



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

TESIS DE POSGRADO

**Comparación del Índice de Gravedad en Cushing
(IGSC) en pacientes con
Síndrome de Cushing Endógeno (SCE) y Iatrógeno (SCI)**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. EDGAR GERARDO DURÁN PÉREZ

PROFESORES DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA:

PROFESOR TITULAR: DRA. SARA A. ARELLANO MONTAÑO

PROFESOR ADJUNTO: DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA

México D.F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Colaboradores y asesoría:

Dr. Everardo Álvarez Hernández

Especialista en Reumatología, Maestro en Ciencias Médicas. Adscrito al servicio de Reumatología, Hospital General de México.

Dra. Aurora Elizabeth Serralde Zúñiga

Especialista en Nutriología Clínica, Maestra en Ciencias Médicas. Adscrita al servicio de Gastroenterología, Hospital General de México.

Dra. Rosa Consuelo Barrera Guerra

Especialista en Medicina Interna y en Reumatología.

Dr. Antonio Segovia Palomo

Especialista en Endocrinología. Adscrito al servicio de Endocrinología, Hospital General de México.

Dra. Sara Arellano Montaña. Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología. División de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

Dr. Valentín Sánchez Pedraza. Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología. División de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.
Asesor de Tesis.

Dr. Edgar Gerardo Durán Pérez. Residente de Endocrinología.

DEDICATORIAS

A mi hijo Edgar, que es mi máxima y nueva fuente de inspiración.

A mi esposa y a mis padres, que han comprendido que la atención médica, enseñanza e investigación son los pilares fundamentales para trascender en la Medicina.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros, por el apoyo constante y la búsqueda de información que compartimos con el deseo de superarnos.

A los profesores del curso de Endocrinología: Dra. Sara Arellano, Dr. Valentín Sánchez y Dr. Antonio Segovia. Por su dedicación, paciencia y ayuda académica brindada.

A los Doctores del servicio de Endocrinología, por su apoyo y enseñanza a lo largo de este tiempo de residencia.

Al Hospital General de México y a la Universidad Nacional Autónoma de México que me han brindado mi formación y me han hecho madurar como Médico.

INDICE

Introducción	7
Planteamiento del Problema y Justificación.....	21
Objetivos.....	21
Material y Métodos.....	22
Resultados.....	29
Discusión.....	33
Conclusiones.....	37
Anexos.....	39
Bibliografía.....	48

I) INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) se presenta como consecuencia de exposición prolongada y crónica de glucocorticoides (GC), la causa más común es el Síndrome de Cushing Exógeno (SCE).^(1,2) El SC es más común en mujeres, su incidencia es de 0.7 a 2.4 por 1 millón de población por año.⁽³⁾

Los GC son esteroides sintéticos efectivos en el manejo de procesos inflamatorios, alérgicos, hematológicos, autoinmunes, etc. Debido a su notable efecto antiinflamatorio y de reducción de dolor de manera secundaria con mejoría rápida de los síntomas, el empleo de estos medicamentos lleva al paciente al consumo indiscriminado y a la presentación de los efectos adversos.^(4,5)

Los pacientes con SC no controlado tienen un incremento de 5 veces en la mortalidad.⁽⁶⁾ Los estudios de tamizaje realizados en pacientes diabéticos, especialmente aquellos con obesidad e hipertensión, sugieren que tiene una prevalencia de 2-5%.⁽⁷⁾

Síndrome de Cushing Endógeno (SCE)

El SCE se debe en el 80 a 85% de los casos a causas dependientes de corticotropina: 80% es debido a tumores pituitarios, y el 20% restante es secundario a secreción ectópica de corticotropina, que usualmente deriva de tumores carcinoides o carcinoma de células pequeñas del pulmón. El SC independiente de corticotropina ocurre en 15 a 20%, y la mayoría de estos casos es debido a un tumor adrenal (adenoma o cáncer 75%) o, más raramente,

hiperplasia adrenal macronodular, enfermedad adrenal nodular pigmentada y síndrome de McCune Albright. ^(1,6,8)

El escenario clínico del SC es variable dependiendo de la edad, sexo y duración de la enfermedad. Los hallazgos más comunes son la obesidad central, la cual se debe a exceso de depósito de grasa visceral a nivel abdominal, asociada con adelgazamiento de las extremidades como resultado de atrofia muscular. Hallazgos típicos son plétora facial, “cara en luna llena”, y la “joroba de búfalo” que es secundaria al depósito de grasa en la región posterior del cuello. ^(1,2)

Estrías púrpuras se presentan principalmente en la región lateral del abdomen, en la región axilar y en la parte interna de los muslos. La disfunción gonadal es un hallazgo común de la enfermedad, pues se presenta en hasta 75% de los pacientes. Las alteraciones sexuales en los hombres son principalmente disminución de la libido y disfunción eréctil, mientras que en las mujeres es la irregularidad menstrual. ⁽⁹⁾ El hirsutismo y alopecia ocurren en mujeres por un incremento concomitante de andrógenos secretados por la glándula adrenal o como consecuencia de síndrome de ovarios poliquísticos.

La complicación sistémica más importante del SCE es el síndrome metabólico, ocurre en alrededor de 75% de los pacientes, caracterizado por obesidad visceral, hipertensión, intolerancia a la glucosa y dislipidemia. ⁽¹⁰⁾ Existe un incremento en el riesgo cardiovascular, que persiste parcialmente incluso después de que la enfermedad se cura por la presencia del síndrome metabólico, trombosis, elevación de homocisteína y disminución de los niveles de taurina. ⁽¹⁾

La nefrolitiasis se presenta en hasta 50% de todos los pacientes, sin embargo, es clínicamente silente. La osteoporosis también se presenta en 50% de los pacientes y a menudo induce fracturas esqueléticas, la osteoporosis suele recuperarse después de la curación de la enfermedad y a menudo requiere tratamientos específicos.

Síndromes neurológicos y psiquiátricos complican una gran proporción de los pacientes con SC. Las alteraciones incluyen deterioro de la memoria y conocimiento, asociadas con reducción aparente del volumen cerebral. En etapas más avanzadas aparecen ansiedad y psicosis que se manifiestan principalmente por depresión. Los síndromes neurológicos se recuperan lentamente, mientras que los síndromes psiquiátricos a menudo persisten después de la curación. ^(1,6)

El deterioro en la calidad de vida es frecuentemente documentado en pacientes con SCE posterior a su curación.

Existen diferencias en la presentación clínica del SC entre hombres y mujeres, por ejemplo las estrías púrpuras, atrofia muscular, osteoporosis y litos renales son más frecuentes en hombres. ⁽⁶⁾

La siguiente tabla resume el escenario clínico del SCE ^(1,6,9):

Signos y síntomas	Prevalencia (%)
Obesidad central Cara en luna llena	90-100

Plétora facial Disminución de la libido	
Estrías púrpuras Alteraciones menstruales Hirsutismo Disfunción eréctil Hipertensión	70-90
Debilidad muscular Joroba de búfalo Fragilidad capilar (bruising) Diabetes o intolerancia a la glucosa Osteopenia u osteoporosis Depresión	50-70
Cefalea Lumbalgia Edema de extremidades Infecciones recurrentes Alcalosis hipocalémica Nefrolitiasis	20-50
Acné Alopecia	0-20

Para el diagnóstico del SCE habrá primero que confirmarse el hipercortisolismo, y se recomienda la determinación de cortisol libre en orina de 24 horas y la prueba

de supresión con dosis bajas de dexametasona, ^(2, 11) en la cual se administra 1 mg de dexametasona en una sola dosis oral a las 23:00 hrs, se mide el efecto sobre el cortisol sérico a las 8:00 horas del día siguiente.

Posterior a la confirmación del hipercortisolismo se precede a la medición de hormona adenocorticotropina (ACTH) para establecer si se trata de un SCE dependiente o independiente de ACTH. ^(2, 11) La causa más frecuente es la dependiente de ACTH y por lo tanto se procede a pruebas de localización; de las más utilizadas en nuestro medio por su accesibilidad y bajo costo es la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona, en la cual se mide el cortisol sérico a las 8:30 horas y ese mismo día se administran 8 mg de dexametasona a las 23:00 hrs; a la mañana siguiente, a las 9:00 horas se vuelve a medir cortisol sérico. Una supresión mayor o igual al 68% sugiere enfermedad hipofisiaria. En caso de no presentarse tal supresión, debe investigarse SCE dependiente de ACTH ectópica, ante este escenario, la prueba que mejor distingue el origen de SCE dependiente de ACTH es el muestreo bilateral de senos petrosos. ⁽²⁾ En el SCE independiente de ACTH habrá que investigarse patología adrenal. Para informe detallado del algoritmo diagnóstico sugerimos citar la referencia número 2.

