sus cuerpos sufrieron modificaciones que les hacían sentir desvalorizados ya que impactaban a la sociedad, afectando sus relaciones interpersonales. Las mujeres enfatizaron sobre el impacto estético y psicoemocional de la enfermedad (se sentían menos atractivas, les salió pelo, manchas en la piel, engordaron), lo que conllevó en algunas la disolución del vínculo de pareja y la negación a establecer nuevos vínculos. En este aspecto psicosocial las que se vieron más afectadas fueron las mujeres, con prevalencia de depresión y sentimientos de tristeza y angustia, en cualquier grupo de edad.

Por todo lo anterior, una valoración neuropsicológica completa del paciente va a permitir la evaluación de las funciones cognitivas (atención, memoria, lenguaje, concentración, etc.) y psicológicas (depresión, ansiedad, etc.), por medio de diversas escalas, para diagnosticar posibles alteraciones en el rendimiento cognitivo y en su estabilidad emocional, para así poder intervenir de la forma más completa posible y conseguir que la enfermedad interfiera lo menos posible en la calidad de vida de los pacientes.

2. RESULTADOS

2.1. Conocer el impacto que ocasiona el síndrome de Cushing a nivel cognoscitivo

La asociación entre el hipercortisolismo y los daños ocurridos a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) fue descrita por primera vez por Trethowan y Cobb en 1952, según los hallazgos observados en informes de autopsias de pacientes con Síndrome de Cushing, en los que existía una disminución del peso del cerebro y un agrandamiento de los ventrículos.²⁴

El desarrollo y la integridad del SNC dependen estrictamente de varios factores paracrinos, endocrinos y moduladores sistémicos, que ejercen importantes actividades reguladoras y efectos tróficos en la proliferación, diferenciación, migración, apoptosis, mielinización y sinaptogénesis neuronal.

Los glucocorticoides contribuyen al desarrollo del SNC y están ampliamente distribuidos en él, especialmente en las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de emociones y en la cognición, como el hipocampo, la amígdala y el lóbulo temporal, zonas particularmente expuestas y afectadas por un exceso de los mismos.

Una hiperactivación de los receptores de glucocorticoides en presencia de altas concentraciones produce daños a nivel celular, estructural y funcional en el SNC, lo que explica los trastornos neurocognitivos y psiquiátricos.^{11,20}

Mediante técnicas de imagen se ha comprobado que existe una elevada incidencia de atrofia de diversas regiones cerebrales y cerebelosas, edema y desmielinización de los tractos de materia blanca.

Otra forma de obtener información sobre estos cambios microestructurales asociados al hipercortisolismo es mediante la medición de los metabolitos cerebrales, y es la espectroscopia de resonancia magnética de protones, técnica no invasiva, la que proporciona esta información. La corteza prefrontal ventromedial también puede verse afectada ya que es rica en receptores de glucocorticoides, por lo que está potencialmente expuesta a los efectos neurotóxicos del hipercortisolismo.^{24,25}

En el estudio de Santos A. et al.²⁶, que estudió 36 pacientes con SC comparándolos con un grupo en remisión y con 36 sujetos sanos, se encontró que los pacientes con SC activo presentaban volúmenes de la corteza cerebelosa (materia gris) más pequeños que los controles, así como una tendencia hacia volúmenes de la corteza cerebelosa derecha más pequeños que los pacientes en remisión de SC. No se observaron diferencias en el volumen de sustancia blanca del cerebelo entre los tres grupos. Sin encontrarse diferencias por sexo o nivel de estudios.²⁶

Se sabe que la exposición prolongada a la hipersecreción de glucocorticoides estimula el estrés oxidativo o neurotoxicidad (un importante mecanismo de envejecimiento), principalmente en las neuronas, y puede aumentar la vulnerabilidad del cerebro a otras situaciones o sustancias, afectando de una forma grave la función y estructura del SNC, lo que va a determinar las consecuencias cognitivas que los pacientes padezcan a largo plazo. Asociándose a alteraciones de la memoria, del comportamiento, del lenguaje, aprendizaje verbal, de la actividad neuronal y a otros procesos del SNC.^{2,8}

El estudio de Crespo I. et al.²⁵ que incluía a 22 pacientes con SC y 22 sujetos sanos demostró que la concentración de N-acetil-aspartato (metabolitos cerebrales), medida por espectroscopia de resonancia magnética, está significativamente reducida en la corteza prefrontal en pacientes con SC, a pesar de la cura endocrina.

El N-acetil-aspartato es un marcador de densidad neuronal, integridad y viabilidad, por lo que una disminución puede reflejar una integridad neuronal disminuida o pérdida neuronal, lo que indica que los pacientes con SC presentan una neurotransmisión más pobre que podría implicar cambios en la función cerebral y preceder a la reducción de volumen.²⁵

Los mecanismos bioquímicos por los cuales esta exposición induce daños cerebrales son en gran parte desconocidos, aunque se han propuesto muchas hipótesis. Estas hormonas pueden ejercer un efecto tóxico directo en las células nerviosas a través de la acumulación sináptica de glutamato (un aminoácido excitador), lo que lleva a la atrofia dendrítica en las células del hipocampo, y a través de la activación de los receptores de N-metil-D-aspartato en el postsináptico, activando varios procesos hacia la apoptosis neuronal. Los glucocorticoides también pueden interferir negativamente en la neurogénesis, particularmente en el giro dentado, con la consiguiente pérdida de volumen del hipocampo. Finalmente, se ha sugerido que la pérdida de volumen cerebral puede ser, al menos en parte, secundaria a una disminución en el contenido de agua debido al hipercortisolismo.²⁰

El hipocampo, la corteza cerebral y la amígdala (implicadas en la cognición y emociones) son ricos en receptores de glucocorticoides, es decir, son muy vulnerables al exceso de cortisol, lo que causa pérdida de volumen cerebral. Estudios con RM cerebrales evidencian, en el 27% de los pacientes con SC activo, una disminución del volumen del hipocampo⁸. Esta pérdida puede estar desencadenada por diversos factores como altos niveles de glucocorticoides que producirían muerte celular, disminución de la excitabilidad celular, atrofia de las dendritas apicales de las neuronas piramidales con interferencia con los procesos de transmisión y metabolismo neuronal, o disminución del contenido acuoso cerebral.^{8,27}

Dominios cognoscitivos afectados

El hipocampo, parte esencial para el aprendizaje y la memoria, es rico en receptores de glucocorticoides, y especialmente vulnerable al exceso de los mismos. Se conoce que el volumen del hipocampo izquierdo se relaciona con tareas de memoria verbal y el derecho con la memoria visual.

El hipercortisolismo en el SC induce cambios en la morfología y pérdida de células piramidales del hipocampo, lo que altera el rendimiento de la memoria.

La memoria es una función compleja que involucra numerosas áreas del cerebro (lóbulos frontal y temporal y conexiones de la materia blanca), moduladas por diferentes funciones cognitivas (atención, habilidades visuo-espaciales, etc.)²⁸. Y se sabe que las lesiones en la sustancia blanca, en personas sanas, predisponen a la demencia, al accidente cerebrovascular y al deterioro cognitivo en la vejez.²⁹

Según Bernini G. et al.²⁰ los síntomas similares a la demencia ocurren en 57-79% de los pacientes con SC, alteraciones neurocognitivas como deterioro de la memoria en un 83% y disminución de la concentración en un 66%, y también se producen alteraciones en el control verbal y no verbal y en las capacidades visuales y espaciales.

A partir de aquí, en el estudio realizado por Resmini E. et al.²⁸, en el que se comparaban 33 pacientes con SC y 34 sujetos sanos, se observó que los volúmenes de materia gris total y cortical estaban disminuidos en los pacientes con SC, lo que indicaba atrofia cerebral (17 de los 33 pacientes tenían más atrofia de la esperada para su edad). Esta atrofia persistió después del control del hipercortisolismo.

Los análisis solo mostraron un tamaño reducido del volumen del hipocampo izquierdo en los 6 pacientes que tenían un deterioro verbal grave, en el resto no se encontraron diferencias. Por otro lado, otros 10 de los pacientes con SC, obtuvieron puntuaciones por debajo de los valores de corte normales para la memoria visual y se consideró que tenían una discapacidad visual grave. Y 6 presentaban puntuaciones de memoria por debajo de los valores de corte (aunque no se conocía el rendimiento de la memoria previa antes del diagnóstico de SC). De los que tenían un deterioro grave de la memoria verbal, aproximadamente el 65% también tenía deterioro para la memoria visual. Sin encontrar relación entre la toma de fármacos para el SC con la memoria o el funcionamiento cognitivo.

De este estudio se puede deducir que no se sabe si la exposición al hipercortisolismo afecta al tamaño del volumen del hipocampo, pero sí queda claro que afecta a la función de la memoria y que los pacientes con SC tuvieron rendimientos más bajos en las pruebas de memoria verbal y visual en comparación con los controles.²⁸

Santos A. et al.²⁹ en su estudio, también observaron que los pacientes con SC activo tuvieron peor desempeño neuropsicológico en el dominio de la memoria que el grupo control, encontrando además, alteraciones en las funciones ejecutivas, atención, funciones visuo-constructivas, lenguaje, velocidad de procesamiento de la información y funciones motoras, aunque de manera menos consistente. Sin encontrar diferencias entre pacientes con SC en remisión y los controles ni en la función cognitiva al comparar pacientes de origen hipofisario o suprarrenal (activo o en remisión).²⁹

La tesis de Pires P.² por el contrario, no mostró diferencias en la velocidad de procesamiento de la información entre el grupo con SC y el sano, pero sí apoya con sus resultados que exista un menor rendimiento cognitivo. Comparando un grupo con SC activo y uno con SC curado, con grupos controles, tanto en el grupo activo como en el ya curado se encontraron anomalías que se suelen encontrar en el proceso de envejecimiento normal (deterioro de la microestructura de la sustancia blanca, desmielinización y pérdida axonal). Por ello es frecuente observar en pacientes con SC problemas comunes en personas mayores, y es posible que el exceso en los niveles de glucocorticoides contribuya al envejecimiento cerebral, indicando además que estos daños no son del todo reversibles tras la curación de la enfermedad ni una vez que el cortisol se ha normalizado.²

Según Resmini E.³⁰, un grupo de investigadores del Hospital Sant Pau de Barcelona han estudiado con resonancia magnética nuclear a 18 pacientes que han padecido síndrome de Cushing y ya están curados, y los han comparado con 18 controles sanos, descubriendo que los primeros tienen alteraciones de los metabolitos cerebrales, asociados con problemas de memoria y cognitivos. Han descubierto que el N-acetil-aspartato está significativamente reducido en los pacientes con SC, indicando disfunción neuronal, mientras el glutamato está significativamente aumentado, indicando proliferación glial, como probable respuesta compensatoria a la pérdida neuronal. Por tanto, se ha demostrado que pacientes con normales volúmenes hipocámpales y problemas de memoria tienen alteracio-

nes de metabolitos cerebrales, lo que puede preceder la reducción del volumen del hipocampo. Identificar estas alteraciones de los metabolitos de forma precoz, podría ayudar a los médicos a diagnosticar y tratar antes los problemas de memoria asociados al SC.³⁰

El estudio de Michaud K. et al.³¹, propone que la depresión puede interferir con la expresión normal de las capacidades cognitivas, es decir, que las alteraciones cognitivas en el SC están mediadas por la depresión que sufren los pacientes. El estudio, que comparaba la función cognitiva en pacientes con SC con pacientes sanos y con un tercer grupo sano pero de edad avanzada, demostró que el grupo con SC y los sujetos mayores tenían discapacidades cognitivas similares en varias tareas de atención que dependen de las capacidades de exploración visual, función motora y que requieren habilidades de procesamiento cognitivo rápido. En cambio no se encontraron diferencias entre estos grupos con el grupo control sano en cuanto al rendimiento en el recuerdo espacial a largo plazo, lo que sugiere que el exceso de cortisol tiene menos efectos perjudiciales sobre la memoria tardía relativa. En contraste con la memoria espacial, los resultados mostraron mejor preservación de las habilidades de memoria verbal que no verbal.

