

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON
SÍNDROME DE CUSHING DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. ALDO IVAN GARCIA CONTRERAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD
EN:
ENDOCRINOLOGIA

ASESOR DE TESIS:
DRA. ALMA VERGARA LOPEZ
DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ



NO. REGISTRO DE PROTOCOLO:
114.2011

2011



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.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Miguel Ángel Guillén González
Profesor Titular

Dra. Alma Vergara López
Asesor de Tesis

Dr. Aldo Iván García Contreras

AGRADECIMIENTOS

*A mi Mami y a mis hermanos Hugo y Sergio, quienes han sido una fuente de energía, amor e inspiración en mi vida.
Los amo de corazón.*

A mi "Peque", por su apoyo, paciencia y amor incondicional.

*A mis maestros, la Dra. Alma Vergara y el Dr. Miguel Ángel Guillén, quienes además de enseñarme el arte de la medicina, me han transmitido algo que no enseñan los libros...
la manera humana de ejercer la medicina.*

Al Dr. Irineo Escudero y la Dra. Karla Martínez por sus enseñanzas.

A la Dra. Castillo Ayometzi, porque sus enseñanzas, forman parte de mi práctica médica diaria.

*A mis compañeros, "El Jefe" Emmanuel Rivera y a Adrianita Balderrama por su paciencia y compañerismo. Además de a "Javi" Macías, Lidia Arce, Cynthia Karenina y Myriam Vargas por haber compartido esta etapa conmigo. Al igual que a Moni, Kari, Alicia, Edgar y Ángel...
excelentes residentes.*

A todos ustedes simplemente... Gracias

INDICE

AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	4
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	19
OBJETIVOS	19
OBJETIVOS GENERALES	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
DISEÑO DE ESTUDIO	20
UNIVERSO	20
MÉTODO DE MUESTRA	20
TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
UNIDAD DE OBSERVACIÓN	20
GRUPO CONTROL	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN	21
DEFINICIÓN DE VARIABLES	21
PRUEBA PILOTO	27
RECOLECCION DE DATOS	27
ASPECTOS ETICOS	27
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	27
RESULTADOS	28
COMORBILIDADES	29
SIGNOS Y SÍNTOMAS	29
PRUEBAS BIOQUÍMICAS	31

PRUEBAS BIOQUIMICAS EN ENFERMEDAD DE CUSHING_____	31
PRUEBAS BIOQUIMICAS EN PACIENTES CON ADENOMA SUPRARRENAL_____	31
PRUEBAS BIOQUIMICAS EN PACIENTES CON SINDROME DE CUSHING ECTOPICO_____	32
INTERVENCIONES Y COMPLICACIONES_____	34
PRIMERA INTERVENCION Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING_____	34
SEGUNDA INTERVENCION Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING_____	35
TERCERA INTERVENCION Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING_____	36
CUARTA INTERVENCION Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING_____	36
QUINTA INTERVENCION Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING_____	37
PRIMERA INTERVENCION Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ADENOMA SUPRARRENAL_____	40
PRIMERA INTERVENCION Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON SINDROME DE CUSHING ECTOPICO_____	40
SEGUNDA INTERVENCION Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON SINDROME DE CUSHING ECTOPICO_____	40
DISCUSIÓN_____	41
CONCLUSIONES_____	47
ANEXOS_____	49
BIBLIOGRAFIA_____	50

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Cushing resulta de una exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides circulantes. El síndrome de Cushing endógeno, es una enfermedad poco común, la cual resulta de una sobre secreción endógena de glucocorticoides por las glándulas adrenales, la cual si no es detectada y tratada adecuadamente, se acompaña de una elevada morbi-mortalidad.

Objetivo: Conocer las características demográficas, presentación clínica, tipo de tratamiento recibido, efectividad del mismo y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing del Servicio de Endocrinología del C.M.N 20 de Noviembre

Material y métodos: Es un estudio observacional, descriptivo y transversal, basado en la información obtenida de la revisión de expedientes de todos los pacientes que acudieron a consulta de Endocrinología, hasta Diciembre 2010, con el diagnóstico de síndrome de Cushing endógeno. Se analizaron las principales variables epidemiológicas. Además de la efectividad de los estudios de escrutinio, diagnóstico y localización para los pacientes con hipercortisolismo endógeno y el porcentaje del tipo y número de procedimiento terapéutico realizado, de complicaciones, de curación y de recaída.

Resultados: Se incluyeron 47 pacientes con el diagnóstico de síndrome de Cushing endógeno. De ellos 39 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing (82.9%), 4 con diagnóstico de adenoma suprarrenal (8.5%) y 4 con diagnóstico de origen ectópico (8.5%). Una edad media de 39.6 ± 11 años de edad, al momento del diagnóstico y un peso de 71.15 ± 21 kg. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (72%), dislipidemia (19%), diabetes (36%) y osteoporosis (34%). Los datos clínicos más frecuentemente reportados en el expediente fueron: aumento de peso (95%), facies redonda (61%), obesidad central (53%) e hirsutismo (51%). De 29 determinaciones de cortisol urinario, 28 tuvieron cifras de cortisol mayor de 100 μg en 24 hrs (96.5%). Todos los pacientes tuvieron cifras de cortisol posterior a la administración de un miligramo de dexametasona mayor de 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y cifras de cortisol nocturno mayor de 7.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$. El 80.9% de los pacientes con enfermedad de Cushing tras la prueba de 8 mg de dexametasona, lograron suprimir más de 68 %. El 100 % de los pacientes suprimieron menos de 68%, y el 66% de los pacientes con Cushing ectópico suprimieron a menos de 68%. De los 4 pacientes con enfermedad de Cushing, a quienes se les realizó prueba dexametasona con 7 mg de dexametasona intravenosa, lograron un Δ de cortisol mayor de 190 nmol/L. De los 4 pacientes sometidos a cateterismo de senos petrosos, sólo el 50% fueron exitosos. En total se documentaron 76 intervenciones, 48 de ellas fueron por cirugía transesfenoidal (63%), 14 radioterapia (18.4%), 6 suprarrenalectomía unilateral (7.8%), 3 cirugía

transcraneal (4%), 3 radiocirugía (4%) y 2 suprarrenalectomía bilateral (2.6%). Se reportaron 35 complicaciones las más frecuentes fueron: 18 casos de hipopituitarismo (51%), 5 de panhipopituitarismo (14%), 5 de diabetes insípida aguda (14%), fístula de líquido cefalorraquídeo (5.7%), entre otras. Veintisiete pacientes se curaron (57%), y de estos, 4 recayeron (14.8%). Existieron dos muertes, una correspondiente al grupo de Cushing ectópico (50%), y otro del grupo adenoma suprarrenal (50%).