Síndrome de Cushing Iatrógeno (SCI).

El Síndrome de Cushing exógeno o iatrógeno es debido a una exposición crónica y en exceso de GC sintéticos que suprimen la síntesis y secreción del factor hipotalámico liberador de corticotropina y por lo tanto de ACTH, que produce una atrofia bilateral de las glándulas suprarrenales y un descenso del cortisol

endógeno. ⁽¹²⁾ El uso de prednisona a dosis altas por 5 días disminuye el peso de la glándula adrenal, aunque depende de las dosis y tiempo total en que se haya empleado. La administración de prednisona a dosis de 20 a 30 mg por 7 días o más inhibe el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal (HHS). A dosis bajas (menores de 7.5 mg) pueden suprimir el eje HHS en un intervalo de un mes. ^(13,14) El cuadro clínico es multisistémico y los signos y síntomas aparecen de forma progresiva en función del tiempo de uso y la dosis utilizada. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la obesidad central (90%) que afecta la cara, cuello, tronco y abdomen y genera la “facies de luna llena” y la “giba de búfalo”. En algunos casos el acumulo de grasa es retroorbital produciendo exoftalmos (5% de los casos). ^(13,15) A nivel de la piel pueden presentarse hematomas (35%), acné (35%), estrías (50%) e hirsutismo (75%). Puede desarrollarse hipertensión arterial en el 85% de los casos, intolerancia a la glucosa en el 75% y diabetes en el 20%. Los pacientes pueden desarrollar osteoporosis, miopatía proximal y alteraciones neuropsiquiátricas. La recuperación del eje HHS posterior a la suspensión del medicamento puede seguir 4 fases: A) Fase I: Un mes después de haber suspendido los GC, la ACTH esta baja y los 17 hidrocorticosteroides (17OHC) plasmáticos y urinarios están bajos. B) Fase II: De 2 a 5 meses posteriores a la suspensión del medicamento, la ACTH es normal pero los 17-OHC están bajos y sin respuesta a estimulación con ACTH. C) Fase III: De 6 a 9 meses posteriores a suspensión, la ACTH esta normal, los 17-OHC plasmáticos y urinarios están normales pero con respuesta adrenal anormal a la estimulación con ACTH. D) Fase IV: Desde 9 hasta 12 meses posteriores a suspensión se logra una recuperación completa del eje HHS. ^(14,16,17) En un estudio realizado por

LaRochelle GE y cols en pacientes con enfermedades reumatológicas recibiendo dosis bajas de prednisona encontraron que los pacientes con dosis menores de 5 mg al día tenían un eje HHS normal independientemente del tiempo de evolución mientras que aquellos con una dosis mayor de 5 mg al día tenían mayor frecuencia de inhibición del eje HHS. ⁽¹⁸⁾

El diagnóstico se establece generalmente con la sospecha clínica aunado al antecedente de terapia con GC. Se espera encontrar los niveles de cortisol endógeno suprimidos y los niveles de ACTH bajos, esto último condiciona que la corteza suprarrenal se atrofie. ^(4,12)

Factores asociados con efectos adversos en SCI.

En un estudio poblacional realizado en pacientes con uso de GC a dosis bajas por ≥ 60 días que fueron entrevistados por correo e incluyó a 2446 personas con uso de una dosis diaria promedio de prednisona o equivalente de 16 ± 14 mg; se reportó que el 90% de los pacientes tuvo al menos un efecto adverso asociado (EA). En más de la mitad este fue molesto. El aumento de peso fue el EA más frecuentemente reportado (70%), seguido por cataratas (15%) y fracturas por osteoporosis (12%). En el análisis multivariado los EA se asociaron con la dosis diaria y la dosis acumulada. En los pacientes con uso de GC a dosis ≤ 7.5 mg/día los EA se asociaron con el tiempo de uso ⁽⁴⁾.

En un estudio realizado por Kozower y colaboradores en 13 pacientes con uso de prednisona, encontraron que la disminución en la depuración de los GC aumenta el riesgo de efectos adversos como obesidad e hirsutismo, ya que los pacientes que desarrollaron complicaciones tuvieron una velocidad de depuración metabólica (VDM) 40% menor que aquellos que no las desarrollaron. Al disminuir

la VDM de la prednisona se aumenta la vida media causando mayores efectos adversos. También reportan que la respuesta terapéutica a prednisona fue independiente a la VDM, a la vida media y a los volúmenes de distribución del fármaco ⁽¹⁹⁾.

Otro factor involucrado en el desarrollo de efectos adversos es la forma de administración del fármaco ya que se ha reportado que una dosis de 0.5 mg de dexametasona administrada a las 8:00 AM no causa alteración significativa en los niveles de 17-hidroxicorticosteroides obtenidos a la mañana siguiente; mientras que la misma dosis administrada a las 4:00 PM causa una supresión parcial de los niveles de 17-hidroxicorticosteroides y la misma dosis administrada a la media noche provoca una supresión completa por un periodo de 24 horas⁽²⁰⁾. Las dosis únicas matutinas tienen menos efectos adversos que el uso de dosis divididas con similar eficacia en tratamientos crónicos ⁽²¹⁾.

Otros efectos adversos de los Glucocorticoides

Existen múltiples efectos adversos secundarios al uso de los GC, y entre los que se han identificado principalmente tenemos: alteraciones cutáneas (equimosis, fragilidad capilar, acné), osteopenia y osteoporosis, aumento de peso, cataratas, hipertensión inducida por esteroides, incremento de la glucosa sérica, osteonecrosis, alteraciones de conducta y psiquiátricas, predisposición a infecciones, entre otros. La mayoría de ellos son dosis dependientes y asociadas al tiempo de uso. Se han realizado varios estudios, tanto retrospectivos, como observacionales, donde se ha buscado intencionalmente la prevalencia y/o incidencia de los efectos adversos, reportado los siguientes hallazgos:

*Osteoporosis.- Se encuentra con una prevalencia estimada del 50%, por lo tanto, con un incremento en el riesgo de fractura; todo esto explicado por los efectos de los GC en la absorción de calcio, la cual se encuentra disminuida, por consiguiente, aumenta la eliminación renal de éste, además de una disminución en la producción de hormonas sexuales, lo que lleva a un defecto en la formación ósea. En los primeros 6-12 meses se observa pérdida de la densidad ósea en un 1.5-20% y de manera subsecuente, ocurre en 1-3%/año. Estudios tal como el que realizó Michel y cols han demostrado que pacientes con ingesta de prednisona de 8.5 mg/día presentan fractura en el transcurso de 5 años. ⁽²²⁻²⁶⁾

*Osteonecrosis.- Este ha sido considerado uno de los efectos más importantes con dosis altas de GC. En un estudio realizado en población japonesa, se encontró osteonecrosis de cabeza de fémur en un 35%, sobre todo en pacientes con lupus eritematoso sistémico, ya que en pacientes con artritis reumatoide, en quienes se administran dosis bajas, la necrosis avascular, se encontró en menos del 3%. Al parecer es más frecuente con el uso de metilprednisolona que con prednisona o triamcinolona. ⁽²⁷⁾

*Miopatía.-De manera similar a la osteonecrosis, la miopatía ocurre cuando se administran dosis altas, aunque no hay reportes concisos en cuanto a la prevalencia estimada ⁽²⁸⁾.

*Efectos cardiovasculares.- Aunque los GC tienen poco efecto mineralocorticoide, se ha visto que a dosis altas pueden condicionar retención hídrica. La Hipertensión inducida por GC se ha encontrado hasta en un 20%, y ha sido atribuida en

relación a las dosis, sobre todo altas. El efecto cardiovascular que se aprecia con dosis bajas, es la formación de placa ateromatosa, aunque existen estudios observacionales donde se demuestra que a dosis altas, existe elevación plasmática de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos (²⁹).

*Piel.- Se aprecia adelgazamiento de la piel y equimosis. La administración a largo plazo de GC llega a tener efectos sobre los queratinocitos y fibroblastos que lleva a atrofia de la piel. La fragilidad capilar se encuentra en más del 5% de pacientes que ingieren 5mg/día de prednisona. La facies cushinoide, se ha descrito en un 13% de pacientes bajo tratamiento con 4-12 mg de triamcinolona por menos de 60 días y en más del 5% de pacientes con dosis de 5mg diarios de prednisona por 1 año, aunque se dice que ésta incidencia disminuye en esquemas con días alternos (²⁸).