Los pacientes con SC y los controles más mayores de edad mostraron un desempeño similar en las tareas de razonamiento, formación de conceptos, memoria declarativa, memoria de trabajo, habilidades de procesamiento (velocidad de respuesta), desaceleración general del funcionamiento cognitivo y deterioro de las capacidades visuoespaciales y fueron más bajos que en los participantes sanos, por tanto, los efectos de la enfermedad de Cushing en la cognición están imitando los patrones de deterioro observados en el envejecimiento natural. La hipersecreción de cortisol tiene efectos "similares al envejecimiento" en cuanto al rendimiento cognitivo.³¹

En oposición al anterior, Ragnarsson O. et al.³², se compararon 55 pacientes con SC con 55 controles sanos, y se encontró que los pacientes con SC obtuvieron una puntuación disminuida en las escalas que medían la atención, orientación espacial, alerta, memoria de trabajo, fluidez verbal y velocidad de lectura, pero las puntuaciones en fatiga y trastorno afectivo (depresión) no afectaron a los resultados de las pruebas cognitivas, lo que sugiere que esas deficiencias son debidas a alteraciones en las zonas cerebrales y no a la depresión como sugería el estudio anterior. Mediante las pruebas de imagen se observó que los volúmenes de materia gris se encontraban disminuidos en los pacientes con SC, lo que indica atrofia cerebral, mientras que no se observaron diferencias significativas en el volumen del hipocampo. Las imágenes de resonancia demostraron que la alerta está relacionada con una fuerte afectación talámica y la activación de los sitios corticales anterior y posterior; la orientación con los sitios parietales activados y los campos oculares frontales; y, el control ejecutivo con la activación del cíngulo anterior junto con otras áreas cerebrales. Por lo tanto, si varias de estas capacidades se han visto afectadas, quiere decir que la enfermedad de Cushing produce un impacto más extenso en el cerebro de lo que se pensaba, no afectando únicamente al hipotálamo.³²

Pero aunque la depresión no sea la causante de los trastornos cognitivos, no ocurre lo mismo con las secuelas cardiovasculares que conlleva el SC. Las comorbilidades a nivel cardiovascular y la "edad vascular" (o edad cardiaca) según el estudio Santos A. et al.²⁹ en 38 pacientes con SC y 38 controles, se correlacionaron negativamente con la función cognitiva y el volumen cerebral en pacientes con SC, es decir, el alto riesgo cardiovascular a los 10 años en pacientes que han sufrido enfermedad de Cushing, puede implicar una disminución de la función cognitiva y una reducción de los volúmenes cerebrales. Esta asociación se ha encontrado en personas de mediana edad pero también en jóvenes, por lo que el riesgo cardiovascular es una complicación que hay que mantener controlada.²⁹

Test neuropsicológicos indican que dos tercios de los pacientes con síndrome de Cushing presentan disfunción cerebral bilateral difusa, por lo que se ven afectadas las habilidades no-verbales, visuales, memoria visual y constructiva-espacial. También se han reportado dificultades en la concentración, habilidad de razonamiento, comprensión y procesamiento de la información nueva. Siendo esta pérdida parcialmente reversible después de la corrección del hipercortisolismo.⁷

Según Aulinas A. et al.⁸, un año después de la cirugía del adenoma hipofisario que normaliza los niveles de cortisol, el volumen del hipocampo se recuperó, mejorando los resultados de los test a largo plazo. Aun así, en otro estudio, 13 años después de la remisión de la enfermedad, los pacientes estudiados presentaron peores resultados en funciones ejecutivas y memoria.⁸

El estudio de Rasmussen SA. et al.³³ estudiaba a una paciente con un macroadenoma hipofisario con SC a largo plazo. Los problemas cognitivos de la paciente persistieron, y un año después de la cirugía, se quejaba de desorganización, mala memoria y dificultad para concentrarse. Una evaluación neuropsicológica mostró puntuaciones deficitarias en memoria visual y auditiva. Tres años más tarde, su memoria había mejorado, aunque seguía teniendo una puntuación pobre en organización visual y verbal y en el razonamiento. Diez años después de la cirugía continuó su mejora gradual en atención y organización, aunque en ocasiones, se pierde en lugares conocidos.³³

Forget H. et al.³⁴, en su estudio a 23 pacientes sobre los cambios cognitivos en el SC a largo plazo después de una cura bioquímica, descubrieron que los pacientes con SC manifestaron diversos grados de déficits que afectan el coeficiente intelectual, la atención, memoria no verbal y funciones ejecutivas. Tras la cirugía, la reversión del exceso de cortisol supuso mejores puntuaciones de coeficiente intelectual y, en menor medida, atención y funciones ejecutivas.

Los resultados indicaron que las habilidades de memoria verbal de los pacientes con SC quedaron mejor conservadas que sus habilidades de memoria no verbal.

Se realizó una prueba para evaluar la retención de información en 30 minutos (comparar la cantidad de material aprendido inicialmente con el recordado después de un retraso de 30 minutos) y no encontraron diferencias entre pacientes con SC y controles.

En cuanto a la memoria visual, se observó una mejoría en el recuerdo a largo plazo, la memoria no verbal mostró signos de recuperación solo hasta 24 meses tras la cirugía, las puntuaciones verbales de aprendizaje y memoria también mejoraron significativamente en relación con las puntuaciones pre-tratamiento, y la fluidez verbal en el período de seguimiento de 13 a 18 meses fue mejor que al inicio del estudio, lo que sugiere que los aspectos neuropsicológicos y los patrones de salud deben ser monitoreados mucho tiempo después de que la terapia bioquímica haya tenido éxito. Aunque se desconoce hasta cuándo se están restaurando tales funciones o si se pueden restaurar pasados más de tres años tras la corrección del hipercortisolismo.

Este estudio reveló que el exceso de producción de cortisol tiene un impacto negativo duradero, principalmente en funciones ejecutivas y en segundo lugar en la atención.³⁴

Finalmente, se puede extraer de lo anterior que el exceso de cortisol en el SC causa el envejecimiento prematuro a nivel estructural y funcional del cerebro, ya que se ha observado un rendimiento cognitivo similar en pacientes con enfermedad de Cushing y en pacientes control de edad más avanzada³⁵. Y entre estos cambios funcionales destacamos deficiencias en la concentración, memoria y deterioro en funciones cognitivas como atención, alerta, orientación visuoespacial, razonamiento, memoria de trabajo y velocidad, fluidez verbal, lectura y función ejecutiva.^{20,29}

Los efectos perjudiciales que se han encontrado consisten en reducciones del volumen del hipocampo, que pueden revertirse parcialmente después de la curación, y en la reducción del volumen cortical, que parece estar dirigido específicamente por la reducción de los volúmenes de la corteza cingulada anterior. Los estudios que examinan el tejido de la materia blanca parecen estar de acuerdo en que el hipercortisolismo afecta a todo el cerebro y no a zonas específicas.²⁴

Y aunque la mayoría de estos estudios coinciden en que estos cambios no son totalmente reversibles después de la cura bioquímica y de la normalización de los niveles de cortisol, también coinciden en que sí mejoran dichas habilidades a largo plazo, especialmente, las habilidades de memoria verbal.

Según el estudio de Crespo I. et al.²⁵, la exposición a corto plazo al hipercortisolismo no conduce a cambios en los metabolitos cerebrales. Por tanto, la duración de la exposición a la hipersecreción de glucocorticoides es la clave para recuperar el funcionamiento neuronal y cerebral, especialmente en la corteza prefrontal, porque una vez que se establezcan alteraciones neuronales y cambios estructurales, la recuperación es improbable. Por lo tanto, un diagnóstico temprano y un tratamiento rápido son esenciales para evitar la progresión del daño prefrontal.²⁵

2.2. Conocer la afectación psiquiátrica que conlleva el síndrome de Cushing

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) juega un papel esencial en las respuestas al estrés y trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés. El hipercortisolismo crónico producido en la Enfermedad de Cushing durante la respuesta al estrés, conduce a una cascada de procesos en el cerebro,

que va a determinar unas alteraciones específicas de la dendrita y reducción de la neurogénesis³⁵, lo cual podría afectar la potenciación a largo plazo del hipocampo y la plasticidad sináptica, e implicar respuestas funcionales inadecuadas al estrés.²⁹

La corteza prefrontal ventromedial desempeña un papel crítico en el procesamiento emocional y se sabe que los pacientes con SC presentan mayor vulnerabilidad a padecer ansiedad, depresión, labilidad afectiva, apatía e irritabilidad. Esto podría ser consecuencia de la afectación de la corteza y de la alteración de los metabolitos cerebrales en esta área que explicamos en el punto anterior. De hecho, se han observado anomalías en los niveles de glutamato (metabolito más abundante en el cerebro humano y un importante excitador de neurotransmisores), colina y N-acetil-aspartato (marcador de integridad neuronal) en la corteza prefrontal en pacientes con depresión crónica, por lo que según afirma Crespo I. et al.²⁵, el glutamato y N-acetil-aspartato son los metabolitos predictores de anomalías en las zonas prefrontales y como consecuencia causarían alteraciones psíquicas.

Las condiciones endocrinas que son provocadas por el estrés crónico pueden inducir atrofia cerebral, reducciones en el volumen del hipocampo y facilitar el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos, especialmente en individuos con riesgo genético. Y este mismo estudio afirma que estos pacientes tienen un hipocampo más pequeño, es decir, los volúmenes de pacientes con SC que padecen trastornos afectivos, son menores en comparación con los pacientes sanos. Santos A. et al.³⁵ lo que sugiere es que los daños hipocampales producidos por el exceso de cortisol dan lugar a trastornos emocionales.

El artículo de Tang A. et al.³⁶ explica cómo una mujer de 46 años que fue al hospital por depresión mayor con rasgos psicóticos y alucinaciones auditivas, y cómo otra mujer de 25 años con síntomas psicóticos sin diagnóstico psiquiátrico previo, padecían Síndrome de Cushing. En ambos casos, el diagnóstico del SC solo se hizo cuando los trastornos mentales se intensificaron, por lo que resalta la importancia de la consideración del SC como un diagnóstico diferencial al descartar causas médicas en pacientes con trastornos mentales nuevos o persistentes.³⁶

Los resultados del estudio de Pires P.² respecto a la sintomatología psiquiátrica demostraron diferencias en la sintomatología depresiva en los diferentes grupos muestrales. Los pacientes con SC activo, controlado y curado presentaban una mayor sintomatología depresiva que el grupo sano, revelando que estos pacientes presentan una vulnerabilidad al estrés y comorbilidad psiquiátrica, siendo el trastorno depresivo la principal enfermedad. Y el hecho de que también se encuentre presente en los pacientes con SC curado al compararlo con el grupo sano, corrobora que existe un deterioro en la calidad de vida de las personas que padecen o han padecido Enfermedad de Cushing². También se encontró que la gravedad de la depresión estaba relacionada con el grado de deterioro de la sustancia blanca, y lo mismo afirman Bauduin S. et al.²⁴, estudio en el que también encontraron reducciones generalizadas de la integridad de la materia blanca en todo el cerebro, con pérdida de integridad en el fascículo izquier-

do (tracto de materia blanca que conecta las estructuras límbicas con la corteza prefrontal, lo que se correlacionó negativamente con los síntomas depresivos²⁴. Y aunque no encontró relación entre el deterioro de la sustancia blanca y sintomatología ansiosa, sí evidenciaron más ansiedad en pacientes con SC que en personas sanas.²

El estudio de van der Werff S. et al.³⁷ que analizó a 22 pacientes con SC sin antecedentes de trastornos psiquiátricos antes del inicio de la enfermedad de Cushing, y 22 controles sanos, encontró también pérdida de la integridad de la materia blanca en todo el cerebro, especialmente en el cuerpo calloso, el giro del cíngulo bilateral y el fascículo uncinado (que une amígdala y corteza orbitofrontal). El haz de materia blanca conecta el sistema límbico con las regiones frontales del cerebro y tiene un papel importante en la regulación de la emoción y la red de estrés, por lo que la pérdida de sustancia blanca se correlacionó con la gravedad de los síntomas depresivos. La exposición prolongada a altos niveles de cortisol afecta directa o indirectamente al tejido de la sustancia blanca y por tanto causa trastornos emocionales.

Con el estudio de Santos A. et al.³⁸ se quería ver si la depresión y ansiedad estaban asociadas con el volumen de la amígdala en el Síndrome de Cushing. Se ha prestado menos atención a la amígdala, que también es una estructura cerebral con un papel muy importante en la respuesta emocional y que también es un área objetivo para los glucocorticoides. Para este estudio se incluyeron 39 pacientes con SC (16 activo y 23 en remisión) y 39 controles sanos, emparejados en sexo, edad y nivel educativo.

Para la depresión, el 18,8% de los pacientes activos y el 30,4% de los pacientes en remisión presentaban depresión leve, y el 4,3% de los pacientes en remisión presentaba depresión moderada.

Los resultados mostraron que los pacientes con SC activo tenían volúmenes de amígdala derecha más pequeños que los controles, lo que sugiere que el exceso de glucocorticoides puede llevar a la disminución del volumen de la amígdala, como también ocurre con el hipocampo y el cerebelo.

Los mecanismos de esta contracción son probablemente multifactoriales y podrían incluir la apoptosis o muerte celular, neurogénesis reducida o modificación de la estructura dendrítica, entre otros.