Conclusiones: El estudio y tratamiento de pacientes con síndrome de Cushing endógeno, es multidisciplinario, en lo que respecta la parte médica, el endocrinólogo forma parte medular tal equipo, apoyado por un equipo neuroquirúrgico, radio-intervencionista y de radio-oncólogo principalmente. Todos deberán de contar con el máximo conocimiento y habilidad para el reconocimiento, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Por lo que de preferencia todo este abordaje se deberá de llevar a cabo en centros especializados, que cuenten con la máxima experiencia y recursos necesarios. Todo esto con el fin de alcanzar el mayor porcentaje de curación, acompañado del menor porcentaje de complicaciones, evitando procedimientos o intervenciones mayores innecesarias, que aumentan riesgos, complicaciones y gastos a los pacientes e instituciones.

INTRODUCCION

El síndrome de Cushing resulta de una exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides circulantes. La causa más común del síndrome de Cushing, “el síndrome de Cushing exógeno”, usualmente causado por el uso de cantidades suprafisiológicas de glucocorticoides exógenos. Por otro lado, “el síndrome de Cushing endógeno” es causado por una sobre secreción endógena de glucocorticoides por las glándulas adrenales. ⁽¹⁾⁽²⁾

EPIDEMIOLOGIA Y PRONÓSTICO

La incidencia de esta enfermedad, la cual es más común en mujeres que en hombres, es de 0.74 a 2.4 por millón de personas por año. Sin embargo, estudios recientes han dejado ver que la enfermedad es más frecuente de lo que se había pensado, sobre todo en pacientes con diabetes tipo 2 más obesidad e hipertensión, llegando a presentarse entre el 2 al 5% de estos pacientes. En este porcentaje de pacientes, en general, no se sospecha el diagnóstico por datos clínicos, sin embargo presentan mejoría después del tratamiento de la enfermedad. ⁽³⁾

CAUSAS DE SÍNDROME DE CUSHING

El síndrome de Cushing endógeno se divide en dos principales formas: el dependiente de corticotropina y el independiente de corticotropina. El síndrome de Cushing dependiente de corticotropina es responsable del 80-85% de los casos y de éstos el 80% son tumores de origen pituitario (Enfermedad de Cushing); el 20 % restante resulta de una secreción ectópica de corticotropina (tumores carcinoides, carcinoma de células pequeñas de pulmón). El síndrome de Cushing independiente de corticotropina se presenta en 15-20 % de los casos, y en la mayoría de las veces como un tumor adrenal, o más raramente como hiperplasia adrenal macronodular, independiente de corticotropina, o como enfermedad adrenal nodular pigmentada primaria (aislada o como parte de complejo de Carney) ó como un síndrome de McCune-Albright. En la tabla 1 se resumen las causas y frecuencia de síndrome de Cushing endógeno. ⁽²⁾⁽³⁾

TABLA1. CAUSAS DE SINDROME DE CUSHING

DEPENDIENTES DE CORTICOTROPINA		
	PORCENTAJE (%)	MUJER:HOMBRE
Enfermedad de Cushing	70	3.5:1
Síndrome de corticotropina ectópico	10	1:1
Secreción desconocida de corticotropina	5	5:1
INDEPENDIENTES DE CORTICOTROPINA		
	PORCENTAJE (%)	MUJER:HOMBRE
Adenoma adrenal	10	4:1
Carcinoma adrenal	5	1:1
Hiperplasia macronodular	< 2	1:1
Enfermedad adrenal nodular pigmentada primaria	<2	1:1
Síndrome de McCune Albright	<2	1:1

MANIFESTACIONES CLINICAS

El cuadro clínico del síndrome de Cushing es muy variable, dependiendo del sexo y edad del paciente, así como de la severidad y duración de la enfermedad. El dato más común es la obesidad central, la cual se debe a un depósito excesivo de grasa visceral a nivel abdominal, asociado con adelgazamiento de las extremidades como resultado de atrofia muscular. Los datos típicos de la enfermedad están representados por facies redonda, con plétora facial, “joroba de búfalo” formada por depósito de grasa en la región posterior del cuello, estrías violáceas, localizadas principalmente en la región

lateral del abdomen, en la región axilar y en la región interna de los muslos. La disfunción gonadal es un dato común de la enfermedad, presente en más del 75% de los pacientes, manifestada en hombres como decremento de la libido y disfunción eréctil y en las mujeres manifestado como irregularidades menstruales. El hirsutismo y la alopecia ocurren en cierto porcentaje de las mujeres, y son secundarios al aumento de andrógenos séricos circulantes, directamente secretados de las glándulas adrenales o como consecuencia de un síndrome de ovario poliquísticos. La infertilidad es común en hombres y mujeres.

La complicación sistémica más importante está representada por el síndrome metabólico, el cual ocurre en 75% de los pacientes. El síndrome metabólico junto con la diátesis trombótica, la presencia de homocisteína incrementada y el decremento en los niveles de taurina determinan la asociación de la enfermedad con un incremento en el riesgo cardiovascular. La nefrolitiasis está presente en 50% de los pacientes, sin embargo la mayoría pasan asintomáticas. La osteoporosis se encuentra presente en 50% de los pacientes. La sintomatología neurológica o psiquiátrica complica a una gran parte de los pacientes con síndrome de Cushing, manifestándose como disminución de la cognición y la memoria y se asocia con una reducción aparente en el volumen cerebral, además de diferentes grados de ansiedad, psicosis y depresión. Los síndromes neurológicos lentamente se recuperan, sin embargo los síndromes psiquiátricos persisten después de la cura de la enfermedad.

En la tabla 2 se resumen los datos clínicos y su porcentaje de aparición del síndrome de Cushing.

SINDROME DE PSEUDO-CUSHING

Puede definirse como la presencia de algunas o todas las características clínicas del síndrome de Cushing junto con algún dato de hipercortisolismo. La resolución del factor causal, se traduce en remisión del estado cushingoide.

Entre las causas más frecuentes de pseudo-Cushing se encuentra el alcoholismo, la obesidad y la depresión. ⁽¹⁾

TABLA 2. LISTA DE LOS PRINCIPALES SINTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS CON SINDROME DE CUSHING	
Síntomas y signos	Prevalencia (%)
<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad central - Facies redonda (luna llena) - Plétora facial - Decremento de la libido 	90-100
<ul style="list-style-type: none"> - Estrías violáceas - Irregularidades menstruales - Hirsutismo - Disfunción eréctil - Hipertensión 	70-90
<ul style="list-style-type: none"> - Debilidad muscular - Depósito de grasa en cuello posterior - Intolerancia a glucosa/diabetes - Osteopenia/osteoporosis - Labilidad emocional/depresión 	50-70
<ul style="list-style-type: none"> - Cefalea - Dolor espalda - Edema de miembros - Infecciones recurrentes - Alcalosis hipokalémica - Nefrolitiasis 	20-50
<ul style="list-style-type: none"> - Acné - Alopecia 	0-20

SINDROME DE PSEUDO-CUSHING

Puede definirse como la presencia de algunas o todas las características clínicas del síndrome de Cushing junto con algún dato de hipercortisolismo. La resolución del factor causal, se traduce en remisión del estado cushingoide. Entre las causas más frecuentes de pseudo-Cushing se encuentra el alcoholismo, la obesidad y la depresión.⁽¹⁾