*Gastrointestinal.-La toxicidad gastrointestinal de los GC es menor en relación a la observada con los antiinflamatorios no esteroideos. Los casos reportados son anecdóticos y entre estos se reportan ruptura intestinal, perforación diverticular, y pancreatitis. En población inglesa, se encontró que el riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto, incrementa 1.8 veces más para usuarios de GC (95% IC 1.3-2.4).

*Infecciones.-En dosis de medias a altas, en tiempos prolongados, el riesgo de infección se incrementa, e inclusive pueden requerir manejo hospitalario; de igual manera, esto se ha visto reducido en terapia en días alternos. En dosis equivalentes a 10mg/día de prednisona o menos de 700 mg acumulados, aún no se reportan datos de infecciones. Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*

merecen especial atención, y pacientes con dosis de 16mg/día por menos de 8 semanas, se han encontrado. El Herpes Zoster también es frecuente en este tipo de pacientes.

*Efectos sobre el metabolismo de la glucosa.- En dosis de prednisona que van de 1 a 7.9 mg/día, la razón de momios para desarrollar hiperglucemia es de 1.8, mismo que se incrementa a 7 cuando las dosis superan los 25mg/día. La cetosis es extremadamente rara. ^(14,28)

*Efectos sobre el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.-Dosis altas pueden resultar en supresión del eje tan solo en 5 días. La recuperación espontánea ocurre en dosis por debajo de 5mg/día , sin embargo, dosis subfisiológicas , es decir, <7.5mg/día por un lapso de 4-6 semanas, puede bloquear el eje ^(14,28).

*Efectos Neuropsiquiátricos.- Acatisia, insomnio y depresión, se han descrito en pacientes con dosis bajas de esteroides, así como deterioro de la memoria y funciones dependientes del hipocampo en personas mayores. Es raro observar cuadros psicóticos en dosis menores de 20mg/día de prednisona.

En general, entre 1- 3 % de la población adulta a nivel mundial consume GC de manera crónica ⁽⁴⁾.

En países de primer mundo los GC sistémicos son disponibles solo bajo prescripción médica por lo cual la mayor parte de reportes de SCI en estos países es por abuso de GC tópicos o intranasales, son casos aislados y anecdóticos. ⁽³⁰⁾
En países en desarrollo la venta de GC solos o combinados se realiza de forma

libre y sin control por lo cual son frecuentes las complicaciones por el uso inadecuado y sin supervisión médica. ⁽³¹⁾

En México, en el año 2006 se emitieron cerca de 1'327,000 recetas que contenían GC. El 21.1% fueron realizadas por el área de pediatría, 17.5% por medicina interna, 17.5% por medicina general, 13.5% por ortopedia y traumatología, 6.6% por reumatología, 6.2% por neumología, 5.7% por oftalmología, 4.9% por neurología y 7% por otras especialidades ⁽³²⁾.

En un estudio ⁽³³⁾ realizado en el servicio de Reumatología del Hospital General de México en pacientes de primera vez de la consulta externa, en 800 pacientes se encontró que antes de ser valorados por el reumatólogo, el 58% había utilizado GC. Una vez valorado el paciente se concluyó que el uso de GC estaba correctamente indicado solo en el 13.7% y se encontraron EA aparentes en el 20%, sobre todo la presencia de facies cushinoide y aumento de peso. En los pacientes que estaban usando GC la primera prescripción fue realizada en el 55% por un médico general; en el 20% por un médico especialista; en el 7% por un familiar o amigo; en el 3% por un empleado de farmacia y en el 15% por la combinación de dos o más de ellos. Los fármacos más utilizados fueron la dexametasona en un 30.9%, la betametasona en un 34.12% y la prednisona en un 21.96%. La mayoría utilizó dosis bajas (≤ 7.5 mg de prednisona o equivalente al día) (41.2%) y medias (>7.5 pero $<$ de 30 mg/d) (20.2%). Los EA se relacionaron con el tiempo de uso, dosis acumulada y con el tipo y número de GC utilizados y la ruta de administración.

Índice de gravedad en Síndrome de Cushing (IGSC).

Actualmente no se cuenta con instrumentos clinimétricos para la medición de la gravedad del SCI. Solamente contamos con un índice de gravedad de Cushing diseñado por Sonino y cols. ⁽³⁴⁾ Este índice fue validado en pacientes con SCE, consta de 8 variables clínicas que se califican de 0 a 3 (tabla 1) con un intervalo de puntaje total de 0 a 16. La validación se realizó en 14 pacientes con SCE evaluados de manera independiente por dos endocrinólogos antes y después del tratamiento. La calificación promedio obtenida antes del tratamiento fue de 8.5 ± 2.7 (observador 1) y de 8.4 ± 2.8 (observador 2) y después del tratamiento de 1.9 ± 1.6 para los dos observadores ($p < 0.001$). La concordancia interobservador medida por kappa fue de 0.45 (ítem 2) a 1.00 (ítems 5, 6 y 7). El coeficiente de correlación intraclase fue de 0.95 antes del tratamiento y de 0.87 después del mismo. El SCE correlacionó con los niveles de cortisol urinario y con dos escalas globales de gravedad y de cambio a tratamiento medidas por el médico. No se reportaron medidas de sensibilidad al cambio. Este instrumento no se había empleado en pacientes con SCI.

En una tesis de postgrado en Reumatología realizada en el Hospital General de México ⁽³⁵⁾ el SCI modificado al original de Sonino que se utilizó tuvo una adecuada correlación con manifestaciones clínicas en pacientes con uso crónico de GC pero al incluir otros grupos de características clínicas similares como es el grupo de obesos con facies de cushing, el cuestionario no logra identificar a aquel sujeto con SC. Se logra mejorar la concordancia interobservador al establecer mejores parámetros para evaluar las manifestaciones clínicas subjetivas. El IGSC

tuvo una adecuada validez convergente y una buena consistencia y reproducibilidad.

Tabla 1. Índice clínico para el grado de severidad en Síndrome de Cushing

Ítems IGSC	ausente	Leve	grave
Distribución de la grasa	0	1	2
Lesiones cutáneas	0	1	2
Debilidad Muscular	0	1	2
Trastornos del estado de ánimo	0	1	2
Hipertensión	0	1	2
Diabetes	0	1	2
Hipocalcemia	0	1	2
Alteraciones relacionadas al género	0	1	2

*CSI: Índice de gravedad de Cushing (Cushing's syndrome severity index)

En base a que el IGSC original realizado por Sonino tiene como dificultades la ausencia de rangos bien establecidos en las definiciones de sus ítems, en el presente trabajo tomamos como base el IGSC modificado por Barerra-Guerra y colaboradores (anexo III).

II) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN:

- El SCE puede ocurrir en pacientes que previamente estén tomando o aplicándose GC, esto lleva al clínico a la confusión diagnóstica y generalmente a la ausencia de investigación de SCE, intuyendo el cuadro típico como causa de los GC exógenos. Es necesario comparar aspectos clínicos y ciertas mediciones bioquímicas en pacientes con SCI y SCE; se propone indagar sus diferencias de acuerdo a la escala de gravedad del SC y evaluar si existe diferencia entre ambas entidades para poder decidir cuándo estudiar a un SC de probable etiología endógena en un paciente que esté utilizando de manera exógena GC.

III) OBJETIVOS

- Indagar la frecuencia de SCE en un año en el servicio de Endocrinología del Hospital General de México.
- Describir las características del SC en ambos grupos.
- Documentar cuáles parámetros clinimétricos del IGSC son los más frecuentes y representativos del SC.
- Comparar el puntaje obtenido del IGSC en ambas etiologías: SCE y SCI.
- Correlacionar el puntaje del IGSC con niveles séricos de ACTH y Cortisol urinario en el SCE.

IV) MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo y transversal.

Muestra: se estudiaron a pacientes del servicio de Endocrinología y Reumatología del Hospital General de México. Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos de SCE de pacientes del servicio de Endocrinología. Para el caso de SCI se obtuvieron los datos de pacientes del servicio de Reumatología quienes presentaban ingesta de GC y contaban como consecuencia de ello con SC.

En este estudio piloto se tuvieron los siguientes criterios de inclusión: para pacientes con SCE: 1) pacientes de ambos géneros con diagnóstico hipercortisolismo endógeno, es decir, pacientes con cortisol libre urinario (CLU) de 24 horas mayor de 100 mcg/día medida por radioinmunoanálisis, con prueba confirmatoria; y que posterior a administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 hrs, la medición de cortisol sérico al día siguiente a las 8:00 hrs fuera mayor de 1.8 mcg/dl.^(1,2) 2) Que se les halla realizado medición de cortisol urinario y ACTH. 3) Ausencia de alcoholismo activo y trastornos psiquiátricos previos. 4) Expediente clínico completo. 5) Ausencia de empleo actual de GC exógenos.