Sin embargo, en pacientes con SC en remisión no se encontraron volúmenes más pequeños de amígdala, lo que lleva a la hipótesis de que la curación bioquímica con la consiguiente disminución de los niveles de cortisol, puede originar un aumento volumétrico de la misma, volviendo a su tamaño original normal. Al igual que sorprendió que solo variase el volumen de la amígdala derecha, pero no de la izquierda, aunque esto puede deberse a que las dos estructuras de la amígdala no son iguales y pueden tener diferentes roles en el procesamiento emocional.

Los pacientes con depresión resistente al tratamiento y pacientes ancianos deprimidos también tienen volúmenes más pequeños de amígdala derecha, pero no izquierda, aunque no se puede descartar que también se den cambios volumétricos en los volúmenes de la amígdala izquierda, pero serían necesarios más estudios.³⁸

Estudios de resonancia magnética como el de Valassi E. et al.²² han mostrado daño cerebral estructural y funcional en pacientes con SC durante un largo período después de la remisión, principalmente en aquellas regiones del cerebro ricas en receptores de glucocorticoides, que están involucrados en el estrés y procesamiento emocional, lo que sugiere que la sobreexposición previa al cortisol puede causar efectos irreversibles en el cerebro, ocasionando sintomatología psicológica sostenida incluso años después de haber alcanzado unos niveles normales de cortisol. Es decir, un trastorno sostenido del eje hipotalámico-pituitario-adrenal aumenta la vulnerabilidad individual a los estresores aun tras haber remitido la enfermedad de Cushing.

Este estudio introduce un nuevo concepto, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un factor derivado del factor de crecimiento nervioso, un mediador de la diferenciación neuronal y neuroplasticidad, que se encuentra en mayor medida en el hipocampo y la corteza prefrontal, que regula el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y está altamente expresado en áreas del cerebro que controlan el estado de ánimo y la respuesta al estrés, y estudiaba su relación con la presencia de depresión o ansiedad en pacientes con SC. Para ello estudió a 36 pacientes con enfermedad de Cushing del Hospital Sant Pau de Barcelona y a 36 controles sanos, a los cuales pasó diferentes escalas para evaluar la ansiedad, la depresión, la percepción del estrés y la calidad de vida: Inventario de Depresión de Beck-II, Escala de Depresión (CES-D), Escala de Afectos Negativos de Afecto Positivo (PANAS), Inventario de Ansiedad Estatal-Rasgo (STAI), Escala de Estrés Percibido (PSS), Euro-QoL y CushingQoL. Se demostró que los pacientes con SC en remisión a largo plazo tienen niveles bajos de BDNF circulante, que se asocian con más rasgo de ansiedad, depresión y estrés percibido, y menos equilibrio afectivo y afecto positivo. Esta neurotrofina puede ser un biomarcador del daño neuronal.

Otro hallazgo importante de este estudio es que las concentraciones iniciales de cortisol en la mañana están inversamente relacionadas con el número de síntomas psicológicos, incluyendo ansiedad, depresión y psicoticismo en el SC "curado". Por otro lado, aunque los pacientes estudiados no cumplen con los criterios exactos de depresión clínica, sí presentan una mayor vulnerabilidad al estrés, lo que lleva a una psicopatología "sutil". Aun así, la detección de alteraciones afectivas sutiles debe incluirse en el seguimiento regular de los pacientes con SC ya que las alteraciones afectivas, principalmente los síntomas depresivos, afectan el bienestar y la vida diaria de los pacientes.²²

Según el estudio de Santos A. et al.²¹, en un cuestionario para evaluar la calidad de vida, encontraron que en la categoría de salud general e imagen corporal, los resultados fueron peores en los sujetos con SC que en los controles sanos.²¹

Esto es debido a que entre las secuelas que más afectan a los pacientes se encuentran: disminución de la libido y disfunción eréctil en hombres. Y en mujeres, trastornos en la menstruación, hirsutismo y alopecia, debido al aumento de los andrógenos circulantes, secretados directamente

por las glándulas suprarrenales, siendo también común la infertilidad tanto en hombres como en mujeres.¹³

Diversos testimonios de pacientes con SC expresan que sus cuerpos sufrieron modificaciones desvalorizantes desde lo psicosocial y sexual, eran señalados/as socialmente, rompían con las normas estéticas, y tenían un efecto estigmatizante auto-limitador para las interacciones sociales, debiendo añadir la alta probabilidad de infertilidad tras la cirugía hipofisaria. Las mujeres enfatizaron sobre el impacto estético y psicoemocional de la enfermedad, se sentían menos femeninas, les salía pelo, aparecieron manchas en la piel, el abdomen creció. Todos coincidieron en que la enfermedad les hacía inferiores al resto. Se sentían menos capaces de cumplir con el rol trabajador, y de proveedor económico en su familia debido a las interrupciones laborales durante prolongadas etapas de atención de salud.⁴ Todo ello unido a los daños producido por el cortisol a nivel cerebral hace que las personas con enfermedad de Cushing sean más vulnerables a sufrir determinados trastornos psíquicos.

2.2.1. Depresión

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud de 2017, en 2015 el número total de personas con depresión en el mundo superaba los 300 millones (4,4% de la población mundial). En Camuñas N. et al.³⁹ se estima que para el año 2030 ocupará el primer lugar en mayor carga de enfermedad según los años de vida ajustados por discapacidad². Existe un estilo atribucional más o menos estable característico de las personas con depresión. Este estilo negativo está caracterizado por la tendencia a realizar atribuciones internas, estables a lo largo del tiempo y globales ante sucesos negativos. Los factores externos al individuo hacen que aumenten los sentimientos de indefensión, con la seguridad de la ocurrencia de sucesos negativos futuros, lo que daría lugar a la desesperanza.³⁹

Su diagnóstico aún continúa planteando múltiples desafíos tanto conceptuales como clínicos. Con el objeto de unificar los criterios diagnósticos, se ha impuesto un modelo ateorico, representado por el Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders o DSM y la Clasificación Internacional de Enfermedades o CIE.⁴¹

Respecto a ello existen dos posturas: la primera señala que la persona se deprime debido a la percepción negativa de su imagen corporal; la segunda se refiere a que la depresión es causada por la exposición a altos niveles de cortisol que se asocia con las fluctuaciones emocionales, con predominio del afecto negativo.⁷

Desde el punto de vista clínico, la depresión es una entidad compleja que debe ser comprendida multidimensionalmente dentro del contexto del espectro de los trastornos afectivos⁴¹. La depresión es el desorden psiquiátrico con mayor prevalencia en el SC, y en ocasiones se presenta con pérdida de apetito, pérdida de interés o placer, disturbios del sueño, fatiga o pensamientos suicidas, entre otros.⁷

En el origen de la depresión interactúan factores genéticos y ambientales. Los modelos biológicos incluyen una larga serie de genes, siendo uno de los más influyentes el que codifica el transportador de serotonina.⁴¹

A este respecto el artículo de Aulinas A. et al.⁸ asocia el exceso de cortisol con alteraciones en determinados neurotransmisores, en este caso a una disminución de la síntesis cerebral de serotonina, a un aumento de la actividad noradrenérgica y a bajas concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo, que a su vez se relacionan con la presencia de depresión.⁸

Rasmussen SA. et al.³³ también encontraron correlación entre la estimulación de los receptores de glucocorticoides que regulan la síntesis de dopamina y la señalización postsináptica en poblaciones neuronales específicas y ciertos déficits de comportamiento. Y su afectación también a la transmisión de serotonina, disminuyendo su síntesis. El factor liberador de corticotropina, debido al estrés está íntimamente ligado a la actividad de la norepinefrina, que interactúa con la señalización de la norepinefrina en la amígdala para desempeñar un papel en la consolidación de la memoria. Todo ello, y sabiendo que los glucocorticoides además potencian la acumulación de glutamato (lo que puede conducir a una mayor susceptibilidad de las neuronas), se correlaciona con la sintomatología psiquiátrica en estos pacientes.³³

Como indican Woo K. et al.⁴², el aumento de los niveles de hormona adrenocorticotropa (ACTH) es un predictor de la gravedad de la depresión en pacientes en seguimiento con SC. Éstos compararon varios grupos encontrando que el grupo deprimido mostraba una ansiedad y suicidio significativamente mayores. En las analíticas completas, lo único que varió fue la ACTH, que estaba aumentada en el grupo deprimido. Niveles superiores a 40 pg/ml se asociaron con puntuaciones de depresión más altas. En este estudio, los niveles de ACTH al inicio pueden predecir el estado de "todavía deprimido" a los 6 meses de seguimiento.

Al igual que el cortisol, los niveles de ACTH varían en un ritmo circadiano endógeno, alcanzando su punto máximo en la mañana. Dado que las hormonas del eje hipofisario influyen en el sistema de serotonina, los niveles de cortisol sérico y ACTH pueden identificar a los pacientes que responderán al tratamiento antidepresivo.

Este estudio no mostró diferencias significativas en el nivel de cortisol en sangre entre los grupos "todavía deprimidos" y "no deprimidos", pero sí un ACTH mayor en el "todavía deprimido". Solo los estudios que utilizan el análisis de cortisol en orina o saliva son capaces de predecir la respuesta al tratamiento, pero no el cortisol plasmático, por esto en el estudio de Woo K. et al no se pueden utilizar los niveles de cortisol para determinar si está relacionado con la depresión o no.⁴²

En cuanto al factor neurotrófico derivado del cerebro, según Valassi E. et al.²², los niveles séricos son más bajos en situaciones de estrés inducido, causando trastornos afectivos, incluyendo el trastorno depresivo mayor, incrementándose dichos niveles con el tratamiento antidepresivo.²²

Como afirman Tang A. et al.³⁶ y Sonino N. et al.⁴³, la depresión es la complicación psiquiátrica más prevalente en el SC y potencialmente mortal, que ocurre en más de la mitad de los pacientes, entre el 50%-70% de los casos. Sonino

N. et al.⁴³ también afirma que aparece en la fase prodrómica en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes.

Según Pivonello R. et al.²⁷ este tipo de pacientes se caracteriza por depresión en fases intermitentes, con episodios de exacerbaciones de depresión recurrentes. Muy frecuentemente en intervalos irregulares. Además, todos los dominios del síndrome de depresión incluyen funciones de humor, afecto, vegetativas y cognitivas. En algunos pacientes se puede presentar un estado de ánimo depresivo al despertar y mantenerse a lo largo de todo el día y días posteriores; en otros pacientes, el estado de ánimo depresivo ocurre repentinamente durante el día.²⁷

Como afirma el estudio de Michaud K. et al.³¹, el funcionamiento cognitivo en el trastorno depresivo se caracteriza por una velocidad reducida en el procesamiento de la información en subtareas automáticas, y la relación entre la velocidad cognitiva y el cortisol no es causal sino mediada por la depresión.³¹

En Santos A. et al.²⁶, en pacientes con lesiones cerebelosas derechas, el tamaño de la lesión se ha correlacionado con la gravedad de la depresión. De hecho, el cerebelo se ha asociado con el procesamiento emocional. Y aunque no se encontró ninguna correlación entre la depresión y la corteza del cerebelo, puede que exista un cierto grado de lateralización para el procesamiento emocional, estado de ánimo, y depresión en el cerebelo.²⁶

La depresión durante la fase activa de la enfermedad se ha asociado con la edad avanzada, el sexo femenino, una afectación clínica más grave, la ausencia de adenoma hipofisario detectable, unos niveles previos más altos de cortisol y los eventos de vida adversos en épocas pasadas.³⁵

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing se tratan mediante cirugía transesfenoidal, en algunos casos seguidos de radioterapia postoperatoria y/o tratamiento farmacológico. Tras el exitoso tratamiento del hipercortisolismo, tanto las características físicas como los síntomas psiquiátricos tienden a mejorar sustancialmente, aunque una serie de síntomas como depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y disminución de la calidad de vida persiste tras varios años de remisión del Síndrome de Cushing.²⁴

En la revisión de Aulinas A. et al.⁸ se afirma que tras 12 meses de la corrección del hipercortisolismo, persistía psicopatía en un 24% de los pacientes, principalmente depresión atípica, aunque si bien es cierto que durante la fase activa ese porcentaje ascendía al 66%⁸, de lo que extraemos que la depresión desapareció con el tratamiento del hipercortisolismo en un 42% de los pacientes.