ABORDAJE DE ESTUDIO DEL PACIENTE CON PROBABLE SÍNDROME DE CUSHING

El estudio inicial deberá de ser siempre bioquímico, es decir mediante el análisis hormonal. El o los estudios de imagen que se requieran (Resonancia magnética de hipófisis, tomografía de la glándula suprarrenal o tomografía de tórax) deberán realizarse una vez que se confirme el diagnóstico de hipercortisolismo y de que el resultado de de las pruebas bioquímicas de localización haya orientado hacia el origen del mismo. ⁽⁴⁾ El estudio de estos pacientes consta de tres fases:

- 1) Pruebas de escrutinio
- 2) Pruebas de localización
- 3) Pruebas de localización

PRUEBAS DE ESCRUTINIO

Tienen como objetivo demostrar un aumento en la producción de cortisol, lo cual sucede en forma autónoma debido a la pérdida de la regulación de las asas de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y se deberán de realizar a todos los pacientes con sospecha diagnóstica de síndrome de Cushing. Además se han identificado poblaciones de alto riesgo en las que se pueden aplicar estas pruebas como lo son:

- Pacientes con diabetes tipo 2 de difícil control
- Pacientes con hipertensión de difícil control
- Pacientes con obesidad de rápida progresión y de difícil control
- Pacientes menores de 65 años con osteoporosis severa y otro dato clínico que sugiera hipercortisolismo
- Pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y otro dato que sugiera hipercortisolismo

La medición de cortisol urinario es la prueba de escrutinio más importante.

- a. Excreción de cortisol libre urinario: Por muchos años el diagnóstico de síndrome de Cushing se basó en la medición de los metabolitos urinarios de cortisol (17-hidroxicorticoesteroide en orina de 24 horas), sin embargo su sensibilidad y especificidad son pobres, por lo que en la mayoría de los centros médicos se ha reemplazado por una prueba más sensible que es la determinación de la excreción de cortisol libre urinario de 24 horas. El cortisol libre en orina es una medida integrada del

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

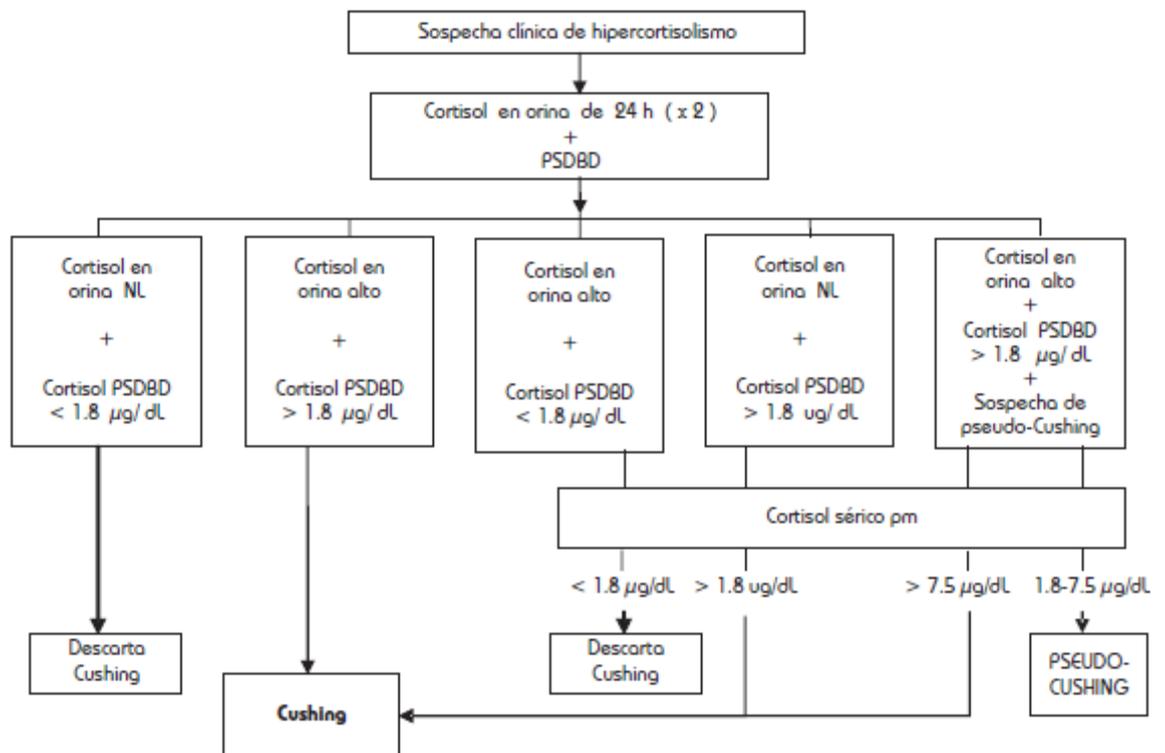
Existen varias pruebas confirmatorias del diagnóstico de síndrome de Cushing, cada una de ellas varía en su sensibilidad y especificidad.⁽²⁾ En general, estas pruebas se hacen cuando hemos obtenido un cortisol urinario > 100 µg/24 horas. Entre las pruebas más usadas se encuentran:

- a. Prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas: En sujetos normales, la administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides provoca la supresión de ACTH y de cortisol. En el síndrome de Cushing, independientemente de la causa, existe un fracaso en esta supresión cuando se administran dosis bajas del glucocorticoide sintético dexametasona. Varias dosis han sido utilizadas, pero la prueba más usada es con 1 mg de dexametasona, administrada a media noche (23:00 – 00:00). Se han empleado varios valores de cortisol como criterio de supresión, uno de ellos es un cortisol plasmático menor a 140nmol/l (< 5 µg/dl) entre las 08:00 y 09:00 hrs del siguiente día. Una dosis de 1.5 a 2 mg da un 30% de falsos positivos, mientras que tras la administración de 1 mg se reduce a 12.5% con un promedio de falsos negativos menor al 2%. Por lo que la sensibilidad puede mejorar disminuyendo el valor de corte de cortisol plasmático post-dexametasona a 50 nmol/l (2 µg/dl). Esta prueba tienen una sensibilidad del 95% pero baja especificidad. En nuestro país el valor de corte para documentar hipercortisolismo en esta prueba es de 49.68 nmol/L (1.8 µg/dl). Otra prueba con administración de dosis bajas dexametasona es la medición de cortisol plasmático a las 48 horas de haber iniciado la dexametasona. Esta prueba se inicia con la medición de cortisol a las 09:00 horas del día cero, y a las 48 horas siguientes, tras la

Por lo comentado previamente en nuestro país se considera lo siguiente:

- Un nivel normal de cortisol libre en orina de 24 hrs y la supresión de cortisol sérico a menos de 1.8 µg/dl durante la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona excluye la presencia de hipercortisolismo
- Un nivel elevado de cortisol libre en orina de 24 hrs y la ausencia de supresión de cortisol sérico a menos de 1.8 µg/dl durante la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona confirma la presencia de hipercortisolismo

En aquellos casos en los que exista discordancia en los resultados de las pruebas de escrutinio, es decir, que se presente supresión normal de cortisol durante la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas pero con un nivel elevado de cortisol en orina de 24 hrs, o viceversa, así como en los pacientes en los que exista alta sospecha de pseudo-Cushing, se sugiere realizar medición de cortisol nocturno, ya que esta prueba ha mostrado tener los mejores índices de sensibilidad. Consiste en la toma de una sola muestra de sangre o saliva, la cual debe realizarse a las 23:00 ó 24:00 hr. La determinación del cortisol sérico tiene el inconveniente de que la muestra debe tomarse con el paciente libre de estrés, y por lo tanto previamente canalizado, de ahí que se sugiera su realización únicamente en los casos anteriormente mencionados. Se considera como normal un nivel menor de 1.8 µg/dl.⁽⁵⁾ En los pacientes con pseudo-Cushing es posible observar niveles mayores de 1.8 µg/dl, pero menores de 7.5 µg/dl.⁽⁶⁾ Un resultado mayor de 7.5 µg/dl apoya el diagnóstico de Cushing. El escrutinio de una paciente con probable síndrome de Cushing se esquematiza en la siguiente figura:

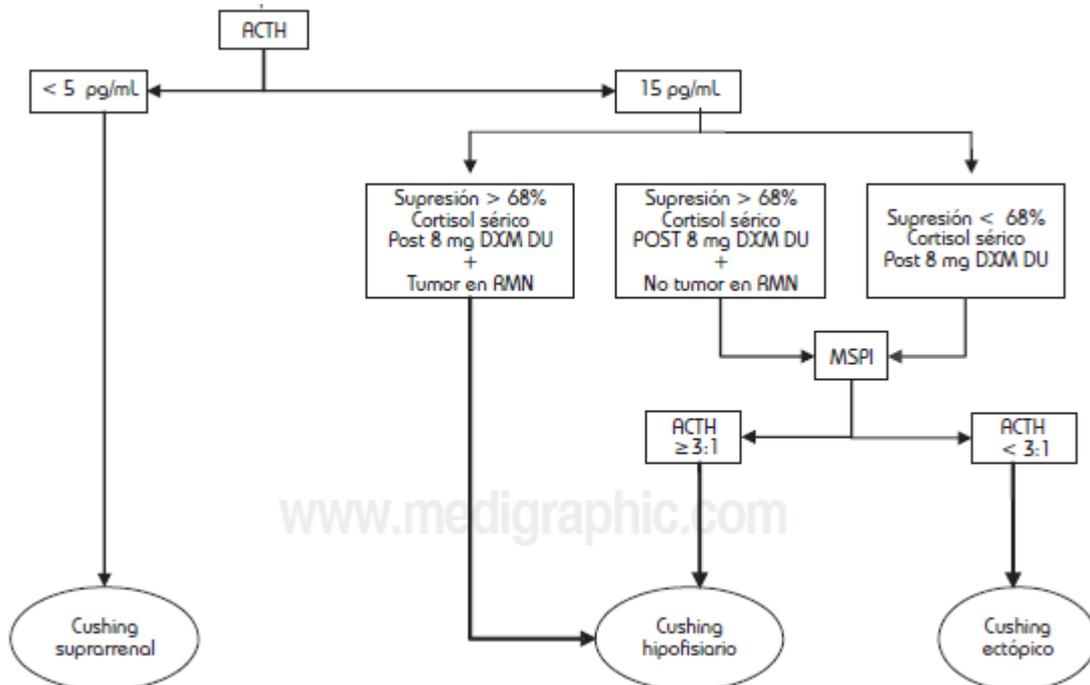


PRUEBAS DE LOCALIZACION

Se realizarán únicamente después de confirmada la existencia de hipercortisolismo. Como prueba inicial se sugiere la medición de ACTH con ensayos ultrasensibles que permitan detectar niveles bajos de ACTH.

- Un nivel de ACTH menor de 5 pg/ml (Cushing ACTH independiente), permite identificar a los pacientes con Síndrome de Cushing por adenoma, carcinoma o hiperplasia suprarrenal, sin que haya necesidad de realizar otra prueba bioquímica, requiriéndose únicamente la realización de TC de glándulas suprarrenales.
- Si se encuentra un nivel de ACTH mayor de 15 pg/ml, es decir Cushing ACTH dependiente, deberá de considerarse la posibilidad de enfermedad de Cushing vs síndrome de Cushing de origen ectópico, es decir, el hipercortisolismo puede ser secundario a secreción hipofisiaria o ectópica de ACTH.
- Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona. Esta prueba es altamente accesible y de bajo costo. La modalidad más empleada es la toma de cortisol sérico matutino y la administración de 8 mg de dexametasona a las 23 horas del mismo día, con toma de cortisol sérico a las 9 de la mañana del día siguiente. Una supresión $\geq 68\%$ sugiere

- La prueba que mejor distingue el origen del Cushing dependiente de ACTH es el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores (MSPI). El MSPI consiste en la cateterización de ambos senos petrosos y la medición de ACTH en sangre obtenida de cada seno y de una vena periférica. El muestreo central y periférico se realiza al 1 y 0 minutos antes y 3, 5, 10 y 15 minutos después de la administración intravenosa de 100 µg de CRH, o en caso de no disponer de CRH se puede utilizar dDAVP. Por su alta sensibilidad y especificidad es el estudio de elección para realizar diferenciación de pacientes con Cushing ACTH dependiente. Después de la estimulación un gradiente en el nivel de ACTH central:periferia mayor de 3, es indicativo de enfermedad de Cushing; si este gradiente es menor, se sugiere que se trata de Cushing ectópico por lo que se recomienda realizar TC de tórax y abdomen.



TRATAMIENTO DEL SINDROME DE CUSHING

CAUSAS SUPRARRENALES

Los adenomas suprarrenales deben de extirparse por medio de suprarrenalectomía unilateral, que tiene una tasa de curación de 100%. El abordaje laparoscópico se ha convertido en el tratamiento quirúrgico de elección, reduciendo así la morbilidad quirúrgica y estancia hospitalaria. Los carcinomas suprarrenales tienen un mal pronóstico, y la mayoría de los pacientes fallecen a los 2 años del diagnóstico.

CAUSAS HIPOFISIARIAS

El tratamiento de la enfermedad de Cushing ha mejorado por la cirugía transesfenoidal. Antes, el tratamiento de elección era la suprarrenalectomía bilateral acompañada de una morbi-mortalidad considerable, en la actualidad este procedimiento sólo se indica en casos en que la cirugía hipofisaria ha fracasado, o cuando se ha producido una recurrencia de la afección. En los centros de excelencia, las tasas de curación son del 80 al 90% en los microadenomas y del 50% en los macroadenomas. Las tasas de hipopituitarismo y de diabetes insípida permanente, después de la intervención, dependen de lo agresivo que haya sido el cirujano en la extirpación del tejido hipofisario. El desenlace ideal es un paciente curado con una función hipofisaria intacta.