Para pacientes con SCI: 1) Pacientes de ambos géneros con antecedentes de uso de GC sistémicos a dosis altas (>30 mg /día por semana). 2) Ausencia de alcoholismo activo y trastornos psiquiátricos previos. 3) Facies cushinoide. 4) Ausencia de diagnósticos de hipertensión arterial y diabetes mellitus previo al inicio de la ingesta de GC. 5) Expediente clínico completo.

Criterios de exclusión para ambos grupos: Mujeres embarazadas.

Se realizó la recolección de datos de manera prospectiva, tanto en forma ambulatoria (en consulta externa) o en pacientes hospitalizados en los servicios ya comentados.

Se tomaron en cuenta las siguientes características demográficas: género, edad y la presencia o ausencia de los siguientes datos clínicos: empleo o no de GC, obesidad, presencia de lesiones cutáneas, debilidad muscular, hipertensión arterial sistémica (HAS) y alteraciones relacionadas con el género como hirsutismo, alteraciones menstruales o pérdida de pelo para mujeres e impotencia o disminución de la libido para hombres.

A todos los sujetos con SCE se les realizó determinación de niveles séricos de ACTH, cortisol libre urinario (CLU) de 24 horas, cortisol sérico como prueba confirmatoria de hipercortisolismo posterior a la administración de 1 mg de dexametasona la noche previa; electrolitos séricos y química sanguínea.

Para el diagnóstico de la entidad nosológica causante del SCE se realizaron pruebas de supresión con dexametasona a dosis altas (8 mg) a las 23:00 hrs y medición de cortisol sérico matutino al día siguiente para indagar si el SCE era dependiente o independiente de ACTH.

De acuerdo a los resultados arrojados de las pruebas anteriores se decidió realizar a los pacientes Resonancia Magnética (RM) de cráneo con foco en silla turca, si el SCE era dependiente de ACTH. En el caso contrario (SC independiente de ACTH) se realizó tomografía abdominal con búsqueda de alteraciones a nivel de glándulas adrenales. La búsqueda en cuanto a métodos de imagen se intensificó a tórax ante casos dependientes de ACTH con RM de cráneo normal.

A todos los pacientes con SCI llenaron un cuestionario dirigido por un encuestador de recolección de datos el cual abarcó tanto los datos demográficos generales, así como las características de los GC empleados y la forma de uso. Además se registró la presencia o ausencia de eventos adversos. (Véase Anexos I-II).

Se calcularon las dosis diarias y acumuladas en mg de prednisona o equivalente.

Índice de Gravedad del síndrome de Cushing (IGSC) utilizado:

Se tomó el IGSC modificado y ya estudiado por el servicio de Reumatología del Hospital General de México. ⁽³³⁾ Se aplicó a pacientes tanto con SCI y SCE. Los parámetros evaluados fueron los siguientes:

1) Distribución de la grasa (Si hay facies de luna llena aumentar un punto en las dos primeras categorías)

- 0= normal (ICC: <0.95 hombres o < 0.85 mujeres)
- 1= obesidad central leve (ICC: 0.95 a 1.0 en hombres o 0.85 a 0.90 en mujeres)
- 2= Obesidad central marcada (ICC: > 1.0 en hombres o > a 0.95 en mujeres)

2) Lesiones cutáneas

- 0= ausente
- 1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones (extensión de \leq 18% de SC)
- 2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones. (> 18 % de SC)

3) Debilidad muscular

- 0= ausente (grado 5)
- 1= leve/moderada (sin incapacidad funcional) (Grado 3+ a 4)
- 2= Grave (con incapacidad funcional) (grado 0 a 3-)

4) Trastornos de conducta

- 0= ausente
- 1= leves (cambios de conducta menores que no requieren apoyo psiquiátrico)
- 2= graves (trastornos de conducta mayores que afectan substancialmente los niveles individuales de funcionamiento y requieren ayuda psiquiátrica)

5) Hipertensión^{1A}

- 0= ausente (presión sanguínea diastólica \leq 90 mmHg)
- 1= Leve/moderada (presión sanguínea diastólica >90 mmHg y \leq 105 mmHg)
- 2= grave (presión sanguínea diastólica >105 mmHg)

6) Diabetes^{2A}

- 0= ausente (puede existir tolerancia a la glucosa disminuida)
- 1= leve/moderada (glucosa sérica $<$ 11 mmol/l o 198 mg/dl)
- 2= grave (glucosa sérica \geq 11 mmol/l o 198 mg/dl)

7) Hipokalemia^{3A}

- 0= ausente (K sérico $>$ 3.4 mmol/l)
- 1= leve (K sérico 3.4-3.2 mmol/l)
- 2= grave (K sérico $<$ 3.2 mmol/l)

8) Alteraciones relacionadas al género

- Mujeres
 - 0= ausente
 - 1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes: hirsutismo y/o pérdida de pelo; anormalidades menstruales.
 - 2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes: hirsutismo y/o pérdida de pelo; amenorrea.
- Hombres
 - 0= ausente
 - 1= disminución de la libido, impotencia ocasional
 - 2= impotencia

^{1A} La determinación de la presión sanguínea se refiere a la mediana de valores sin uso de tratamiento antihipertensivo.

^{2A} Los niveles de glucosa se refieren a la mediana de valores sin uso de tratamiento específico.

^{3A} Los niveles de potasio se refieren a la mediana de valores sin tratamiento específico.

Definición de variables:

1) Obesidad central: Se clasificó en base al Índice cintura/cadera (ICC) que es un indicador de la distribución de grasa corporal que permite distinguir entre la obesidad de tipo androide con predominio de la grasa en la parte superior del tronco, también conocida como “en forma de manzana” o central, de la de tipo ginecoide predominantemente en las caderas o en forma de pera. Las medidas se hacen midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante, o bien a nivel de las crestas iliacas y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos.

Los valores normales para la población mexicana mestiza son de 0.77 a 0.84 para las mujeres y 0.78 a 0.93 para hombres. Las cifras más altas indica distribución de tipo androide y las menores, una distribución ginecoide. Su fórmula es la siguiente:

(39)

$$\text{Índice cintura/ cadera} = \frac{\text{Cintura cm}}{\text{Cadera cm}}$$

Se ha visto que una relación entre cintura y cadera superior a 1.0 en varones y a 0.8 en mujeres está asociada a un aumento en la probabilidad de contraer diversas enfermedades (diabetes mellitus, enfermedades coronarias, hipertensión arterial, dislipidemias).

Se consideran normales valores de < de 95 en hombres y < 85 en mujeres, obesidad central leve de 0.95 a 1.0 en hombres y de 0.85 a 0.90 en mujeres, y obesidad central marcada a valores de >1.0 en hombres y >de 0.95 en mujeres.

2) Facies Cushinoide: Habitus externo de un paciente con hipercortisolismo presentando cara de luna llena, pletórica con o sin hipertrichosis, y obesidad central. Puede haber Giba dorsal (acumulo de grasa en región media dorsal alta) y acné (lesiones comedogénicas que aparecen en cara y tronco).

3) Estrías: Lesiones cutáneas que aparecen en tronco y extremidades que se observan de color rojizo violáceo cuando son de reciente aparición o blanquecino cuando son lesiones de mayor tiempo de evolución.

4) Fragilidad en la piel: adelgazamiento y atrofia cutánea con aparición de equimosis aun con contactos leves.

Para la clasificación de lesiones cutáneas se utilizará la regla de los 9's (Figura1) considerando que la afección de \leq de 9% de la superficie corporal es una afección leve y $>9\%$ de afección de la superficie corporal es una afección grave.

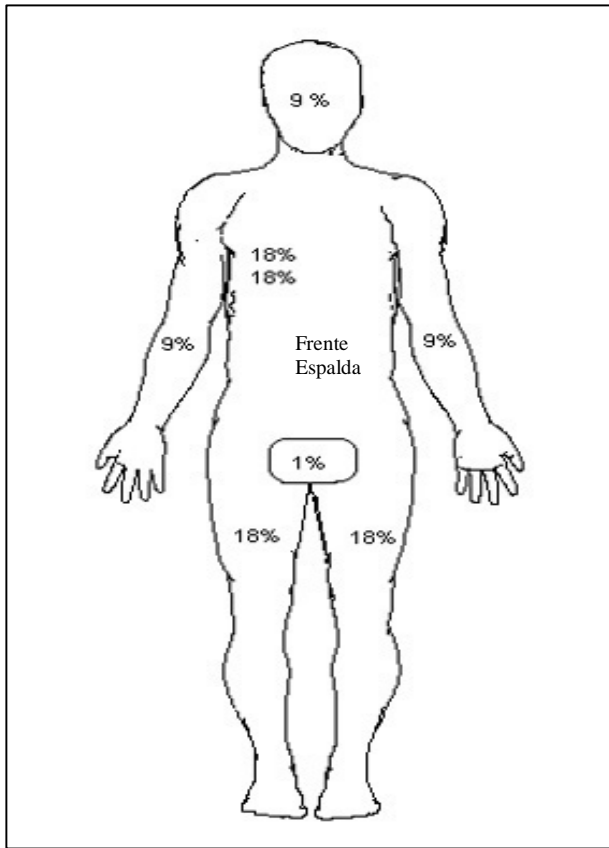


Fig.1: Regla de los 9`s ⁽³⁷⁾

5) Infecciones agregadas: Aumento de la predisposición o susceptibilidad a infecciones. Se considera infecciones graves a las que ameritan uso de antibióticos IV u hospitalización e infecciones leves aquellas que no ameritan hospitalización ni uso de antibióticos IV.