La sintomatología depresiva es el principal predictor negativo de la calidad de vida y retrasa el diagnóstico. Su patogenia es probablemente multifactorial, no solo incluye una alteración en el eje Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, sino también estrategias de afrontamiento inadecuadas, toma de decisiones deficiente, estrés previo o retraso en el diagnóstico. La evidencia reciente sugiere que el diagnóstico y tratamiento tempranos son predictores clínicos positivos de la calidad de vida de los pacientes con SC, por tanto una adecuada formación de los profesionales reduciría su fuerte impacto.²²

2.2.2. Ansiedad

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud de 2017, la ansiedad afecta al 3.6% de la población. La indefensión caracteriza también a la ansiedad, pero en este caso el individuo no está seguro de que esta expectativa de indefensión vaya a mantenerse en el futuro. Pero las experiencias con situaciones de indefensión continuadas a lo largo del tiempo, incrementan la probabilidad de que la persona desarrolle desesperanza y, por tanto, depresión, apareciendo un síndrome mixto de ansiedad y depresión que, posteriormente, puede conducir a la depresión pura.³⁹

Aproximadamente un 79% de los pacientes con enfermedad de Cushing cumplieron con los criterios para el desorden de ansiedad generalizado (un porcentaje que era más alto que el del desorden depresivo mayor) y el 53% satisficieron los criterios para el desorden del pánico.^{7,36,43}

Aunque según Santos A. et al.³⁵, el porcentaje de pacientes con SC que sufren trastorno de pánico se sitúa entre el 3% y el 37%, y se asocia a una etapa más crónica de la enfermedad.³⁵

De forma generalizada, una amplia gama de pacientes, especialmente en la primera fase del hipercortisolismo activo, sufren vivencias de estado de ánimo ensalzado, con hiperactividad, aumento de la ambición y disminución del descanso, aunque desaparece con el transcurso del tiempo.²⁷

Todo lo anterior sugeriría una asociación fuerte entre el SC y los desórdenes de ansiedad, que también están presentes el 50% de los pacientes con enfermedad depresiva mayor y es difícil establecer si las altas tasas de ansiedad son simplemente una consecuencia de la depresión o son una entidad autónoma.⁷

Santos A. et al.³⁵ afirman que los trastornos de ansiedad también tienden a mejorar con el tiempo, sin embargo, los estudios que utilizan cuestionarios han demostrado que los pacientes en remisión de SC todavía tienen puntuaciones de ansiedad más altas que los pacientes de control sanos.

Según Dimopoulou C. et al.⁴⁴, en su estudio, se demostró que los pacientes con SC mostraban un patrón distinto de personalidad que el grupo control sano, rasgos asociados con ansiedad alta y bajo comportamiento de externalización, es decir eran menos extrovertidos. Presentaban más preocupaciones anticipadas y pesimismo, mayor temor, incertidumbre, timidez, fatiga y astenia. Eran más neuróticos y menos sociables.

Dichos cambios de personalidad deben tenerse en cuenta en el diagnóstico y tratamiento del SC, ya que podrían interferir en la comunicación médico-paciente y desafiar el funcionamiento social y psicológico de los pacientes. Y también lo asocian a la pérdida de la integridad cortical y subcortical debido al exceso crónico de cortisol, encontrando una correlación positiva entre los rasgos de comportamiento y el volumen del hipocampo, y particularmente con la porción anterior de la materia gris del hipocampo derecho.^{21,44}

En Crespo I. et al.²⁵, también se estudiaron los niveles de Creatinina, que es un marcador de energía. Su concentración es relativamente constante en el cerebro y se considera muy estable. En este estudio se encontraron niveles ligeramente más bajos de Creatinina en los pacientes con SC, comparados con los controles sanos, con una interrupción de la producción de energía cerebral y la escasez de ATP (que son frecuentes tras periodos de intensa actividad neuronal). Especulando que la exposición a largo plazo a altos niveles de cortisol, podría causar hiperactividad e hipermetabolismo en la corteza prefrontal y en consecuencia, el consumo excesivo de Creatinina; y una disminución de sus niveles puede hacer que los pacientes con SC sean más susceptibles a alteraciones emocionales y ansiedad.

Se han descrito alteraciones de la concentración de N-acetil-aspartato y glutamato en la corteza prefrontal en pacientes con trastornos de ansiedad, y este estudio demostró que la N-acetil-aspartato total se correlacionaba negativamente con el estado de ansiedad.²⁵

2.2.3. Otros trastornos psiquiátricos

El síndrome de Cushing también puede estar asociado con otros trastornos psiquiátricos. Se ha diagnosticado manía o hipomanía en 3-30% de los pacientes, la euforia sostenida rara vez se ve pero las fluctuaciones por debajo del umbral del estado de ánimo son comunes y pueden estar entre las manifestaciones tempranas de la enfermedad. También se pueden presentar trastornos psicóticos en el 8% de los pacientes, siendo más frecuentes en los carcinomas suprarrenales donde el grado de hipercortisolismo es extremo. También se han encontrado puntuaciones más altas en fobia social y apatía, aunque no se han estudiado con criterios diagnósticos específicos.^{35,43}

Respecto a la personalidad, poco se ha estudiado aún sobre la correlación entre SC y trastornos de la personalidad. No se han realizado estudios sobre la prevalencia de ningún trastorno de personalidad específico aunque sí se ha relacionado con rasgos de personalidad maladaptativos o relacionados con la ansiedad desde una perspectiva dimensional, al comparar pacientes con SC con pacientes control sanos o con individuos con adenomas hipofisarios no funcionales. Esto podría deberse al exceso crónico de cortisol, que afecta el sistema nervioso central, especialmente la disminución del volumen del hipocampo, que se relaciona con la modulación de la personalidad.³⁵

Además, esta enfermedad se asocia a otros síntomas que aunque no cumplan exactamente con los criterios de un trastorno psiquiátrico, es necesario considerarlos debido al efecto que tienen en la vida de los pacientes. Entre estos se encuentran: reducción de la libido en hasta un 50-69% de los pacientes, irritabilidad en hasta el 86% (parece ser el síntoma más temprano que aparece), insomnio temprano (29%), insomnio medio (69%), insomnio tardío (57%), labilidad emocional (17%), y todos ellos parecen estar relacionados con un mayor grado de hipercortisolismo (niveles aumentados de ACTH y/o cortisol) (27, 35). Las ideas suicidas también están presentes en pacientes con SC, y muchos de los problemas se mantienen tras el tratamiento del SC, según afirma Aulinas A. et al.⁸.

La psicosis grave en pacientes con enfermedad de Cushing es rara y difícil de tratar, y en el estudio de Bilgin YM. et al.⁴⁵ se presenta un caso de este tipo. Se estudió a una mujer de 46 años que padecía SC causado por un carcinoma inoperable de pulmón. Tras recibir quimioterapia y radioterapia presentó psicosis severa, que no respondía al tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales. Se inició tratamiento intravenoso con etomidato, que bloquea la síntesis de cortisol, y por vía oral mediante sonda nasogástrica con mifepristona, que compite con el cortisol para unirse a sus receptores. Después de 5 días se normalizaron los niveles de ACTH, cortisol y desaparecieron los signos de psicosis. De lo que se puede extraer que si no se tratan los desórdenes metabólicos y hormonales que son la causa primaria de la psicosis, no se conseguirá una resolución de la misma, de ahí la gran importancia de hacer un buen diagnóstico.⁴⁵

En el estudio de Yanes M. et al.⁴⁶, también se estudió a una paciente con psicosis, aunque la paciente ya presentaba algunos trastornos psiquiátricos anteriores a padecer la enfermedad de Cushing. La psicosis aumentada con el diagnóstico del SC en este caso, está relacionada con las hormonas esteroideas, que modulan mecanismos intracerebrales a través de su unión a receptores específicos, y suele acompañarse de síntomas paranoides, pudiendo aparecer tanto en el hipercortisolismo endógeno como exógeno.⁴⁶

De todo ello se puede extraer que la exposición previa y crónica a niveles altos de glucocorticoides (cortisol), e incluso tras el restablecimiento a unos niveles adecuados, aumentan la vulnerabilidad a factores estresantes, y que el SC se asocia a una mayor psicopatología, principalmente depresión atípica⁸. Aunque también es cierto que después de la normalización de cortisol que conduce a la remisión del SC, las mejoras de las alteraciones psiquiátricas ocurren gradualmente en el tiempo, existiendo controversia en cuanto a la recuperación completa.³⁵

2.2.4. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones psiquiátricas

Diagnóstico

Es importante tener en cuenta que algunos estudios sobre la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en personas con SC solo detectaron la presencia o ausencia de síntomas en lugar de proporcionar un diagnóstico completo. La presencia de síntomas depresivos no siempre indica el diagnóstico de un trastorno depresivo mayor. Por ejemplo, una mala calidad de vida y síntomas físicos graves derivados del SC podrían causar tristeza y ansiedad, pero no conducir a un trastorno afectivo completo, de ahí la gran importancia de realizar un diagnóstico correcto.

El diagnóstico psiquiátrico no es fácil de establecer y debe ser realizado por especialistas. Por lo tanto, si existe sospecha de psicopatología, es esencial que los pacientes sean evaluados por profesionales de salud mental capacitados y con experiencia en evaluación clínica.³⁵

El Anexo 1 muestra una tabla resumen con los principales síntomas de algunos de los diagnósticos psiquiátricos

más comunes que se pueden encontrar en el SC (según el DSM-V).

Para realizar este diagnóstico se pueden utilizar diferentes instrumentos que evalúan los signos y síntomas durante la entrevista clínica y que van a ser de utilidad para establecer diagnósticos, establecer unos objetivos y evaluar los resultados. Algunos ejemplos son la entrevista neuropsiquiátrica internacional, la entrevista clínica estructurada o los cuestionarios autoinformados, que van a proporcionar información valiosa para decidir si es necesaria una evaluación psiquiátrica más completa. Y lo que es más importante, establecer un feedback que ayudará a los pacientes a sentirse entendidos, más cómodos y establecer una relación terapéutica que facilite el proceso.³⁵

Las principales escalas utilizadas en los estudios revisados como Pivonello R. et al.²⁷ o Valassi E. et al.²², entre otros, para evaluar estos trastornos son:

- *Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II)*: Tiene 21 artículos con una escala de cuatro puntos que van de 0 a 3. El total la puntuación es la suma de cada calificación de ítem y puede variar de 0 a 63. Las puntuaciones más altas indican síntomas depresivos más graves.
- *La Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)* incluye 20 ítems que miden la frecuencia de síntomas depresivos de los sujetos en una escala de cuatro puntos que van de 0 a 3. CES-D se puede dividir en cuatro subescalas evaluando: (1) afecto deprimido, (2) depresión vegetativa, (3) pérdida de bienestar y (4) relaciones interpersonales. Las puntuaciones más altas indican una mayor frecuencia de síntomas depresivos.
- *Programa afectivo positivo y negativo (PANAS)* es una medida informada de las emociones positivas y negativas en la semana pasada. PANAS consta de 20 palabras (10 reflejan efecto positivo y 10 efecto negativo), que se califican de 1 a 5. Una puntuación más alta indica más intensidad en la emoción. El balance afectivo (puntaje total) se calcula como la diferencia entre afecto positivo y afecto negativo^{27,22}.

Criterios diagnósticos de trastorno de depresión mayor según DSM-V

- A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo periodo de dos semanas y representan un cambio de funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de placer.
1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
 2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación)
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución del apetito casi todos los días.
 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.
 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.
- D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaniaco.

Fuente: American Psychiatric Association. DSM-V.⁴⁷

Criterios diagnósticos de trastorno de ansiedad generalizada según DSM-IV

- A. Ansiedad o preocupación (expectación aprehensiva) exagerada acerca de un número de eventos o actividades de la vida diaria en un periodo de 6 meses o más, en los que la persona ha estado inquieta más días de lo esperado. En niños y adolescentes la preocupación o ansiedad se relaciona con aspectos atléticos, académicos o desenvolvimiento social.
- B. La persona encuentra dificultad para controlar la preocupación.
- C. La ansiedad y preocupación están asociadas con tres o más de los siguientes 6 síntomas (en niños solo es requerido un ítem):
1. Inquietud
 2. Fatigabilidad fácil
 3. Dificultad para concentrarse o "poner la mente en blanco"
 4. Irritabilidad
 5. Tensión muscular
 6. Disturbios del sueño (dificultad para conciliarlo o tener un sueño reparador)
- D. El foco de la ansiedad o preocupación no está limitado a un trastorno del eje Trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por ansiedad de separación, trastorno de somatización, hipocondriasis o Trastorno de estrés postraumático.
- E. La ansiedad, preocupación, o los síntomas físicos causan significativa alteración en el funcionamiento de áreas tan importantes como la social u ocupacional.
- F. El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una condición médica general (hipertiroidismo) y no acontece exclusivamente durante un trastorno del afecto, un trastorno psicótico o un trastorno profundo del desarrollo.

Fuente: American Psychiatric Association. DSM-IV.⁴⁸

En las diferentes fases del SC, los trastornos afectivos juegan un papel negativo en la calidad de vida y en el funcionamiento social, lo que reduce el cumplimiento e incrementa la morbimortalidad. De ahí que sea tan importante realizar un adecuado seguimiento a los pacientes, incluso tras haber recibido tratamiento. Por tanto, el monitoreo de los síntomas psiquiátricos es necesario para mantener una buena calidad de vida en estos pacientes.