En el momento de la cirugía los pacientes deben de tratarse con corticoides como en el caso de cualquier otro déficit potencial o confirmado del eje HHS. Postoperatoriamente puede retirarse la hidrocortisona hasta dosis sustitutivas de mantenimiento por lo general en 3 a 7 días. El quinto día del postoperatorio se debe de determinar el cortisol plasmático a las 9 de la mañana, habiendo omitido el paciente la hidrocortisona 24 hrs previas. Después de la extirpación selectiva de un microadenoma,, los corticotropos circundantes quedan normalmente suprimidos. En estos casos la concentración plasmática de cortisol es menor de 1 µg/dl posteriormente y se requiere tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. Un cortisol plasmático no suprimido postoperatoriamente sugiere que el paciente no está curado, aunque la secreción de cortisol pueda haber descendido a valores normales o subnormales. La tasa de recurrencia es de 2% (niños 40%). No se recomienda la radioterapia como tratamiento primario, sino que se reserva para los pacientes que no responden a la microcirugía hipofisaria, los que han sido sometidos a suprarrenalectomía bilateral o para los pacientes con síndrome de Nelson establecido.

CRITERIO BIOQUIMICO DE CURACION

En nuestro país el Consenso Mexicano de Síndrome de Cushing recomienda realizar medición de cortisol matutino (8:00hrs) durante los días 1 (en el caso de haber sido premedicado con hidrocortisona la muestra se tomará 24 hrs después), 5, 15 y 30 después de la cirugía.

- La resección completa del adenoma productor de ACTH es seguida de algún grado de hipocortisolismo postoperatorio debido a la supresión en la que se encuentran los corticotropos no tumorales. Un cortisol postoperatorio menor de 5 µg/dl se considera como evidencia de curación. Se deberá entonces iniciar sustitución con prednisona 5 mg por día o con hidrocortisona 10 mg cada 12 hrs.
- En caso de que el paciente no presente hipocortisolismo bioquímico en los primeros 30 días después de la cirugía, deberá de revalorarse con medición de cortisol libre en orina de 24 hrs y prueba de supresión a dosis bajas de dexametasona, que en caso de encontrarse alterados sugerirán presencia o persistencia de la enfermedad.

Sin embargo otros autores sugieren que los niveles de cortisol sérico menores a 2 µg/dl, están asociados con remisión y una baja recurrencia (10% a 10 años). Un cortisol sérico persistente de 5 µg/dl durante al menos 6 semanas requiere evaluaciones futuras. Cuando los niveles de cortisol están entre 2 y 5 µg/dl el paciente puede ser considerado en remisión y puede ser observado sin tratamiento adicional para la enfermedad de Cushing, ya que la recurrencia no parece ser mayor que en aquéllos con niveles de cortisol menores de 2 µg/dl. Valores de cortisol urinario de 24 hrs menores de 20 µg/24 hrs, sugieren remisión, mientras que valores en rangos normales de 20 – 100 µg/24 hr carecen de valor para predecir recurrencia.

TRATAMIENTO SECUNDARIO EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

Debido a que la remisión de la enfermedad de Cushing se logra sólo en un 20 al 50 % de los pacientes operados de hipófisis, deberá de tomarse en cuenta la necesidad de tratamiento secundario, el cual puede ser suprarrenalectomía bilateral laparoscópica. Existe controversia sobre el papel de la radioterapia a administrada a la hipófisis en forma previa o poco tiempo después de la suprarrenalectomía bilateral. Algunas series indican que existe beneficio como medida profiláctica, para disminuir el riesgo de aparición futura de Síndrome de Nelson.

JUSTIFICACION

El Síndrome de Cushing endógeno es una enfermedad rara, y que en muchas ocasiones representa un reto diagnóstico para el médico tanto en su abordaje diagnóstico como en el tratamiento médico. En centros hospitalarios de referencia como lo es el C.M.N 20 de Noviembre el conocer las características demográficas de los pacientes tratados en esta institución, su presentación clínica, el tipo de tratamiento y los resultados de los mismos, es de suma relevancia, ya que el recabar e identificar las características demográficas y clínicas de los pacientes de nuestro medio mejorará la práctica clínica, además de que el documentar la experiencia en el tratamiento de nuestros pacientes, contribuirá a hacer ajustes y a mejorar los resultados finales.

HIPOTESIS

Los pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing endógeno del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, tienen las mismas características demográficas, clínicas, forma de presentación y respuesta al tratamiento, que los pacientes reportados en la literatura.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer las características demográficas, presentación clínica y tipo de tratamiento recibido, de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing del Servicio de Endocrinología del C.M.N 20 de Noviembre

ESPECIFICOS

- Conocer las causas y frecuencia de los diferentes tipos de hipercortisolismo endógeno (ACTH dependiente o no ACTH dependiente) de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing tratados en el servicio de Endocrinología del C.M.N 20 de Noviembre
- Establecer la prevalencia de comorbilidades (síndrome metabólico, diabetes tipo 2, osteoporosis, litiasis renal) en este tipo de pacientes.
- Conocer el porcentaje de curación, persistencia o recidiva posterior al tratamiento realizado

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, con recolección de datos de manera retrolectiva.

UNIVERSO

Todos los casos de síndrome de Cushing que hayan acudido al servicio de Endocrinología del C.M.N. 20 de Noviembre.

METODO DE MUESTRA

La forma de muestreo fue no aleatoria, por conveniencia de todos los casos de síndrome de Cushing que hayan acudido al servicio de Endocrinología del C.M.N. 20 de Noviembre.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No aplica debido a que el muestreo fue por conveniencia

UNIDAD DE OBSERVACION

Expedientes clínicos

GRUPO CONTROL

No hubo grupo control

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los expedientes de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Síndrome de Cushing endógeno (ó hipercortisolismo endógeno) registrados en la Consulta Externa del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Con expediente accesible en el SIAH o en el archivo clínico

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Expedientes de pacientes que en el transcurso de su estudio se haya concluido el diagnóstico de pseudo-Cushing
- Expedientes de pacientes que en el transcurso de su estudio se haya concluido el diagnóstico de hipercortisolismo exógenos o ficticio

DEFINICION DE VARIABLES

- **Edad**
 - Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio
 - Definición operacional: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante el interrogatorio
 - Tipo de variable: cuantitativa continua
 - Nivel de medición: años
- **Sexo**
 - Definición conceptual: Hombre o mujer
 - Definición operacional: Se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente
 - Tipo de variable: cualitativa nominal
 - Nivel de medición: Masculino o Femenino
- **Índice de masa corporal:**
 - Definición conceptual: es un número que pretende determinar, a partir de la estatura y el peso, el rango más saludable de masa que puede tener una persona. SE utiliza como indicador nutricional desde principios de 1980
 - Definición operacional: El índice de masa corporal es igual al valor numérico resultante de la división de la masa en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros. $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$
 - Tipo de variable: cualitativa continua
 - Nivel de medición: Kg/m^2