6) Debilidad muscular: Deterioro en la función de grupos musculares para realizar actividades cotidianas, que bien puede condicionar solo disminución o bien incapacidad funcional importante. De acuerdo a la escala de puntuación de debilidad muscular tenemos que: 0= ausencia de contracción voluntaria, 1= Se produce contracción, pero no desplazamiento, 2= Se produce desplazamiento pero no vence gravedad, 3= Vence gravedad, 4 (-)= Vence gravedad y una débil oposición al examinador. 4(+)= Vence a una oposición fuerte del examinador. 5=

Fuerza normal. En el cuestionario CSI se tomo como ausente, leve (fuerza muscular en puntuación 4,5), y moderado (por debajo de 3).⁽³⁸⁾

7) Trastornos de conducta: Aquellas alteraciones del estado de ánimo. Se dice que son leves cuando el individuo puede controlarlas, sin que afecte su desempeño cotidiano, y moderadas cuando implica un deterioro funcional y requiere apoyo por médico especialista en salud mental.

8) Hipertensión arterial (HAS): Aumento de la presión arterial sistémica. Se medirá con esfigmomanómetro. Un valor $\geq 140/90$ mmHg se considerará como hipertensión arterial. Se considera HTA leve la presión arterial diastólica entre >90 mmHg y ≤ 105 mmHg e HAS grave a la presión arterial diastólica >105 mmHg.

9) Diabetes mellitus: Se medirá por medio de la determinación los niveles de glucosa plasmática en sangre venosa. Un valor mayor de 126 mg/dl (7 mmol/L) en ayunas se considera como diagnóstico.

11) Dosis de GC:

*Bajas: $< o = a 7.5$ mg/día de prednisona o equivalente.

*Medias: 7.5 – 30 mg (día de prednisona o equivalente).

*Altas: 30-100 mg/día de prednisona o equivalente

Análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva, se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión utilizando medias y desviación estándar para variables dimensionales y frecuencias para variables nominales y ordinales.

En variables con distribución no paramétrica, se emplearon medianas e intervalos como medidas de resumen.

Se calcularon razones de momios con intervalo de confianza 95%, los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como significativos.

Se determinó la validez de apariencia y contenido. Se correlacionó el puntaje total con los niveles de ACTH y cortisol.

V) RESULTADOS

Se incluyeron un total de 20 pacientes, diez de ellos con SCI y diez con SCE. En cuanto a los pacientes con SCE, 8 corresponden al género femenino (80%), con una edad promedio de 29.9 años. La mitad de los pacientes con SCI fueron género femenino (50%), con edad promedio de 35.7 años. La media de edad para todos los pacientes fue de 32.8 años con una desviación estándar (DE) de 12.2 años.

Los diagnósticos establecidos en los pacientes con SCE fueron los siguientes: 9 de ellos con SCE dependiente de ACTH de los cuales 6 tuvieron enfermedad de Cushing (5 con microadenoma hipofisario y un paciente con macroadenoma hipofisario), y tres pacientes en los que no se identificó la causa del SCE secretor de ACTH. Un paciente presentó SCE independiente de ACTH cuyo diagnóstico fue adenoma suprarrenal derecho productor de cortisol. El promedio de CLU de 24 horas en estos pacientes fue de 829.3 (mínimo 517.2, máximo 2406.2) con media de 1110.7 mcg/24 horas (DE=641). El promedio de ACTH sérica fue de 99.1 pg/ml (intervalos de 10-281). Sin embargo cuando tomamos como promedio la concentración de ACTH de los 9 pacientes que presentaron SCE dependiente de ACTH, esta resultó en 109 pg/ml (intervalos de 17-281).

Todos los pacientes con SCI utilizaban GC para enfermedades reumatológicas con los siguientes diagnósticos: 5 de ellos artritis reumatoide, 3 lupus eritematoso sistémico, un paciente con dematomiositis y otro con enfermedad por adyuvantes. El esteroide más utilizado fue prednisona (8 pacientes), un paciente con betametasona y otro con daflazacort.

El promedio de la dosis diaria en equivalencia de prednisona utilizada por los pacientes de SCI fue de 13.5 mg (máxima 50 mg, mínima 5 mg), con una media de 20.4 mg/día (DE = 15.5). El promedio de dosis total acumulada para todos los pacientes con SCI fue de 9962.5 mg con mínima de 3630 y máxima de 245280 mg.

Tabla 2: Distribución del puntaje total de los pacientes.

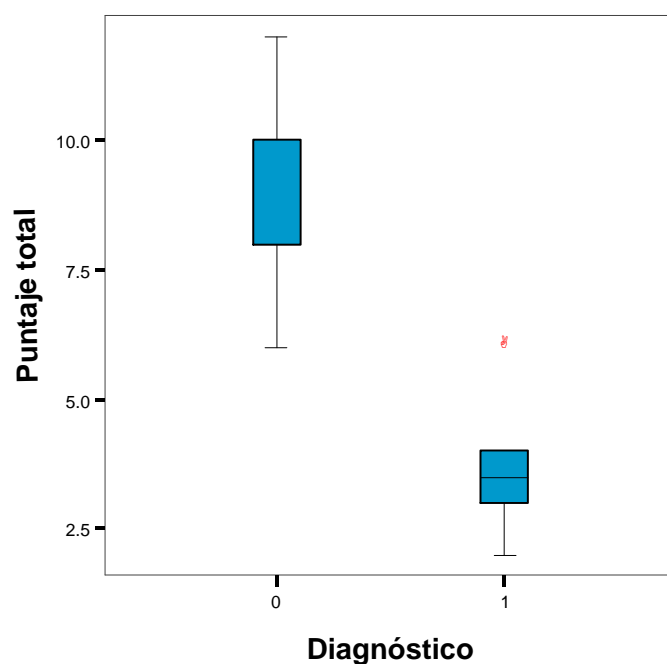
Puntaje	Numero de pacientes SCE	Número de pacientes SCI	Total
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	1	1
3	0	4	4
4	0	3	3
5	0	0	0
6	1	2	3
7	1	0	1
8	4	0	4
9	1	0	1
10	2	0	2
11	0	0	0
12	1	0	1
Total	10	10	20
Promedio	8.6	3.8	p <0.005
Mediana	8 (6-12)	3.5 (2-6)	p <0.005

En cuanto al promedio del puntaje total del IGSC para el grupo de SCE fue de 8.6 puntos con DE de 1.7, comparado con 3.8 puntos (DE=1.3) para pacientes con SCI, (p<0.005, 95% intervalo de confianza 3.36-6.23). Todos los pacientes con SCE obtuvieron un puntaje mayor a 6 puntos, en cambio ningún paciente con SCI obtuvo más de 6 puntos. La media del puntaje total del IGSC para todos los pacientes fue de 6.2 con DE = 2.8. (Tabla 2, Figura 1).

De las características de los pacientes con SCE evaluadas en el IGSC, se observó que las variables de distribución de grasa, presencia de HAS, diabetes mellitus y

alteraciones relacionadas con el género son las que tuvieron mayor significancia estadística en cuanto a la frecuencia de presentación y representatividad en pacientes con SCE; y no así las variables de lesiones cutáneas, debilidad muscular, trastornos de la conducta e hipocalcemia; las cuales se presentan en una frecuencia similar en pacientes tanto de SCI como de SCE. (Tabla 3). Se puede señalar que existe cierta tendencia, aunque no significativa, de que los trastornos de conducta se presenten mayormente en pacientes con SCE. De las características clinimétricas del IGSC que mejor distinguieron entre el SCE del SCI fueron presencia de HAS, diabetes mellitus y alteraciones relacionadas con el género. (Tabla 3, Figura 2).