Además, los profesionales de la salud no pueden olvidar que la enfermedad de Cushing es una enfermedad crónica, es decir, exige una evaluación continua. Y debido a que los trastornos psiquiátricos pueden persistir o incluso empeorar tras la remisión a largo plazo de la enfermedad, el seguimiento de los síntomas psíquicos siempre debe considerarse, tanto en la fase activa como después de la remisión de la enfermedad.³⁵

Tratamiento

El manejo de los síntomas psiquiátricos es una preocupación importante en el SC. Los niveles más altos de cortisol parecen ser más importantes para los síntomas psiquiátricos que la etiología. De hecho, se han descrito mejoras en la depresión, la ansiedad y otras alteraciones afectivas después de reducir los niveles de cortisol con tratamiento médico (ketoconazol, metirapona y mifepristona, radioterapia y/o cirugía). Por tanto, en la mayoría de casos, la psicopatología mejora después de la normalización del cortisol, por lo que la primera recomendación sería el tratamiento del hipercortisolismo.

Pero, en el caso de que la cirugía no sea posible o no sea efectiva, las terapias de segunda línea incluirán una segunda cirugía, radioterapia y tratamiento médico. La administración de fármacos psicotrópicos también puede conducir a una mejoría en los síntomas psiquiátricos, especialmente en la depresión, y principalmente para pacientes con SC más grave o en pacientes con antecedentes de trastorno depresivo mayor. Sin embargo, lo más deseable es normalizar primero los niveles de cortisol antes de prescribir un antidepresivo ya que los pacientes pueden no responder adecuadamente a los antidepresivos hasta que los niveles de cortisol se normalicen.

Si se requiere tratamiento antidepresivo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden tener un efecto parcial sobre la depresión durante la enfermedad activa, mientras que los antidepresivos tricíclicos tienen un efecto muy leve. Sin embargo, los inhibidores de la síntesis de corticosteroides (como ketoconazol, metirapona o aminoglutetimida) pueden ser más efectivos para mejorar los síntomas depresivos durante el hipercortisolismo activo.

Como recoge Santos A. et al.³⁵, algunos informes de casos indican que la psicosis inducida por cortisol mejoró después de usar la mifepristona, aunque entre sus efectos a largo plazo se encuentran alteraciones endometriales, por lo que su uso en mujeres en edad fértil aún debe ser más estudiado. Incluso en pacientes con enfermedad de Cushing con síntomas psicóticos graves o depresión psicótica, otra opción sería considerar el uso de medicamentos antipsicóticos sintomáticos como aripiprazol, olanzapina, risperidona o que-

tiapina (aunque en algunos pacientes con enfermedad activa pueden no ser efectivos). Al usar estos medicamentos, se recomienda controlar el peso, niveles de lípidos y glucosa, y los efectos secundarios como los extrapiramidales.

Cuando se requiere un antidepresivo, la elección debe ser consensuada con el paciente dependiendo de los efectos adversos e interacciones potenciales. La primera opción son los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) porque tienen un riesgo-beneficio favorable. Entre ellos encontramos: citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina. Ajustando la dosis según la evolución del paciente.

Por otro lado, si los pacientes presentan síntomas de ansiedad de moderados a graves, se utilizarán benzodiazepinas, aunque su uso debe ser controlado por riesgo de dependencia.

El uso de glucocorticoides en el SC también pueden influir en múltiples aspectos de la neurotransmisión serotoninérgica y son fundamentales para el desarrollo de la depresión, por lo que las estrategias anti-glucocorticoides pueden mejorar la efectividad de los antidepresivos en la práctica clínica.³⁵

La reevaluación de algunos de estos pacientes después de la reducción de los niveles de cortisol mostró una tasa reducida de diagnósticos psiquiátricos, con mejoras en la depresión, ansiedad, síntomas somáticos y puntuaciones de neuroticismo.³⁶ En pacientes en los que ha remitido el SC y por tanto se han normalizado los niveles de cortisol pero aun así persisten los síntomas psíquicos, las psicoterapias pueden ser útiles para ayudar al paciente a aceptar las consecuencias de este trastorno crónico.³⁵

Si los pacientes presentan depresión severa o no responden a este tratamiento antidepresivo, deberán intervenir un profesional de salud mental y trabajar conjuntamente. El tratamiento entonces posiblemente será el aumento de la dosis, cambio a otro antidepresivo, combinaciones de varios antidepresivos, combinación de terapias psicológicas y farmacológicas.

Durante todo el proceso, proporcionar una información adecuada al paciente será esencial para que ellos mismos sientan que tienen control sobre su enfermedad. Los programas de educación del paciente, la psicoterapia de apoyo y la psicoeducación pueden ser muy útiles, y deberían combinarse con los tratamientos anteriores.³⁵

Según Martin JC. et al.⁵⁰, el 97% de las personas con depresión y ansiedad reciben tratamiento farmacológico pero la preferencia de los pacientes es la intervención psicológica. Eso conlleva muchos abandonos del tratamiento farmacológico al no estar disponible el tratamiento de su elección en Atención Primaria.⁵⁰

Según Brykalski J. et al.⁴⁹, ocurrió una recuperación completa en el 95% de los pacientes en los que se había instaurado un tratamiento para reducir los niveles de glucocorticoides, en el 85% de los pacientes que habían sido tratados con antipsicóticos y en el 100% de los pacientes a los que se había administrado ambos procedimientos.

Hasta ahora, el haloperidol es el antipsicótico más utilizado en el tratamiento de la Psicosis esteroidea, aunque en algunos casos también se utilizaron antipsicóticos de segunda generación como risperidona y Olanzapina.⁴⁹

El estudio de Rasmussen SA. et al.³³ estudiaba a una paciente con un macroadenoma hipofisario con SC con una larga trayectoria de depresión refractaria y características psicóticas que finalmente se resolvieron 5 años después de la cirugía sin la necesidad de medicamentos psicotrópicos.³³

La mayoría de las personas atendidas por depresión y ansiedad en atención primaria no reciben un tratamiento adecuado, pero tampoco lo hacen en salud mental, debido a la excesiva demanda de trastornos mentales comunes, lo que conlleva distanciar las citas individuales más de lo recomendable. El consumo de ansiolíticos e hipnóticos no ha dejado de crecer en España desde el año 2000, a pesar de que las guías desaconsejan su uso como primera y segunda elección para tratar estos trastornos. La colaboración con los médicos de familia podría reducir el porcentaje de pacientes derivados con medicación, utilizando los tratamientos psicológicos como primera línea de elección, tal como recomiendan las guías de práctica clínica.⁵⁰

Según afirman Novoa-Gómez MM. et al.⁷ en su artículo, la dimensión social también juega un papel fundamental en el afrontamiento de la enfermedad de Cushing. Los pacientes tienden a tener conflictos familiares y en su vida social en general, por lo que el apoyo y comprensión de su entorno es esencial. Aunque la teoría muestra frecuentemente el aislamiento de estos pacientes, su bienestar aumenta cuando están rodeados de familiares, amigos o conocidos, en cambio perciben que su bienestar disminuye cuando están solos, favoreciendo los estados depresivos.⁷

El reconocimiento temprano y el establecimiento oportuno de un manejo apropiado pueden minimizar la morbilidad y mortalidad tan significativas.

2.3. Identificar el rol de enfermería en la atención a la salud mental de los pacientes con síndrome de Cushing

En 1974 se realizó el Informe Lalonde en el cual se conceptualizó la salud a través de cuatro elementos que la conforman: biología, estilos de vida, medio ambiente y recursos en salud. Es entonces cuando se pone en auge la expresión "Promoción de la Salud", ya que es por medio de ella por la cual el propio individuo aprende determinados hábitos en salud que van a generar unos cambios saludables en su estilo de vida, y por tanto va a influir en su estado de salud.⁶

La patogenia de la enfermedad de Cushing y de los síntomas psicológicos es multifactorial, no solo se trata de un eje hipotalámico desregulado, sino también de estrategias de afrontamiento, toma de decisiones deficiente, rasgos de personalidad, estrés previo, etc.²²

Sensibilizar a los pacientes acerca de los síntomas psicológicos y físicos que conlleva el SC es el primer paso para ayudarles a entender este difícil período. Preparar al paciente para que pueda superarlo, hacer frente a las consecuencias y facilitar la mejora de las mismas a largo plazo, ya que tien-

den a experimentar sentimientos persistentemente negativos.¹⁹

Se debe tener en cuenta que los trastornos cognitivos y psiquiátricos, así como los seguimientos periódicos para evaluar la función hipofisaria y para detectar posibles recurrencias de hipercortisolismo, suponen un estrés adicional para estos pacientes, empeorando a su vez los problemas psicológicos y con ello su calidad de vida. Alentar y enseñar a los pacientes a cuidarse a sí mismos puede hacer que se sientan mejor, además del apoyo de amigos y familiares, para que se sientan "útiles", y tengan las riendas de su vida.

Asumir nuevas aficiones, plantearse nuevos objetivos o desafíos dentro de sus capacidades, así como seguir dietas saludables, hacer ejercicio de forma regular y tomar el tratamiento prescrito correctamente influirá en su calidad de vida. Transmitir un mensaje de esperanza de que a pesar de los cambios, es posible ser feliz si se trabaja en ello. Cada paso marcará la evolución de la enfermedad, y para enseñar el camino están los profesionales de la salud que son la pieza clave.

Se ha demostrado que un programa educativo de enfermería, específico, dirigido a los pacientes con SC, ejerce un efecto positivo en diferentes hábitos de sus vidas, adherencia a la terapia, patrón de sueño y reducción del nivel de dolor, y paralelamente, mejora su calidad de vida.

Por otro lado se sabe que si el paciente tiene depresión, sentimientos o pensamientos negativos, la recuperación de la calidad de vida se torna más difícil.¹⁹

Según el artículo de Martínez MA. et al.⁴⁰, la percepción del paciente sobre la información recibida en todos los ámbitos de su patología (signos y síntomas, pruebas complementarias, complicaciones y tratamiento) varía. De tal forma que en el estudio, la mayoría de pacientes presentan un nivel alto en referencia a la información recibida en el conocimiento del SC (88%), el tratamiento (80%), los signos y síntomas (65%), las complicaciones (60%), las pruebas complementarias (60%) y destaca el bajo conocimiento del paciente sobre los factores de riesgo (24%). Además, también se refleja una baja percepción de información recibida sobre ámbitos como patrones de descanso, actividad sexual, actividad física, hábitos de vida, hábitos nutricionales y aspectos psicológicos, reflejando por tanto, un déficit de información en áreas que definen las necesidades básicas del paciente.⁴⁰

El paciente y su familia deben ser conocedores de las razones por las que deben cambiar sus hábitos de vida, así como la forma de llevarlo a cabo. El autocuidado es fundamental en esta patología y no puede llevarse a cabo sin un nivel de conocimientos e información amplio, sencillo y adaptado a las características de cada paciente de manera individualizada.

Los resultados demostraron que en el ámbito en el que se había recibido menos información era en el de los factores de riesgo que los pacientes presentan por padecer SC.

La literatura refuerza la importancia de controlar dichos factores de riesgo en poblaciones específicas como diabéticos, hipertensos, obesos, etc., para disminuir la morbi-

mortalidad. Además, según expresaban los propios pacientes, mucha de la información que conocían, era producto de la indagación por parte de ellos mismos sobre su propia patología.

La existencia de instrumentos (guías educativas, sesiones, etc.) es fundamental, por ejemplo la "Guía educativa para el paciente con Síndrome de Cushing"⁵⁴ para mejorar la información proporcionada por los profesionales, y representa el primer documento que tanto a nivel nacional como internacional se elaboró desde un enfoque enfermero y en colaboración con el paciente.⁴⁰

En el artículo de Ledón L. et al.⁵¹ se describe cómo las mujeres dan más énfasis a los aspectos estéticos, relacionándolo con las representaciones de género que tradicionalmente han definido a la mujer, con unas determinadas cualidades psíquicas, corporales, unos roles y expectativas.

Según testimonios, la mujer lo vive como un proceso de desestructuración de su identidad genérica, de pérdida de su femineidad a partir de lo corporal.

Al explorar si la dimensión género (femenino o masculino) influía en la forma de vivir estos procesos de salud, se encontró que a las mujeres les era más difícil enfrentar esta enfermedad por 3 razones: porque los cambios corporales en ellas se hacían más ostensibles dada su naturaleza femenina; porque debido a ello dichos cambios serían más percibidos y señalados por la sociedad; y por las sobrecargas de roles, que pueden disminuir el tiempo dedicado a sus propios cuidados de salud.⁵¹

Una diferencia de género interesante en el proceso de diagnóstico fue que, en el estudio de Kreitschmann-Andermahr I. et al.⁵², las mujeres informaron haber observado la aparición de síntomas relacionados con el SC con mucha más frecuencia que los hombres. Si esta diferencia se debe a aspectos específicos de género en la presentación de los síntomas o a una mejor conciencia de las mujeres para detectar cambios corporales relacionados con la enfermedad, sigue siendo una cuestión de especulación.⁵²

En el SC también se refieren debilidad muscular, osteoporosis, edemas, dolores lumbares, hiperlipidemia, cálculos renales, infecciones inusuales, hipertensión arterial, además de trastornos menstruales e infertilidad. Y por último, los sujetos refirieron como las manifestaciones más impactantes las psicológicas, principalmente las mujeres. Las manifestaciones psicológicas, además de los cambios físicos, involucran la percepción subjetiva del paciente.