- **Frecuencia cardiaca**
 - Definición conceptual: es el número de latidos por minuto
 - Definición operacional: frecuencia cardiaca obtenida durante la exploración física por el investigador o en el reportada en el expediente
 - Tipo de variable: cuantitativa nominal
 - Nivel de medición: latidos/minuto

- **Disminución de la libido**
 - Definición conceptual: Disminución del apetito sexual
 - Definición operacional: Constancia en el expediente de que el paciente ha presentado o referido disminución del apetito sexual
 - Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
 - Nivel de medición: Reporte en el expediente o no de dicha sintomatología (disminución de apetito sexual) por parte del paciente

- **Labilidad emocional**
 - Definición conceptual: Facilidad en el cambio del estado afectivo
 - Definición operacional: Trastornos psiquiátricos que presente el paciente al momento del diagnóstico hipercortisolismo endógeno, ya sea depresión, paranoia, psicosis, además de irritabilidad, insomnio y alteraciones de la memoria
 - Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
 - Nivel de medición: Reporte en el expediente de dicha sintomatología o la ausencia de la misma.

- **Cefalea**
 - Definición conceptual: Dolor de cabeza
 - Definición operacional: Dolor de cabeza relacionado con tumor intracraneal, que concuerda con el inicio de la sintomatología y que mejora con el tratamiento del tumor.
 - Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
 - Nivel de medición: Reporte en el expediente de ausencia o presencia de cefalea a la hora del diagnóstico de enfermedad de Cushing.

- **Obesidad central**
 - Definición conceptual: Exceso de grasa localizada en abdomen
 - Definición operacional: Índice cintura/cadera en hombres mayores de 1, y en mujeres mayor de 0.85. Ó perímetro de cintura mayor de 102 cm en hombres ó mayor de 88 cm en mujeres
 - Tipo de variable: cuantitativa continua
 - Nivel de medición: Índice cintura/cadera ó perímetro cintura en centímetros

- **Facies redonda**
 - Definición conceptual: Acúmulo de grasa a nivel supraclavicular, de mejillas y de regiones temporales
 - Definición operacional: Aspecto redondo de la cara reportado en el expediente clínico
 - Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
 - Nivel de medición: Presencia o ausencia de acúmulo anómalo de grasa en cara

- **Plétora facial**
 - Definición conceptual: Exceso de sangre u otros humores en el cuerpo o en una parte de él, en este caso a nivel de cara y este aspecto pletórico es secundario a adelgazamiento de la piel, combinado con pérdida de la grasa subcutánea
 - Definición operacional: Coloración rojiza o rosada de la piel a nivel facial
 - Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
 - Nivel de medición: Presencia o ausencia de plétora facial reportado en el expediente

- **Estrías violáceas**
 - Definición conceptual: Líneas o surcos de color violáceo en la piel debido a desgarros subcutáneos
 - Definición operacional: Surcos de color rojo-púrpura de más de 1 cm de diámetro a nivel de piel.
 - Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
 - Nivel de medición: Presencia o ausencia de estrías violáceas

- **Irregularidades menstruales**
 - Definición conceptual: Ciclos menstruales no regulares
 - Definición operacional: Ciclos menstruales menores de 24 días y mayores de 36 días, constantes, que alternan o no.
 - Tipo de variable: Cualitativa Dicotómica
 - Nivel de medición: Reporte en el expediente de ausencia o presencia de irregularidades menstruales en la paciente

- **Hirsutismo**
 - Definición conceptual: Desarrollo exagerado del pelo o de la cabellera, especialmente en la mujer
 - Definición operacional: Crecimiento excesivo de pelo negro y grueso en lugares donde generalmente la mujeres no tienen pelo (tórax anterior y posterior, abdomen, región interna de muslos, bigote, barba, patilla)
 - Tipo de variable: Cuantitativa dicotómica ó cuantitativa discreta
 - Nivel de medición: Reporte en el expediente de ausencia o presencia de hirsutismo ó una escala de Ferriman mayor de 8 puntos reportada en el expediente

- **Hipertensión arterial sistémica**
 - Definición conceptual: Incremento de la presión arterial ya sea sistólica o diastólica de acuerdo a la JNC7, con cifras mayores de 140/90 mmHg
 - Definición operacional: antecedente de interrogatorio de hipertensión arterial o uso de medicamentos antihipertensivos.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Nivel de medición: Presente o ausente

- **Diabetes mellitus**
 - Definición conceptual: Desorden metabólico de etiología múltiple, caracterizado por hiperglucemia crónica con cambios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas, y proteínas, resultado de un defecto de la secreción o acción de la insulina, que contribuye al desarrollo de complicaciones macro y microvasculares
 - Definición operacional: Cifras de glucosa sérica igual o mayor de 126 mg/dl tras 8 hrs de ayuno. Ó cifras de glucosa sérica al azar igual o mayores de 200mg/dl más síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso). Ó cifras de glucosa sérica igual o mayor de 200mg/dl a las 2 hrs tras una carga de glucosa vía oral de 75 g
 - Tipo de variable: cuantitativa continúa
 - Nivel de medición: Glucosa mg/dl

- **Intolerancia a la glucosa**
 - Definición conceptual: Respuesta anormal a una sobrecarga de glucosa suministrada por vía oral, con riesgo de desarrollo de diabetes clínica de 5-15% por año
 - Definición operacional: Cifras de glucosa sérica en ayuno menor de 126 mg/dl y a los 120 minutos tras una carga de 75 g de glucosa cifras de glucosa sérica entre 140 y 199 mg/dl
 - Tipo de variable: Cuantitativa continúa
 - Nivel de medición: Glucosa mg/dl

- **Glucosa de ayuno alterada**
 - Definición conceptual: Cifras de glucosa anómalas que predisponen fuertemente a una persona a desarrollo de diabetes en un futuro
 - Definición operacional: Valores de glucemia sérico en ayuno entre 100 y 125 mg/dl
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Nivel de medición: Glucosa mg/dl

- **Osteoporosis**
 - Definición conceptual: Enfermedad generalizada del sistema esquelético caracterizada por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que compromete la resistencia ósea y que condiciona como consecuencia una mayor fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas
 - Definición operacional: Cifras de T-score < de -2.5 D.E por densitometría ósea
 - Tipo de variable: Cuantitativa continúa
 - Nivel de medición: T-score por densitometría ósea

- **Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona (1mg)**
 - Definición conceptual: Prueba de cribado para el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno
 - Definición operacional: Positiva en caso de cifras de cortisol sérico mayor de 1.8 µg/dl a las 08 hrs tras la ingesta una noche previa (23hr) de 1 mg de dexametasona vía oral
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Nivel de medición: Cortisol µg/dl