Figura 1: Escala del puntaje total que presentaron los pacientes.



0=SCE

1=SCI

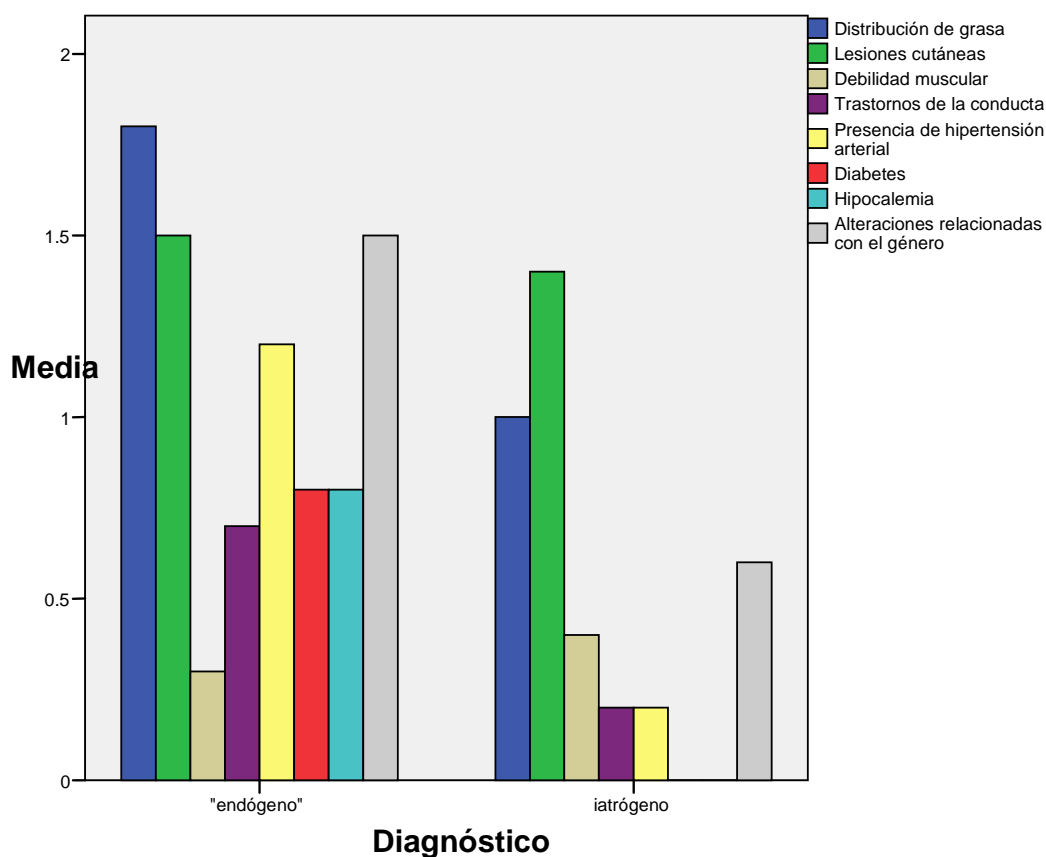
No encontramos correlación entre los niveles de CLU de 24 horas y las concentraciones de ACTH en pacientes con SCE.

Tabla 3: Frecuencia de presentación de las variables del IGSC en SCE y SCI.

	SCE		SCI		Valor de p
	Mediana (min-max)	Rango promedio	Mediana (min-max)	Rango promedio	
Edad	30.5 (18-42)	9.5	31.5 (19-65)	11.5	NS
Distribución de grasa	2 (1-2)	13.3	1 (0-2)	7.7	0.035
Lesiones cutáneas	1.5 (1-2)	10.75	1.5 (0-2)	10.25	0.85
Debilidad muscular	0 (0-1)	10.0	0 (0-1)	11.0	0.63
Transtornos de la conducta	1 (0-1)	13.0	0 (0-1)	8.0	0.063
Presencia de HAS	1 (0-2)	14.3	0 (0-1)	6.7	0.003
Diabetes mellitus	1 (0-2)	13.5	0 (0-0)	7.5	0.023
Hipocalemia	0 (0-2)	12.5	0 (0-0)	8.5	0.143
Alteraciones relacionadas con el género	2 (0-2)	13.8	1 (0-1)	7.2	0.011
Puntaje total	8 (6-12)	15.4	3.5 (2-6)	5.6	<0.005

min = mínimo, max = máximo

Figura 2: Frecuencia de las características clínicas presentes en los pacientes.



VI) DISCUSION

La frecuencia del SCE en el Hospital General de México fue de 10 pacientes en un año, parece ser una frecuencia baja, pero hay que tomar en cuenta que la incidencia de SC a nivel mundial es baja y va de 0.7 a 2.4 por 1 millón de población por año. ⁽³⁾ De igual manera se señala una mayor frecuencia de SCE en mujeres, 80% en nuestro estudio. El promedio de edad para SCE fue de 29.9 años similar al reportado en la literatura desde las descripciones iniciales de esta patología. ⁽⁴⁰⁾

El SCE se debe en el 80 a 85% de los casos a causas dependientes de ACTH: 80% es debido a tumores pituitarios, y el 20% restante es secundario a secreción ectópica de ACTH. En nuestro estudio la distribución en cuanto a su etiología fue similar, pues el 90% (9 pacientes) fue debido a dependencia de ACTH: 67% debido a tumores pituitarios y 33% de origen no identificado a pesar de haberseles realizado a estos pacientes rastreo corporal con imágenes de tomografía computada. El 10% (un paciente) de los casos fue secundaria a SCE independiente de ACTH, en este caso, tumor adrenal, de manera similar a lo reportado en otras series (15-20%). ^(1,6,8)

En cuanto a los pacientes con SCI podemos señalar que la dosis media de prednisona que fue de 20.4 mg/día fue suficiente para causar SCI caracterizado por facies cushinoide y algunas otras características o variables señaladas en el IGSC. Al respecto existen reportes que el uso de prednisona a dosis altas por 5 días disminuye el peso de la glándula adrenal, y que la administración de prednisona a dosis de 20 a 30 mg por día, por 7 días o más inhibe el eje HHS. A

dosis bajas (menores de 7.5 mg) pueden suprimir el eje HHS en un intervalo de un mes. ^(13,14) Pero con una dosis mayor de 5 mg al día tienen mayor frecuencia de inhibición del eje HHS. ⁽¹⁸⁾ Por lo tanto si el promedio de dosis de prednisona de nuestros pacientes fue de 13.5 mg/día era de esperarse la supresión del eje HHS y por lo tanto el desarrollo de SCI.

El puntaje total de acuerdo al IGSC en pacientes con SCE tuvo un promedio de 8.6 equiparable al reportado en el estudio inicial de Sonino ⁽³⁴⁾ en el cual la calificación promedio obtenida antes del tratamiento fue de 8.5 ± 2.7 (observador 1) y de 8.4 ± 2.8 (observador 2) y después del tratamiento de 1.9 ± 1.6 para los dos observadores. Es de señalar que nuestros pacientes con SCE que ya fueron tratados y cumplen criterios de curación de SC (cortisol sérico posterior al tratamiento ≤ 5 mcg/dL ó cortisol libre en orina de 24 horas < 20 mg/mL) ⁽²⁾ serán reevaluados para aplicarles el IGSC a los 6 meses. El puntaje total para SCE adquirió una significancia estadística comparado con el puntaje total de los pacientes con SCI (3.8 puntos), dato relevante para poder decidir cuándo estudiar a un SC de probable etiología endógena en un paciente que esté utilizando de manera exógena GC.

Es interesante señalar que ninguno de los pacientes con SCE tuvo un puntaje del IGSC menor de 7, y que ninguno de los pacientes con SCI tuvo una escala mayor a 6 puntos, por lo tanto se podría intuir que un paciente que presente más de 8 puntos del IGSC debería de descartársele SCE independientemente de la ingesta de GC. Lo anterior adquiere aún mayor relevancia ya que se estima que entre 1- 3 % de la población adulta a nivel mundial consume GC de manera crónica. ⁽⁴⁾

Además en nuestro medio se ha reportado que hasta el 58% de los pacientes que solicitan ayuda por probable patología reumática utilizan GC antes de ser valorados por el especialista. ⁽³³⁾

De las características más significativas de SCE que se presentaron en nuestro estudio de acuerdo a las evaluadas por el IGSC, la distribución de grasa, presencia de HAS, diabetes mellitus y alteraciones relacionadas con el género son las que tuvieron mayor significancia estadística. Las alteraciones anteriores ya han sido reportadas previamente y con una frecuencia considerablemente alta, pues la disfunción gonadal es un hallazgo común de SCE, se presenta en hasta 75% de los pacientes. La complicación sistémica más importante del SCE es el síndrome metabólico, y ocurre en alrededor de 75% de los pacientes, caracterizado por obesidad visceral, hipertensión, intolerancia a la glucosa y dislipidemia. ⁽¹⁰⁾ En nuestros pacientes no estudiamos su perfil lipídico.