Se caracterizaban por sentimientos de tristeza y desesperanza, hipersensibilidad, temores, inquietud y aprehensión, preocupación, trastornos del sueño y del apetito, sentimiento de discapacidad, irritabilidad, depresión y/o ansiedad que impactaron sobre las prioridades, motivaciones e interacciones sociales, en especial dentro de la familia.

Sin embargo, no todos los sujetos de este estudio enfocaron este cambio de forma negativa. Algunos se centraron en su crecimiento como ser humano a partir de la experiencia de la enfermedad, estructurando sus identidades desde un sentido de estabilidad y congruencia.⁵¹

En vista de la alta carga de enfermedad de los pacientes con SC y la calidad de vida deteriorada, Kreitschmann-Andermahr I. et al.⁵³ realizaron una encuesta para obtener información sobre la angustia subjetiva que originaba la enfermedad y las necesidades específicas de los pacientes en términos de medidas de apoyo, más allá de las intervenciones médicas. Respondiendo el cuestionario un total de 84 pacientes estadounidenses y 71 alemanes.

Los pacientes habían sido tratados con cirugía y en ambos países indicaron sufrir síntomas relacionados con Cushing, rendimiento reducido y problemas psicológicos.

Esta es la primera encuesta informada por un paciente, lo que demuestra la necesidad de apoyo adicional además de las intervenciones médicas en pacientes con SC. Los resultados obtenidos por medio del cuestionario reflejan las necesidades de apoyo no satisfechas, a pesar de recibir atención médica en los modernos entornos de salud.

En línea con la alta angustia que ocasionaba la enfermedad, la mayoría de los encuestados (97% de EE. UU., 87% de Alemania) declararon que querían apoyo adicional en cualquier momento a lo largo del curso de la enfermedad, especialmente justo después del diagnóstico y durante el primer año de tratamiento. Por ende, muchos de ellos estaban dispuestos a pagar por ese apoyo adicional.

Un programa de apoyo adecuado debería abarcar el tiempo cercano al diagnóstico y primer año después del tratamiento, ya que la repentina reducción de los niveles de cortisol puede ser muy estresante para el paciente.

Los temas que deberían ser tratados porque son los más solicitados en ambos países son: la comunicación, ayudar a exteriorizar sus sentimientos y pensamientos, el asesoramiento nutricional y el ejercicio, y manejo del estrés.

Los grupos de apoyo físicos, es decir, en persona, son muy deseados, ya que los pacientes están dispuestos a recorrer distancias considerables y pagar por dichos programas, aunque los pacientes alemanes parecen preferir los programas escritos a modo de información en folletos.

Lo que pacientes de ambos países comparten es el interés por las formas de apoyo a través de la web, principalmente por la facilidad que ello otorga y la no necesidad de desplazamiento.

Una cuarta parte de los pacientes de EE. UU., informan que el intercambio de sensaciones y comunicación con otros pacientes les fue de gran ayuda, por lo que es posible que el simple hecho de que el paciente tenga acceso a todo el apoyo existente, mejore su bienestar.⁵³

2.3.1. Educación sanitaria sobre los problemas que origina el SC

Por medio de diversos recursos educativos como por ejemplo folletos divulgativos sobre el SC, guías para los pacientes con recomendaciones para el autocuidado en todas las facetas, talleres grupales, etc. En ellos se daría prioridad a intentar paliar las siguientes alteraciones causadas por el SC:

Alteración en el patrón de sueño

Los trastornos del sueño pueden influir sobre los sistemas: metabólico-endocrino, inmunológico, sistema nervioso (provocando desorientación, paranoias, agitación, alucinaciones). El SC puede aumentar los despertares y un retraso en el comienzo de las fases del sueño profundo. Desde enfermería se pueden enseñar pautas de "higiene del sueño", que son medidas no farmacológicas que mejoran la calidad del sueño, por ejemplo mediante el cambio de hábitos dietéticos, de ejercicio, disminuyendo otros factores como el dolor, la fatiga, el estrés, tratando la depresión, etc.⁶

Las medidas que propone la nueva guía educativa para pacientes con SC son⁵⁴:

- Ejercicio moderado de forma regular
- Control de las necesidades fisiológicas antes de ir a la cama (sed, hambre, etc.)
- Dieta equilibrada.
- Controlar los ruidos ambientales.
- Evitar café, té, bebidas estimulantes en general, nicotina, etc.

Dolor

El dolor mal controlado conduce a discapacidad tanto física como psicológica y social. Su abordaje se basa en terapias farmacológicas pero también no farmacológicas como la terapia cognitivo-conductual, incluyendo técnicas de relajación, estrategias destinadas a potenciar conductas saludables y terapias físico-rehabilitadoras como higiene postural, ejercicios locales o ejercicio aeróbico regular (musicoterapia, yoga, reiki, etc.).⁶

Las recomendaciones que propone la Guía Educativa⁵⁴ específicamente para la Osteoporosis causada por el SC y el dolor que puede provocar son:

- Ingesta de calcio diario (800-1200 mg/día). Vitamina D (400-800 UI/día). Potasio en frutas, tomates, etc.
- Ejercicio aeróbico: natación, caminar,...
- Prevención de caídas.
- Evitar el stress aplicando técnicas de relajación.
- Evitar el reposo prolongado en cama.
- No adoptar posturas inadecuadas. Correcta alineación corporal (pies apoyados en el suelo y buen apoyo en zona lumbar).
- Mantener peso adecuado para evitar sobrecargar la región lumbar.

Sedentarismo

Debido a las diversas comorbilidades que puede presentar el paciente con SC como dolor, obesidad, fatiga, depresión, debilidad muscular, etc., puede darse un aumento en el nivel

de inactividad de los pacientes. Por tanto, un programa de actividad física continuado es una de las prioridades (ejercicio aeróbico con una frecuencia regular de 45 minutos, 3 veces a la semana).

Alteración en la función sexual

No hay mucha información acerca de un tratamiento eficaz para revertir esta situación, pero el artículo de Martínez MA. et al.⁶ recoge que una disminución de peso, del Índice de Masa Corporal, un aumento del ejercicio físico y la aplicación de terapias de psicoeducación pueden ser medidas efectivas, siendo muy importante la comunicación y relación terapéutica enfermera-paciente, para poder tratar este tema.

Factores de riesgo cardiovascular

Los beneficios de los programas educativos se obtienen cuando se cumplen unas pautas de actividad física regular y modificaciones en los hábitos de vida, con seguimiento del paciente en un tiempo superior a los 6 meses. Promover la disminución del consumo de grasas saturadas, de alcohol, tabaco, azúcar, sal, el aumento de fibra en la dieta, y reducir los niveles de estrés y aumentar la adherencia al tratamiento, garantizan la disminución de la morbimortalidad en pacientes que presentan enfermedades como el SC, ya que se conseguirá reducir el colesterol plasmático, los niveles de tensión arterial o el peso, con la consiguiente disminución de consumo de fármacos.

Los estudios confirman que cuanto más prolongado sea el período de intervención, mayor significancia se conseguirá en cuanto a los cambios en los factores de riesgo cardiovasculares que conlleva padecer la Enfermedad de Cushing.⁶

Algunas Recomendaciones de la Guía Educativa⁵⁴ en el SC para estos factores son:

- *Para la hipertensión arterial:*
 - » Mantener un peso normal.
 - » Alimentación rica en frutas y verduras y bajo contenido en grasas.
 - » Realizar actividad física aeróbica durante 30 minutos al día, todos los días de la semana.
 - » Moderar el consumo de alcohol
 - » Cocción al vapor de los alimentos.
 - » Consumir menos de 2,4 g de sodio al día (una cucharadita de café rasa).
- *Para la obesidad:*
 - » No tomar bebidas alcohólicas.
 - » Respetar los horarios de las comidas.
 - » Consumir verduras, frutas, carnes y pescados frescos.
 - » Comer sentado, despacio y masticando bien los alimentos.

- *Para el colesterol:*
 - » Comidas fraccionadas.
 - » Evitar derivados cárnicos: embutidos, patés, salchichas, hamburguesas comerciales, etc.
 - » Reducir el consumo de grasas saturadas (no utilizar precocinados, salsas o bollería) y aumentar el consumo semanal de pescado a unas cuatro raciones (especialmente pescado azul).
 - » Cocción hervida y plancha.
 - » Aumentar proteínas vegetales y disminuir proteínas animales.
 - » Consumir legumbres 3 veces en semana.
 - » No más de 2 vasos de vino al día.

Sea cual sea el ámbito que se haya visto afectado, la enfermera deberá comenzar con una valoración integral, estableciendo una relación terapéutica de confianza con el paciente. Y realizar el seguimiento del paciente de forma continuada y programada. En cada sesión educativa se podrá informar al paciente sobre estos ámbitos y proporcionar unas pautas, por ejemplo tablas de alimentos, llevar una cartilla de autocontrol actualizada con peso diario, cifras de tensión arterial, nivel de dolor con una escala analógica visual, control de glucemia capilar (sí procede), tabla de ejercicios, así como fármacos analgésico que precisa.⁶

En el estudio de Martínez MA. et al.⁶ en el que se realizó un seguimiento de los pacientes al haber aplicado las sesiones anteriores, se demostró que la Escala Visual Analógica de dolor tendió a disminuir progresivamente en cada visita, un 89% de pacientes refirieron mejoría en cuanto al descanso, aumentaron el tiempo de actividad física y se redujo el gasto sanitario en cuanto a ingresos hospitalarios del grupo de estudio y visitas médicas no programadas, obteniendo mejor puntuación en el cuestionario de calidad de vida (CushingQoL) que el grupo control que no había recibido intervención educativa. Las conclusiones que podemos extraer son que unas sesiones educativas programadas ya sean individuales o grupales, en pacientes con SC, y llevadas a cabo desde el ámbito enfermero, mejoran la comorbilidad asociada y por tanto su calidad de vida. La mejora del dolor, por ejemplo, disminuye la fatiga, aumenta las horas y calidad del sueño y descanso y aumenta el tiempo dedicado a la actividad física, por tanto la intervención en cualquiera de las facetas afectadas por el SC va a conllevar una mejora en cadena del resto de áreas afectadas.

En general, lo que se consigue con los programas educativos es un aumento del nivel de auto-compromiso del paciente al empoderarlo y hacerle partícipe de su salud y al enseñarle a controlar su enfermedad. Las sesiones no suponen una barrera para los pacientes sino todo lo contrario, cubren sus necesidades y crean unos comportamientos más saludables.

Martínez-Momblán MA. et al.⁵⁵ también desarrollaron un programa educativo de enfermería específico para el SC y sus comorbilidades asociadas, e investigaron su resultado tras hacer el seguimiento del programa en 61 pacientes.

Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas durante una entrevista clínica e incluyó datos personales, edad, Sexo, variables antropométricas, nivel educativo, situación laboral y actividad social.

La intervención educativa se llevó a cabo durante 9 meses, con una duración cada sesión de 2 horas, con intervalos.

La primera sesión fue llamada "línea de base" (1ª), y la última "visita final" (4ª) y los pacientes podían ir acompañados de sus familias. Las otras tres sesiones (2ª, 3ª y 5ª) fueron sesiones grupales.

El objetivo de las sesiones con la familia era que los familiares participaran en el proceso de aprendizaje sobre el SC y la promoción de estilos de vida saludables.

El programa tenía 4 *objetivos principales*:

1. Identificar signos y síntomas de SC y sus comorbilidades.
2. Aprender capacidad de autocontrol y seguimiento de comorbilidades específicas del SC.
3. Aplicar los conocimientos adquiridos para mejorar el resultado de las comorbilidades que afectan negativamente a largo plazo.
4. Dar a los/las pacientes herramientas para facilitar el aprendizaje del proceso y su aplicación.

El grupo que cumplió con el programa educativo tuvo una mejor puntuación en el cuestionario CushingQoL, en comparación con el grupo de control. No se encontraron diferencias entre los pacientes que acudieron a las sesiones. Por el contrario, el grupo control disminuyó su puntuación de CushingQoL desde el inicio hasta el final del estudio, lo que indica un empeoramiento en su calidad de vida.