- **Cortisol urinario de 24 hrs**
 - Definición conceptual: Prueba de cribado para el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno
 - Definición operacional: Positiva en caso de cifras de cortisol urinario mayores de 100 µg en una muestra de orina de 24 horas
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Nivel de medición: cortisol µg/24 hrs

- **Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona (8 mg)**
 - Definición conceptual: Prueba de localización, útil para determinar causa de hipercortisolismo endógeno ACTH dependiente
 - Definición operacional: Para enfermedad de Cushing o de etiología hipofisaria, un porcentaje de supresión mayor de 68% entre el cortisol basal y el cortisol post dexametasona. Un porcentaje menor sugiere causa ectópica de ACTH
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Nivel de medición: Porcentaje de supresión de cortisol post 8 mg dexametasona en base a cortisol basal

- **Síndrome de Cushing**
 - Definición conceptual: Síntomas y signos asociados con una exposición prolongada a niveles inapropiadamente elevados de glucocorticoides plasmáticos libres
 - Definición operacional: Cifras de cortisol sérico tras prueba de dosis bajas de dexametasona mayores de 1.8 µg/dl, además de cifras de cortisol en orina de 24 hrs mayor de 100 µg/24 hrs. O en caso de resultados discordantes cifras de cortisol nocturno mayores de 7.5 µg/dl
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Nivel de medición: Cortisol sérico µg/dl ó cortisol urinario µg/24 hrs

- **Pseudo – Cushing**
 - Definición conceptual: Presencia de algunas o todas las características clínicas del síndrome de Cushing junto con algún dato de hipercortisolismo
 - Definición operacional: Cifras de cortisol nocturno entre 1.8-7.5 µg/dl
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Nivel de medición: Cortisol µg/dl

- **Cushing no ACTH dependiente ó suprarrenal**
 - Definición conceptual: Hiperkortisolismo endógeno secundario a una producción autónoma de cortisol a nivel suprarrenal
 - Definición operacional: Haberse demostrado hiperkortisolismo endógeno más cifras de ACTH sérica menor de 5 pg/ml y estudio de imagen (Tomografía computarizada de suprarrenales) sugerente de tumoración a nivel suprarrenal
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Nivel de medición: Presente o ausente

- **Cushing hipofisiario o Enfermedad de Cushing (ACTH dependiente)**
 - Definición conceptual: Hiperkortisolismo endógeno secundario a tumor hipofisiario secretor de ACTH
 - Definición operacional: Haberse demostrado hiperkortisolismo endógeno, además de cifras mayores de 15 pg/ml de ACTH; más prueba de supresión con dosis altas de dexametasona mayor de 68% y evidencia de tumor hipofisiario por estudio de imagen (Resonancia magnética de hipófisis). En caso de no encontrar tumor hipofisiario por la técnica de imagen un gradiente mayor ó igual de 3:1 de ACTH central: periférico, tras cateterismo estimulado de senos petrosos inferiores confirma este diagnostico.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Nivel de medición: presente o ausente

- **Cushing ectópico (ACTH dependiente)**
 - Definición conceptual: Hiperkortisolismo endógeno secundario a producción de ACTH fuera de la hipófisis
 - Definición operacional: Haberse demostrado hiperkortisolismo endógeno, además de cifras mayores de 15 pg/ml de ACTH; más prueba de supresión con dosis altas de dexametasona menor de 68%. Además de un gradiente menor de 3:1 de ACTH central: periférico, tras cateterismo estimulado de senos petrosos inferiores confirma este diagnostico.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Nivel de medición: presente o ausente

- **Curación de Cushing**
 - Definición conceptual: Cortisol sérico postoperatorio menor de 5 µg/dl.
 - Definición operacional: Antecedente de cortisol sérico postquirúrgico menor de 5 µg en expediente clínico impreso o electrónico. Ó en el postquirúrgico cortisol post 1 mg de dexametasona menor de 1.8 µg/dl, o un cortisol urinario menor de 100 µg/24 hrs.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Nivel de medición presente o ausente

PRUEBA PILOTO

No requirió prueba piloto

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se obtuvo la información necesaria del expediente clínico y de la base de datos de la cohorte de pacientes con Síndrome de Cushing en el Servicio de Endocrinología. Se seleccionaron pacientes sólo con causa endógena de hipercortisolismo. En el apartado de anexos se muestra la hoja de recolección de datos utilizada en este estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

Dado que es un estudio descriptivo en el cual se obtendrá la información sólo de expedientes, no se considera investigación con riesgo alguno, según la clasificación de Helsinki.

El estudio no viola los derechos de los pacientes.

Los investigadores se comprometen a mantener la información personal de los pacientes de manera confidencial, sólo se publicará la información en conjunto. No se requiere formato de consentimiento informado.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

RECURSOS HUMANOS

Médico Residente quien realizó la revisión de expediente y captura en base de datos

RECURSOS MATERIALES

Computadora personal del investigador principal
Material común de papelería

RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de los pacientes con síndrome de Cushing por medio del expediente electrónico SIHA, realizándose la revisión de 88 expedientes, de los cuales 47 cumplían con el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno.

De los 47 pacientes con hipercortisolismo endógeno:

- 39 tienen el diagnóstico de enfermedad de Cushing (82.97%)
- 4 tienen el diagnóstico de síndrome de Cushing ectópico (8.51%)
- 4 tienen el diagnóstico de adenoma suprarrenal (8.51%)

En la tabla 3 se describen las características demográficas de estos pacientes:

TABLA 3. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON HIPERCORTISOLISMO ENDÓGENO				
	ENFERMEDAD DE CUSHING	ADENOMA SUPRARRENAL	CUSHING ECTOPICO	TOTAL O PROMEDIO
MUJERES (%)	34 (72.34)	4 (8.51)	4 (8.51)	42 (89.36)
HOMBRES (%)	5 (10.63)	0	0	5 (10.63)
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (ANOS)	33.8 ± 10.83	43.5 ± 9.94	41.75 ± 11.84	39.68 ± 11.12
PESO (KG)	76.96 ± 22.6	71 ± 11.1	65.5 ± 14.5	71.15 ± 21.2
IMC	31 ± 12.08	30 ± 3.98	25.61 ± 5.09	28.87 ± 9.8
IMC < 18.4 (%)	0	0	0	0
IMC 18.5–24.9 (%)	3 (6.38)	0	1 (2.12)	4 (8.51)
IMC 25-29.9 (%)	20 (42.55)	2 (4.25)	2 (4.25)	24 (51.06)
IMC 30-34.9 (%)	11 (23.4)	1 (2.12)	1 (2.12)	13 (27.65)
IMC 35-39.9 (%)	1 (2.12)	1 (2.12)	0	2 (4.25)
IMC > 40 (%)	4 (.51)	0	0	4 (8.51)

COMORBILIDADES

En la tabla 4, se describen las co-morbilidades de los 47 pacientes con hipercortisolismo endógeno.