Lo anteriormente señalado no exime que un paciente con SCI este exento de dichas manifestaciones, pues como observamos en la figura 2 éstas pueden estar presentes en pacientes con SCI.

Consideramos que los pacientes con SCE tienen un IGSC mayor a los pacientes con SCI, explicado parcialmente por el mecanismo fisiopatológico endógeno debido al exceso de producción de ACTH o cortisol, lo cual inducirá por una parte efecto mineralocorticoide y mayor HAS a diferencia del empleo de GC con leve o ausencia de dicho efecto.

No se demostró que exista correlación entre el puntaje del IGSC con niveles séricos de ACTH y cortisol urinario de 24 horas en el SCE. Lo anterior pudiera

estar en relación a la variabilidad de secreción de ACTH a lo largo del día, variabilidad en diferentes días y a la ciclicidad de su liberación, por lo tanto influir en la filtración del cortisol libre por la orina, además de tomarse en cuenta si el método de recolección de la muestra fue correcto, ausencia de fármacos que interfieran con su medición, presencia de síndrome de Cushing cíclico, ausencia de insuficiencia renal crónica que influya en el volumen urinario o la depuración renal del cortisol, entre otras consideraciones.

Las lesiones cutáneas, debilidad muscular, trastornos de la conducta e hipocalcemia se pueden presentar en ambos tipos de pacientes (SCE y SCI) sin embargo no mostraron tener alto peso de distinción.

Sugerimos que se realicen estudios de tamizaje para SC en pacientes diabéticos, especialmente aquellos con obesidad e hipertensión de difícil control, pues se ha estimado una prevalencia de 2-5% en estos pacientes. ^(1,7)

VII) CONCLUSIONES

La frecuencia de SCE en el servicio de Endocrinología del Hospital General de México, va acorde, quizás, al reportado a la literatura mundial, aunque no hay datos epidemiológicos en nuestro país.

El puntaje de IGSC puede ser una escala clinimétrica útil para estudiar a pacientes con SC que ingieran GC y probablemente tengan SCE. Proponemos indagar SCE en pacientes con puntaje del IGSC mayor o igual a 8 independientemente de la ingesta de GC.

Los pacientes con SCE tienen un IGSC mayor a los pacientes con SCI, lo anterior explicado parcialmente por el mecanismo fisiopatológico endógeno debido al exceso de producción de ACTH o cortisol.

El estudiar a todos los pacientes con presencia de HAS y diabetes mellitus de difícil control es de gran relevancia, ya que además de ser características muy significativas de SCE de acuerdo al IGSC, se estima que la prevalencia de SCE en estos pacientes es mayor.

La ingesta de GC en nuestro medio es frecuente y la trascendencia de las manifestaciones clínicas y complicaciones hacen indispensable el conocimiento de su posología e indicaciones para prescripción al fin de evitar eventos adversos importantes.

No existió en el presente estudio correlación entre el puntaje del IGSC con niveles séricos de ACTH y cortisol urinario de 24 horas en el SCE.

El estudio posterior y medición del IGSC de pacientes con SCE tratados y que cumplan criterios de curación, es de suma importancia, ya que se presume de

acuerdo a un reporte previo ⁽³⁴⁾ que existe una mejoría muy significativa en cuanto a las variables que evalúa el IGSC de Sonino. En nuestra cohorte de pacientes continuaremos su vigilancia hasta que cumplan 6 meses o más con criterios de remisión para volver a evaluarlos con la escala de IGSC propuesta en éste trabajo, la cual, de acuerdo a reportes previos ⁽³⁵⁾ resulta ser más sensible, con menor variabilidad interobservador y más explícito en la definición de los parámetros a evaluar comparado con el reporte original de Sonino y colaboradores.

VIII) ANEXOS

Anexo I: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Para ser llenado por el paciente

Adrecort	Delta-diona	Indodex	Rumoquin NF
Alín o Alín Depot	Depomedrol	Kenacort	Rumosil NF
Artridol	Dexabión	Ledercort	Solumedrol
Artrilán	Dexa-grin	Lergosin	Taprodex
Bexime	Dexal	Meprosona F	Taxyl
Brulin	Dexametasan	Metax	Tedax
Metilprednisolona	Dexatam	Meticorten	Triamsicort
Calcort	Dexazolidin	Mexona	Vengesic
Celestamine F	Dexicar	Migradexan	Yalotal
Celestone	Deximet	Neuralin	Zolidime
Cordex	Dexona	Norapred	Prednisona
Cordex FM	Dextone	Novacort	Dexametasona
Cortacil	Dibasona	Ofisolona	Tiamidexal
Cortidex	Defensibal	Oxibit	Cronolevel
Cryometasona	Dilar	Prednidib	Fisopred
Cryosolona	Dilarmine	Promifen	Celestamine NS
Dartrizon	Diprospan	Realin	Claricort
Decadron	Flebocortid	Betametasona	Hidrocortisona
Decadronal	Galdecxan	Reusan	Methodexa
Decorex	Indarzona	Rumoquin	Nositrol

Predicar

Prednilem

a) Si alguna vez ha tomado o recibido alguno (s) de los siguientes favor de subrayarlo (s)

b) ¿ Quién le indicó o recomendó el o los medicamentos:

1) Médico general

2) Médico especialista (Reumatólogo, ortopedista, internista, etc)

3) Empleado de farmacia

4) Familiar o amigo

c) ¿Cómo se llama la enfermedad que tiene en las articulaciones?

Para ser llenado por el médico

Edad_____ Sexo:_____ Escolaridad:_____

Expediente:_____

Diagnósticos de filtro:

Tiempo de evolución de la enfermedad _____

Dosis y tiempo de los medicamentos con esteroides:

_____ Efectos

adversos por los fármacos: (Sx de Cushing):

¿Considera que el paciente ameritaba el tratamiento con GC?

Sí

No

¿Considera que el esquema utilizado fue adecuado?

Sí

No

Anexo II. Cuestionario (Fase II)

Nombre: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Expediente: _____

Escolaridad: _____ Alcoholismo: _____ Tabaquismo: _____

Otras toxicomanías: _____

Enfermedades concomitantes: _____

1) Nombre del o los GC que ha estado utilizando:

a) Prednisona b) Dexametasona c) Betametasona d) Deflazacort

e) Triamcinolona f) Metilprednisolona g) Otro: _____

2) ¿Cuál es la dosis utilizada? _____ mg/día prednisona o equivalente

3) ¿Toma la misma dosis todos los días? _____

4) Si no ¿Qué dosis toma cada día? _____

5) Si ha estado usando diferentes dosis (ej esquema de reducción) especificar dosis:

a) Dosis 1 _____ mg/d x _____ tiempo

b) Dosis 2 _____ mg/d x _____ tiempo

c) Dosis 3 _____ mg/d x _____ tiempo

d) Dosis 4 _____ mg/d x _____ tiempo

6) ¿Desde cuando toma el o los medicamento (s)? _____

7) ¿Cuál es la dosis acumulada? _____

8) ¿Cuál es el problema de salud por el cual ha estado usando el medicamento?

9) ¿Quién le recomendó el medicamento por primera vez?

a) Médico general b) Médico familiar c) Internista d) Alergólogo

e) Gastroenterólogo f) Nefrólogo g) Neumólogo h) Reumatólogo

i) Neurólogo j) Oftalmólogo k) Ortopedista/traumatólogo

l) Empleado de farmacia m) Familiar o amigo n) Automedicación

10) ¿La persona que se los recomendó le informó acerca de los posibles riesgos que tiene el uso de estos medicamentos?

11) ¿Recibió seguimiento médico desde que inició el tratamiento?

12) Si contesto si: ¿Cada cuando la cita su médico para la valoración del tratamiento?

13) Si contesto no: ¿Sólo acudió al médico en una ocasión y continuó comprando el medicamento sin ninguna otra valoración?

14) ¿O por qué razón continua utilizando el medicamento?

15) ¿Usted recuerda que se le haya informado acerca de los posibles efectos adversos de los GC? Tales como:

- a) Cambios de conducta b) Dificultad para dormir c) Aumento de peso
d) Acné e) Aumento de la presión arterial f) Aumento de la glucosa en sangre (Diabetes) g) Osteoporosis h) Equimosis/ fragilidad de la piel
i) Cataratas j) Glaucoma (incremento en la presión del ojo) k) Gastritis
l) Debilidad muscular m) Síndrome de Cushing n) Osteonecrosis
o) Hirsutismo p) Otro: _____

16) ¿Ha tenido alguna de estas complicaciones desde que comenzó a tomar los GC? ¿Cual?