La intensidad del dolor disminuyó en el grupo que había realizado las sesiones, en comparación con el grupo control. Y también hubo una correlación positiva entre la disminución del nivel de dolor y la mejoría en la calidad de vida.

El grado de realización de actividad física aumentó en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control, en el cual no varió. Se demostró una correlación positiva entre el aumento del nivel de actividad física y la mejora en la calidad de vida.

En cuanto al insomnio e hipersomnia en pacientes con SC, al inicio no se encontraron diferencias entre el grupo que acudía a las sesiones educativas y el grupo control que no lo hacía. Sin embargo, sí hubo una mejora significativa en cantidad (número de horas de sueño) y calidad del en el grupo de intervención. Existiendo correlación positiva entre la cantidad de descanso y la mejora en la calidad de vida.

En relación al estilo de vida saludable, se demostró más adherencia a la aceptación de unos hábitos saludables en el grupo que realizó el programa, en comparación con el grupo control en el que, por el contrario, la adherencia a unos hábitos saludables empeoró.

El grupo de intervención obtuvo menor número de visitas al médico no programadas y admisiones hospitalarias, comparado con el grupo control.

Por el contrario, el número de visitas no programadas se vieron incrementadas a lo largo del periodo de estudio en el grupo control que no realizó las sesiones educativas.

El grupo de intervención tuvo una fuerte motivación que favoreció seguir todas las sesiones educativas y mejorar su estilo de salud. Es decir, esta intervención educativa de enfermería evitó el deterioro de la calidad de vida en pacientes con SC, mejorando los indicadores de vida social, confianza, dolor, descanso y la actividad física.

Esta mejora fue particularmente evidente en pacientes mayores, referidos como los más vulnerables y por lo tanto menos propensos a adquirir hábitos de salud nuevos.⁵⁵

2.3.2. Estrategias específicas para los síntomas psicológicos

En el estudio de Antón V. et al.⁵⁶ se estudia la eficacia de la intervención psicológica grupal desde atención primaria. Para ello se estudió sobre 48 pacientes el efecto de la terapia cognitivo-conductual grupal (7 grupos) en 4 sesiones, de frecuencia semanal, que incluía psicoeducación, higiene del sueño, técnicas de relajación, reestructuración cognitiva, entrenamiento en asertividad, resolución de problemas y manejo del tiempo. Demostrando que con este tipo de intervención se consiguió una reducción significativa de la sintomatología psicológica, especialmente de la ansiedad y depresión, recibiendo el alta un 79% de los pacientes.

Este tipo de intervención en atención primaria supone un tratamiento temprano en pacientes que presentan sintomatología leve, consiguiendo la no medicalización, mantener su nivel de funcionalidad y prevenir la cronicidad de estos trastornos.

Por otra parte se ha demostrado que la aplicación sistemática de la terapia grupal es eficiente en etapas tempranas del tratamiento ya que aumenta el apoyo social, favorece la percepción de normalización, supone un afrontamiento de situaciones sociales diversas, moviliza recursos personales, reduce el aislamiento y promueve las habilidades sociales, entre otros.⁵⁶

En Ontario⁵⁷ van más allá y estudian la Terapia cognitiva conductual adaptándola a la sociedad actual, es decir, a través de Internet, a lo que llama "tecnología de salud".

La terapia cognitiva conductual es una forma de psicoterapia basada en la evidencia, utilizada para tratar la depresión mayor y los trastornos de ansiedad, y en este caso se estructura por medio de Internet. Se trata de un programa guiado que implica la comunicación con un profesional de la salud de forma regular, aunque también puede ser no guiado, sin el apoyo del profesional.

Este estudio examinó cómo de seguro, eficaz y rentable es este tipo de terapia para el tratamiento de adultos con de-

presión mayor o trastornos de ansiedad. Los pacientes que se sometieron a este tratamiento guiado para el trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada y depresión mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas en comparación con las personas que aún estaban en lista de espera. Hubo una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes en comparación con los que no habían recibido la terapia, asociándose a aumentos de la supervivencia.

Aunque no mostraron una mejoría significativa si se comparaban con la terapia cognitivo conductual cara a cara individual o grupal.

Esta terapia por Internet facilita su realización para aquellos que enfrentan desafíos con la terapia cara a cara debido a los costos, el tiempo o la gravedad de su condición. Además, proporciona un mejor control sobre el ritmo, el tiempo y la ubicación de la terapia, así como mayor acceso a material educativo. Aunque también se encontraron limitaciones entre las que destacan la necesidad de un ordenador, acceso a internet, alfabetización informática, la capacidad de comprender la información y la falta de interacciones cara a cara con un profesional.

Por todo ello, este estudio afirma que la terapia cognitivo conductual a través de internet es más efectiva si se compara con la ausencia de tratamiento, pero no afirma su mayor o menor efectividad si se compara con individuos o grupos que realizan la terapia cognitivo conductual cara a cara.⁵⁷

Los problemas del estado de ánimo, las percepciones negativas de la enfermedad y los problemas físicos, cognitivos y sexuales que origina la enfermedad de Cushing son quejas compartidas por todos los pacientes, y son la base de los comentarios de los participantes en las terapias de grupo.

En conclusión, los pacientes con SC soportan la carga de su enfermedad, que a menudo se desarrolla de forma insidiosa y puede permanecer sin diagnosticar durante mucho tiempo y causar desfiguración física y comorbilidades graves.

Por tanto, los pacientes no solo necesitan profesionales de la salud competentes y atención médica a largo plazo para lidiar con los efectos de la enfermedad, sino que también requieren apoyo, debiendo tener en cuenta el desarrollo de programas de capacitación específicos sobre la enfermedad, pero también los específicos de la cultura de cada paciente para satisfacer sus necesidades, en resumen, adaptar la forma y contenido del apoyo a las preferencias de cada persona.⁵³

Los programas educativos se utilizan para permitir a los pacientes obtener control personal y autoeficacia. La educación juega un papel esencial en la promoción de la auto-gestión de prácticas seguras.

Al desarrollar y aplicar un programa de educación basado en competencias, el paciente aprende a manejar la enfermedad y sus comorbilidades, lo que le conduce a un mejor estado psicológico y físico.⁵⁵

3. CONCLUSIÓN

El exceso de glucocorticoides en el organismo que da lugar a la enfermedad conocida como Síndrome de Cushing, se relaciona con la muerte celular en regiones del cerebro como el hipocampo y el cerebelo. El hipercortisolismo conduce a la contracción del cerebelo y a la reducción del volumen del hipocampo, situación que puede ser parcialmente revertida tras un tratamiento eficaz, cuya primera opción es la cirugía, para extirpar el tumor que produciría ese exceso de cortisol.²⁶

Aunque el SC tiene una sintomatología que compromete en un primer momento el funcionamiento físico y biológico del paciente, también va a implicar cambios en las condiciones psicológicas y sociales, que generalmente suelen ser las más afectadas, aun cuando están curados bioquímicamente, y no se les presta una atención adecuada, agudizando aún más la patología y disminuyendo su calidad de vida.⁷

La exposición previa a altas concentraciones de cortisol podría tener efectos irreversibles en las estructuras del SNC, asociándose con deterioro cognitivo, comportamental y degeneración física⁸. Es decir, la hipersecreción de cortisol tiene efectos similares al envejecimiento en cuanto al rendimiento cognitivo se refiere.²⁸

Es importante tener en cuenta que algunos síntomas como sentimientos de tristeza pueden no implicar necesariamente un diagnóstico clínico. Por lo que un diagnóstico adecuado y específico es esencial para elegir el tratamiento más apropiado.³⁵

El diagnóstico de la enfermedad de Cushing asociado a su carácter crónico, su origen tumoral, el carácter invasivo de los tratamientos y las secuelas originadas se asocian a una elevada tasa de morbilidad y psicopatología, principalmente depresión y ansiedad⁵¹, que afectan significativamente la calidad de vida y el funcionamiento social y laboral, suponiendo un aumento de consultas en Atención Primaria.⁵⁰

En la mayoría de casos, habrá poca o ninguna respuesta a la medicación antipsicótica mientras el hipercortisolismo esté activo²¹. Y aunque la literatura que estudia la psicopatología tras el tratamiento es escasa, los estudios existentes demuestran que la mayoría de alteraciones mejoran a los 12 meses tras la remisión del hipercortisolismo.⁸

Para las secuelas psicológicas y cognitivas, un programa educativo llevado a cabo desde Enfermería es lo más útil para mejorar la calidad de vida de los pacientes en todos los ámbitos afectados como el patrón de sueño, alimentación, imagen corporal o actividad física.²¹

La participación familiar y el apoyo social es muy útil también para tratar la enfermedad, ya que puede influir en comportamientos y estilos de vida⁵⁸. Mantener las actividades y rutinas habituales, incluso el trabajo, si es posible, y adoptar

un estilo de vida saludable es lo más importante para conseguir una mejora de los síntomas psiquiátricos, además de una buena atención y seguimiento profesional a largo plazo, que por lo general requerirá un enfoque multidisciplinario.³⁵

Aunque aún es necesario continuar realizando estudios sobre este tema, ya que los que abordan los problemas psicológicos y psiquiátricos son pocos al dar mayor importancia a otros síntomas predominantemente físicos o biológicos, y la mayoría de estos estudios no realizan un seguimiento a largo plazo de la mejoría lograda al aplicar determinadas terapias, varios de los estudios incluidos en esta revisión indican que la terapia cognitivo-conductual parece ser la más eficaz por el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Preguntas más frecuentes. Ginebra: OMS. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/suggestions/faq/es/>
2. Pires P. Anomalías de la sustancia blanca cerebral en el Síndrome de Cushing en relación a sintomatología psiquiátrica y rendimiento cognitivo [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_457523/ppe1de1.pdf
3. Huguet I, Aguirre M, Vicente A, Alramadan M, Quiroga I, Silva J, et al. Análisis de los resultados del tratamiento de la enfermedad de Cushing en los hospitales de Castilla-La Mancha. *Endocrinol Nutr [revista en Internet]* 2015; 62(5): [2017-223]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092215000777>
4. Ledón L, Fabrè BL, García CT, Mendoza M, Agramonte A, Hernández J. Sexualidad de personas con acromegalia y síndrome de Cushing; experiencias y aspectos psicosociales relacionados. *Revista Cubana de Endocrinología [revista en Internet]* 2017; 28(1): [20 páginas]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubend/rce-2017/rce171d.pdf>
5. Gutiérrez J, Román A. Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Cancerología [revista en Internet]* 2016; 20(4): [175-182]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012390151630035X>
6. Martínez MA. Impacto de un programa educativo para el paciente con Síndrome de Cushing: Estudio Multicéntrico [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2017. Disponible en: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/43464/1/MAMM_TESIS.pdf
7. Novoa-Gómez MM, Rochy Vargas R, Yessica T. Bienestar psicológico de personas con síndrome de Cushing. *Revista Diversitas [revista en Internet]* 2013; 9(1): [19 páginas]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5883734>

8. Aulinas A, Valassi E, Webb S. Pronóstico del paciente tratado de síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr* [revista en Internet] 2014; 61(1): [52-61]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-pronostico-del-paciente-tratado-sindrome-S1575092213001381>
9. Valassi E, Crespo I, Santos A, Webb S. Clinical consequences of Cushing's syndrome. *Pituitary* [revista en Internet] 2012; 15(00): [319-329]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527617>
10. Hernández CE, Ramos JG, Peralta SR, Moreno M. Adenoma adrenocortical ectópico parahiliar renal, en paciente con síndrome de Cushing independiente de ACTH. Abordaje laparoscópico. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Urología Colombiana* [revista en Internet] 2018; 27(2): [181-186]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1016/j.uroco.2017.03.011.pdf>
11. Crespo I. Neuropsychological evaluation of patients with acromegaly and Cushing's syndrome: Long-term effects [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2016. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/392681/icm1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Bodelón A. Síndrome de Cushing: Enfermedad y avances genéticos [monografía en Internet]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2014. Disponible en: http://bioinformatica.uab.es/base/documents/genetica_gen/S%C3%ADndrome%20de%20Cushing2014815-1845.pdf
13. Benítez SC, Aveiro A. Complicaciones del uso prolongado de corticoides: Cushing iatrogénico. *Rev virtual Soc Parag Med Int* [revista en Internet] 2018; 5(2): [30-37]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6608292>
14. Gutiérrez J, Latorre G, Campuzano G. Síndrome de Cushing. *Medicina y Laboratorio*. 2009; 15(9-10): [411-430]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2009/myl099-10b.pdf>
15. Robles E, Leal L, Díaz C. Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing. *Revista Cubana de Endocrinología* [revista en Internet] 2014; 25(20): [206-215]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v25n3/end09314.pdf>
16. Pérez L, Anda E, Rojo J. Síndrome de Cushing: veinticinco años de experiencia clínica en Navarra. *An Sis Sani Navar* [revista en Internet] 2012; 35(3): [461-467]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v35n3/original_breve2.pdf
17. Leal-Cerro A, Soto A, Mangas MA, León A, Y Webb S. Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr* [revista en Internet] 2009; 56(4): [187-194]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092209709830>
18. Castellanos F, Hernández JM., Zurdo M., Rodríguez B., García C., Cueli B, et al. Psychopathological disorders and quality of life in patients with brain infarction. *Neurología* [revista en Internet] 2012; 27(2): [76-82]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485311001769>
19. Webb S, Santos A, Resmini E, Martínez MA, Martel L, Valassi E. Quality of Life in Cushing's disease: A long term issue? *Ann Endocrinol* [revista en Internet] 2017: [6 páginas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625700>
20. Bernini G, Tricò D. Cushing's Syndrome and Steroid Dementia. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery* [revista en Internet] 2016; 10(1): [50-55]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27515536>
21. Santos A, Crespo I, Aulinas A, Resmini E, Valassi E, Webb S. Quality of life in Cushing's syndrome. *Pituitary* [revista en Internet] 2015; 18: [195-200]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11102-015-0640-y>
22. Valassi E, Crespo I, Keevil BJ, Aulinas A, Urgell E, Santos A, et al. Affective alterations in patients with Cushing's syndrome in remission are associated with decreased BDNF and cortisone levels. *Eur J Endocrinol* [revista en Internet] 2017; 176(2): [221-231]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27932530>
23. Wagenmakers M, Netea-Maier R, Prins J, Dekkers T, den Heijer M, Hermus A. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? *European Journal of Endocrinology* [periódico en Internet] 2012; 167: [687-695]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936421>
24. Bauduin S, van der Wee N, van der Werff S. Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* [revista en internet] 2018; 25(00). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29746308>
25. Crespo I, Santos A, Gómez-Ansón B, López-Mourelo O, Pires P, Vives-Gilabert Y, et al. Brain metabolite abnormalities in ventromedial prefrontal cortex are related to duration of hypercortisolism and anxiety in patients with Cushing's syndrome. *Endocrine* [revista en Internet] 2016: [9 páginas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103571>
26. Santos A, Resmini E, Crespo I, Pires P, Vives-Gilabert Y, Granell E, et al. Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* [revista en Internet] 2014; 171(4): [61-69]. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/171/4/461.xml>

27. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, Cozzolino A, De Leo M, Iacuniello D, et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Frontiers in Neuroscience* [revista en Internet] 2015; 9(129). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403344/>
28. Resmini E, Santos A, Gómez-Anson B, Vives Y, Pires P, Crespo I, et al. Verbal and visual memory performance and hippocampal volumes, measured by 3-Tesla Magnetic resonance imaging, in patients with Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [revista en Internet] 2012; 97(2): [663-671]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/2/663/2836477>
29. Santos A, Resmini E, Gómez-Ansón B, Crespo I, Granell E, Valassi E, et al. Cardiovascular risk and white matter lesions after endocrine control of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* [revista en Internet] 2015; 173(6): [765-775]. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/173/6/765.xml>
30. Resmini E. Detectan mediante espectroscopia cerebral disfunción neuronal en los hipocampos de pacientes con síndrome de Cushing curado. Barcelona: CIBERER; 2013. Disponible en: <https://www.lasnaves.com/salud/detectan-mediante-espectroscopia-cerebral-disfuncion-neuronal-en-los-hipocampos-de-pacientes-con-sindrome-de-cushing-curado/?lang=es>
31. Michaud K, Forget H, Cohen H. Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging. *Brain Cogn* [revista en Internet] 2009; 71: [1-8]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027826260900061X>
32. Ragnarsson O, Berglund P, Eder DN, Johannsson G. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. *J Clin Endocrinol Metab* [revista en Internet] 2012; 97(9): [1640-1648]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/9/E1640/2536524>
33. Rasmussen SA, Rosebush PI, Smyth HS, Mazurek MF. Cushing disease presenting as primary psychiatric illness: a case report and literature review. *J Psychiatr Pract* [revista en Internet] 2015; 21(6): [449-457]. Disponible en: https://journals.lww.com/practicalpsychiatry/Abstract/2015/11000/Cushing_Disease_Presenting_as_Primary_Psychiatric.9.aspx
34. Forget H, Lacroix A, Bourdeau I, Cohen H. Long-Term cognitive effects of glucocorticoid Excess in Cushing's Syndrome. *Psychoneuroendocrinology* [manuscrito en Internet] 2015: [31 páginas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708069>
35. Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb S. Psychiatric Symptoms in Patients with Cushing's Syndrome: Prevalence, Diagnosis and Management. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28393326>
36. Tang A, O'Sullivan AJ, Diamond T, Gerard A, Campbell P. Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome. *Ann Gen Psychiatry* [revista en Internet] 2013; 12(23). Disponible en: <https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-859X-12-23>
37. van der Werff S, Andela C, Pannekoek JN, Meijer O, van Buchem M, Rombouts S, et al. Widespread reductions of White matter integrity in patients with long-term remission of Cushing's disease. *Neuroimage: Clinical* [revista en Internet] 2014; 4: [659-667]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936417>
38. Santos A, Granell E, Gómez-Ansón B, Crespo I, Pires P, Vives-Gilbert Y, et al. Depression and Anxiety scores are associated with amígdala volumen in Cushing's syndrome: preliminary study. *BioMed Research International* [Internet] 2017; 2017(00): [7 páginas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5451775/pdf/BMRI2017-2061935.pdf>
39. Camuñas N, Mavrou I, Miguel-Tobal JJ. Ansiedad y tristeza-depresión: Una aproximación desde la teoría de la indefensión-desesperanza. *Rev Psicopatol Psicol Clin* [revista en Internet] 2019; 24(1): [19-28]. Disponible en: [http://www.aepp.net/arc/Revista%20de%20Psicopatologia%20y%20Psicologia%20Clinica_2019_24\(1\)_Parte4.pdf](http://www.aepp.net/arc/Revista%20de%20Psicopatologia%20y%20Psicologia%20Clinica_2019_24(1)_Parte4.pdf)
40. Martínez MA, Gómez C, Santos A, Resmini E, Webb S, Gómez MJ, et al. Percepción de la información recibida en los pacientes con Síndrome de Cushing y riesgo cardiovascular. *Enfermería en Cardiología* [revista en Internet] 2011; 17-18(51-52): [5 páginas]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6303957>
41. Botto A, Acuña J, Jiménez JP. La depresión como un diagnóstico complejo: Implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas. *Rev Med Chile* [revista en Internet] 2014; 142: [1297-1305]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v142n10/art10.pdf>
42. Woo K, Jin E, Fava M, Mischoulon D, Cho H, Jin H. Increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry Research* 270 [revista en Internet] 2018: [246-252]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269042>
43. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* [revista en Internet] 2010; 11: [95-104]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960264>
44. Dimopoulou C, Ising M, Pfister H, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Increased prevalence of anxiety-associated personality traits in patients with Cushing's

- disease: a cross-sectional study. *Neuroendocrinology* [revista en Internet] 2013; 97: [139-145]. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/338408>
45. Bilgin YM, van der Wiel HE, Fischer HR, De Herder WW. Treatment of severe psychosis due to ectopic Cushing's syndrome. *J Endocrinol Investig* [revista en Internet] 2007; 30: [776-779]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03350817>
 46. Yanes M, Cruz J, Turcios S, Martínez O. Gestación y psicosis esteroidea en el curso del síndrome de Cushing. *Revista Cubana de Endocrinología* [revista en Internet] 2011; 22(3): [237-243]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000300006
 47. Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4ª ed., Texto rev.)*.
 48. Asociación Americana de Psiquiatría. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4ª ed.)*. Washington, D.C.
 49. Brykalski J, Papierska L, Załuska M. Acute psychosis in the course of treatment of acute adrenal crisis with hydrocortisone in the patient with secondary adrenal insufficiency: a case study. *Psychiatr Pol* [revista en Internet] 2015; 49(4): [673-681]. Disponible en: http://www.psychiatriapolska.pl/uploads/images/PP_4_2015/ENGver673Brykalski_PsychiatrPol2015v49i4.pdf
 50. Martin JC, Garriga A, Egea C, Díaz G, Campillo MJ, Espinosa RM. Intervención psicológica escalonada con trastornos mentales comunes en Atención Primaria. *Anales de psicología* [revista en Internet] 2018; 34(1): [30-40]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/ap/v34n1/es_0212-9728-ap-34-01-00030.pdf
 51. Ledón L, Agramonte A, Fabré B, Hernández J. Impacto de la acromegalia y el síndrome de Cushing sobre la salud, una perspectiva vivencial. *Revista Cubana de Endocrinología* [revista en Internet] 2011; 22(2): [144-166]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v22n2/end08211.pdf>
 52. Kreitschmann-Andermahr I, Psaras T, Tsiogka M, Starz D, Kleist B, Siegel S, et al. From first symptoms to final diagnosis of Cushing's disease: experiences of 176 patients. *Eur J Endocrinol* [revista en Internet] 2015; 172(3): [285-289]. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/172/3/285.xml>
 53. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Gammel C, Campbell K, Edwin L, Grzywotz A, et al. Support Needs of Patients with Cushing's Disease and Cushing's Syndrome: Results of a Survey Conducted in Germany and the USA. *International Journal of Endocrinology* [Internet] 2018; 2018(00): [8 páginas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198616/pdf/IJE2018-9014768.pdf>
 54. Departamento de Medicina, Servicio de Endocrinología y Escuela Universitaria de Enfermería del Hospital Sant Pau. Barcelona: Martínez MA, Santos A, Resmini E, Gómez MJ, Webb S; 2010. Guía educativa para pacientes con Síndrome de Cushing. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/es/GuiaSindromeCushing.pdf>
 55. Martínez-Momblán MA, Gómez C, Santos A, Porta N, Esteve J, Úbeda I, et al. A specific nursing educational program in patients with Cushing's syndrome. *Endocrine* [revista en Internet] 2015; 53: [199-209]. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/119120/1/665439.pdf>
 56. Antón V, Jareño B, Lara I, Redondo M, García P. Eficacia de la intervención psicológica grupal en atención primaria. *Semergen* [Internet] 2018; 1326: [7 páginas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359318302806>
 57. Ontario. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for major depression and anxiety disorders: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet] 2019; 19(6): [199 páginas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394534/>
 58. León-Carrión J, Madrazo A, Mangas MA, Soto-Moreno A, Pumart A, León-Justel A, et al. A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. *Clinical Endocrinology* [revista en Internet] 2009; 70: [192-200]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2265.2008.03355.x>

+ **Publicación Tesina**
(Incluido en el precio)



1.550 €
ONLINE

750
HORAS
30
ECTS

Experto universitario en salud pública y educación para la salud

Edición: 7ª. TÍTULO PROPIO.

Evaluación. 235 Preguntas tipo test, 10 Supuestos y Tesina de investigación

UEMC
Universidad Europea
Miguel de Cervantes

ANEXO 1

Resumen de los principales síntomas de los trastornos psiquiátricos más comunes en el síndrome de Cushing (según DMS-V)		
Trastorno depresivo mayor	Trastorno de ansiedad generalizada	Trastorno de pánico
<p>Cinco o más de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado de ánimo deprimido • Placer disminuido • Cambios en el peso o apetito • Insomnio o hipersomnia • Agitación o retraso psicomotor • Fatiga o pérdida de energía • Sentimientos de culpa • Disminución de la concentración • Pensamientos de muerte, ideas suicidas o intento suicida 	<p>Tres o más de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nerviosismo o inquietud • Cansancio • Concentración disminuida/mente en blanco • Irritabilidad • Tensión muscular • Dificultad para dormir 	<p>Ataques de pánico inesperados o cuatro o más de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca • Sudoración • Temblores • Sofoco • Sensación de asfixia • Dolor en el pecho • Náuseas o dolor abdominal • Mareo • Escalofríos o sensación de calor. • Parestesias • Despersonalización • Miedo a perder el control • Miedo a morir
Información adaptada de Santos A. et al. ³⁵ .		

Solicita información y consulta todas nuestras categorías profesionales

formacionalcala.es

+ **Publicación Tesina**
(Incluido en el precio)



1.550€
ONLINE

750
HORAS
30
ECTS

Experto Universitario en cuidados en urgencias y emergencias psiquiátricas

Edición: 7ª. TÍTULO PROPIO.

Evaluación. 174 Preguntas tipo test,
19 Supuestos y Tesina de investigación



+ **Publicación Tesina**
(Incluido en el precio)



1.550€
ONLINE

750
HORAS
30
ECTS

Experto Universitario en mindfulness para profesionales de la salud

Edición: 7ª. TÍTULO PROPIO.

Evaluación. 185 Preguntas tipo test,
15 Supuestos y Tesina de investigación