- a) Cambios de conducta b) Dificultad para dormir c) Aumento de peso
d) Acné e) Aumento de la presión arterial f) Aumento de la glucosa en sangre (Diabetes) g) Osteoporosis h) Equimosis/ fragilidad de la piel
i) Cataratas j) Glaucoma (incremento en la presión del ojo) k) Gastritis
l) Debilidad muscular m) Síndrome de Cushing n) Osteonecrosis
o) Hirsutismo p) Otro: _____

17) ¿Desde que inició tratamiento con GC se le ha realizado alguna densitometría ósea?_____

18) ¿Desde el inicio de tratamiento con estos medicamentos ha recibido tratamiento con alguno de los siguientes medicamentos y a que dosis?

- a) Estrógenos (Premarin u otro preparado) _____
b) Calcio (carbonato, gluconato, lactato, acetato de calcio)_____
c) Bifosfonatos (alendronato, risedronato) _____
-

d) Vitamina D (calcitriol) _____

e) Calcitonina _____

f) ninguno

19) ¿Alguna vez ha suspendido de forma brusca el tratamiento con GC?

20) ¿Tuvo molestias cuando lo hizo y cuáles? _____

21) ¿Alguna vez le solicitaron receta para venderle el medicamento?

22) Datos a la exploración física:

a) Facies de luna llena b) Hirsutismo c) Obesidad central

d) Giba dorsal e) estrías f) fragilidad cutánea/equimosis g) acné

h) Aumento de la presión arterial i) Aumento de peso j) Otro _____

Anexo III: Índice de Gravedad del síndrome de Cushing (IGSC) utilizado

- 1) Distribución de la grasa (Si hay facies de luna llena aumentar un punto en las dos primeras categorías)
 - 0= normal (ICC: <0.95 hombres o < 0.85 mujeres)
 - 1= obesidad central leve (ICC: 0.95 a 1.0 en hombres o 0.85 a 0.90 en mujeres)
 - 2= Obesidad central marcada (ICC: > 1.0 en hombres o > a 0.95 en mujeres)

- 2) Lesiones cutáneas
 - 0= ausente
 - 1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones (extensión de $\leq 18\%$ de sc)
 - 2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes: estrías y/o equimosis y/o infecciones. ($> 18\%$ de sc)

- 3) Debilidad muscular
 - 0= ausente (grado 5)
 - 1= leve/moderada (sin incapacidad funcional) (Grado 3+ a 4)
 - 2= Grave (con incapacidad funcional) (grado 0 a 3-)

- 4) Trastornos de conducta
 - 0= ausente
 - 1= leves (cambios de conducta menores que no requieren apoyo psiquiátrico)
 - 2= graves (trastornos de conducta mayores que afectan substancialmente los niveles individuales de funcionamiento y requieren ayuda psiquiátrica)

- 5) Hipertensión^{1A}
 - 0= ausente (presión sanguínea diastólica ≤ 90 mmHg)
 - 1= Leve/moderada (presión sanguínea diastólica >90 mmHg y ≤ 105 mmHg)
 - 2= grave (presión sanguínea diastólica >105 mmHg)

- 6) Diabetes^{2A}
 - 0= ausente (puede existir tolerancia a la glucosa disminuida)
 - 1= leve/moderada (glucosa sérica < 11 mmol/l o 198 mg/dl)
 - 2= grave (glucosa sérica ≥ 11 mmol/l o 198 mg/dl)

7) Hipokalemia^{3A}

- 0= ausente (K sérico > 3.4 mmol/l)
- 1= leve (K sérico 3.4-3.2 mmol/l)
- 2= grave (K sérico < 3.2 mmol/l)

8) Alteraciones relacionadas al género

- Mujeres
- 0= ausente
- 1= manifestaciones leves de una o más de las siguientes: hirsutismo y/o pérdida de pelo; anormalidades menstruales.
- 2= manifestaciones graves de una o más de las siguientes: hirsutismo y/o pérdida de pelo; amenorrea.
- Hombres
- 0= ausente
- 1= disminución de la libido, impotencia ocasional
- 2= impotencia

^{1A} La determinación de la presión sanguínea se refiere a la mediana de valores sin uso de tratamiento antihipertensivo.

^{2A} Los niveles de glucosa se refieren a la mediana de valores sin uso de tratamiento específico.

^{3A} Los niveles de potasio se refieren a la mediana de valores sin tratamiento específico.

IX) BIBLIOGRAFÍA

1. Pivonello R, De Marino MC, De Leo M, Lombarda G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:135-49.
2. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gómez-Pérez F, Romero-Zazueta A, et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Rev Endocrinol Nutr* 2007;15(4):S3-S12.
3. Lindholm J, Jull SJ, Jorgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:117-23.
4. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JM, Freeman A, George V et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res* 2006; 55:420-26.
5. McDonough, AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:131-37.
6. Newell-Price H, Bertagna J, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-17.
7. Cartargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5808-13.
8. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotrophin syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 371-77.
9. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001;357:783-91.
10. Pivonello R, Faggiano A, Lombarda G, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:327-39.
11. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's Syndrome: An endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-40.
12. González-Albarrán O, García-Robles R. Síndrome de Cushing. *Medicine* 2000; 8: 1102-11.
13. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine* 1976; 56: 39-65
14. Livanou T, Ferriman D, James VHT. Recovery of hypothalamo-pituitary adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 1967; 2:856-59.
15. David SD, Berkowitz JS. Ocular effects of topical and systemic corticosteroids. *Lancet* 1969; 2:149-51.
16. Livanou T, Ferriman D, James VHT. Recovery of hypothalamo-pituitary adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 1967; 2:856-59.
17. Robinson BHB, Mattingly D, COPE CL. Adrenal function after prolonged corticosteroid therapy. *BMJ* 1962; 1:1579-83.
18. LaRoche GE Jr; LaRoche AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993; 95: 258-64.
19. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 407-12.

20. Nichols T, Nugent CA, Tyler FH, Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 343-6.
21. Myles AB, Bacon PA, Daly JR. Single daily dose corticosteroid treatment. Effect on adrenal function and therapeutic efficacy in various diseases. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:149-53.
22. Walsh S, Jordan GR, Jefferiss C, Stewart K, Beresford JN. High concentrations of dexamethasone suppress the proliferation but not the differentiation or further maturation of human osteoblast precursors in vitro: relevance to glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2001; 40:74-83.
23. Paget S. Steroid cause osteoporosis. (Editorial) *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1-3
24. Goemaere S, Liberman UA, Adachi JD, Hawkins F, Lane N, Saag KG, et al. Incidence of nonvertebral fracture in relation to time on treatment and bone density in glucocorticoid-treated patients. A retrospective approach. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:170-75.
25. Haugeber G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:940-44.
26. ACR ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
27. Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Motomura G, Jingushi S, Sueshi K, Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology* 2004
28. Bijlsma JWJ, Borres M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1033-37.
29. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:764-770.
30. Hui JYH, Woo PCY, Lo SS, Chan JCS. Over the counter medication and its effects. *Lancet* 2002; 359: 1120.
31. Multicenter study on self-prescription in six Latin American countries. Drug Utilization Research Group, Latin America. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 488-93.
32. Barreira-Mercado E. La corticoterapia en México y su relación con el Deflazacort. Europa Press, Sanofi Aventis 2007.
33. Álvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J, Casasola-Vargas J, Moctezuma-Ríos JF, García-García C, Medrano-Ramírez G, Lino-Pérez L, et al. The use of glucocorticoids by rheumatologic patients before attending a specialized department in México. *J Clin Rheumatol* 2008; 14:148-52.

34. Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava GA. A clinical index for rating severity in Cushing's syndrome. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 216-220.
35. Barrerra-Guerra RC, Álvarez-Hernández E, Burgos-Vargas R. Validación del Índice de Gravedad en Cushing (CSI) en pacientes con Síndrome de Cushing iatrógeno. Tesis de Reumatología. UNAM.
36. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case- control study. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1640- 9.
37. Advanced Trauma Life Support course for physicians. 7ma edición. Chicago: American College of Surgeons, 2004.
38. Harris E, Budd R, Genovese M, Firestein G, Sargent J, Sledge C. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. Philadelphia. 2005.
39. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case- control study. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1640- 9.
40. Stewart PM. Corticosteroid hormone action. En Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS and Reed Larsen P. *Williams Textbook of endocrinology*. Saunders Elsevier, 2008;11(14):453-477