TABLA 4. COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES CON HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO				
	ENFERMEDAD DE CUSHING (%)	ADENOMA SUPRARRENAL (%)	CUSHING ECTOPICO (%)	TOTAL (%)
No. EXPEDIENTES	39 (100)	4 (100)	4 (100)	47 (100)
HIPERTENSION	27 (69.23)	4 (100)	3 (75)	34 (72.34)
DIABETES	14 (35.89)	1 (25)	2 (50)	17 (36.17)
GLUCOSA DE AYUNO ALTERADA	6 (15.38)	0	0	6 (12.76)
DISLIPIDEMIA	18 (46.15)	0	1 (25)	19 (40.42)
OSTEOPOROSIS	11 (28.20)	2 (50)	3 (75)	16 (34.04)
FRACTURAS	3 (7.69)	1 (25)	3 (75)	7 (14.89)

SIGNOS Y SINTOMAS

En la tabla 5 se describen los signos y síntomas registrados en los expedientes. Seis pacientes no se incluyeron en este apartado por falta de datos en el expediente.

TABLA 5. SIGNOS Y SINTOMAS DE LOS PACIENTES CON HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO

	ENFERMEDAD DE CUSHING (%)	ADENOMA SUPRARRENAL (%)	CUSHING ECTOPICO (%)	TOTAL (%)
No. EXPEDIENTES	33 (100)	4 (100)	4 (100)	41 (100)
AUMENTO DE PESO	31 (93.3)	4 (100)	4 (100)	39 (95.1)
IRREGULARIDADES MENSTRUALES	12 (36.3)	1 (25)	2 (50)	15 (36.5)
HIRSUTISMO	15 (45.4)	3 (75)	3 (75)	21 (51.2)
DISMINUCIÓN DE LIBIDO	0	0	0	0
LABILIDAD EMOCIONAL	7 (21.2)	1 (25)	1 (25)	9 (21.9)
OBESIDAD CENTRAL	19 (57.57)	2 (50)	1 (25)	22 (53.6)
FACIES REDONDA	20 (60.6)	3 (75)	3 (75)	25 (60.9)
PLÉTORA FACIAL	10 (30.3)	1 (25)	2 (50)	13 (31.7)
CEFALEA	8 (24.2)	1 (25)	0	9 (21.9)
ACNÉ	11 (33.3)	0	2 (50)	13 (31.7)
ESTRÍAS VIOLACEAS	13 (39.3)	2 (50)	3 (75)	18 (43.9)
GIBA DORSAL	17 (51.5)	3 (75)	0	20 (48.7)
EQUIMOSIS	9 (27.2)	2 (50)	1 (25)	12 (29.2)
ATROFIA MUSCULAR	4 (12.2)	1 (25)	2 (50)	7 (17)
DEBILIDAD MUSCULAR	4 (12.2)	1 (25)	2 (50)	7 (17)
PIEL ATRÓFICA	1 (3)	1 (25)	0	2 (4.8)
EXOFTALMOS	1 (3)	1 (25)	0	2 (4.8)
DÉFICIT VISUAL	3 (9)	0	0	3 (7.3)

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

PRUEBAS BIOQUÍMICAS EN ENFERMEDAD DE CUSHING

De los 39 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing se recabó la siguiente información:

El cortisol basal matutino promedio, de 26 pacientes, fue de 27 µg/dl. El cortisol después de la administración de un mg de dexametasona fue de 15.14 µg/dl; todos los valores de cortisol fueron mayores de 1.8 µg/dl. El cortisol urinario de 24 hrs promedio, en 23 pacientes, fue de 432.47 µg/24 hrs, en esta prueba solo un paciente presentó cifras de cortisol urinario menor de 100 µg/24 hrs (4.34%). Las cifras de cortisol nocturno de 12 pacientes fue de 20.04 µg/dl, de éstos, todos se encontraban en cifras mayores de 7 µg/dl.

La ACTH promedio de 23 pacientes fue de 46.08 pg/ml; de este grupo, un paciente tuvo cifras menores de 5 pg/ml (4.34%), 4 tuvieron cifras entre 5-15 pg/ml (17.39%) y 18 pacientes tuvieron cifras mayores de 15 pg/ml (78.26%).

El cortisol promedio después de la administración de 8 mg de dexametasona de 21 pacientes fue de 6.45 µg/dl. El promedio de porcentaje de supresión del cortisol con esta prueba fue de 76.5%. De este grupo, 17 pacientes suprimieron más de 68% (80.95%) y 4 suprimieron a menos del 68% (19.04%).

A 4 pacientes se les realizó prueba con 7 mg de dexametasona intravenosa (dos de ellos no suprimieron a más de 68% en la prueba con dosis altas de dexametasona y tenían alta sospecha de enfermedad de Cushing). El promedio del delta de cortisol en esta prueba fue de 735 nmol/L; los 4 pacientes presentaron un delta superior de 190 nmol/L a las 7 hrs (100%).

A seis pacientes se les realizó cateterismo de senos petrosos, dos totalmente exitosos (33.3%) y 4 no exitosos (66.6%)

Se documentó que de 33 pacientes, 31 eran microadenomas (93.93%) y dos macroadenomas (6.06%)

PRUEBAS BIOQUÍMICAS EN PACIENTES CON ADENOMA SUPRARRENAL

De los 4 pacientes con adenoma suprarrenal se obtuvo la siguiente información:

El cortisol basal matutino promedio de 4 pacientes fue de 27.75 µg/dl. El cortisol promedio posterior a la administración de un mg de dexametasona en 3 pacientes fue de 26 µg/dl; de estos todos los tres pacientes tuvieron cifras mayores de 1.8 µg/dl tras la prueba (100%). El cortisol urinario promedio en

tres pacientes fue de 425 $\mu\text{g}/24$ hrs, los tres pacientes presentaron cifras mayores de 100 $\mu\text{g}/24$ hrs (100%). El cortisol nocturno promedio en tres pacientes fue de 25.13 $\mu\text{g}/\text{dl}$, los tres con cifras mayores de 7.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (100%).

La ACTH promedio en tres pacientes fue de 2.2 pg/ml, los tres pacientes tenían cifras menores de 5 pg/ml (100%).

El cortisol promedio tras la administración de 8 mg de dexametasona en tres pacientes fue de 26.23 $\mu\text{g}/\text{dl}$, con un porcentaje de supresión promedio de 9.16%; los tres pacientes suprimieron a menos de 68% (100%)

A ninguno se les realizó prueba de 7 mg intravenoso de dexametasona, ni tampoco cateterismo de senos petrosos

En los 4 pacientes se realizó la tomografía de abdomen con cortes finos de suprarrenales y en los 4 se observó el adenoma suprarrenal (100%), dos fueron de lado derecho (50%) y dos de lado izquierdo (50%).

PRUEBAS BIOQUÍMICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO

De los 4 pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing ectópico se obtuvo la siguiente información:

El cortisol basal promedio en 3 pacientes fue de 37.33 $\mu\text{g}/\text{dl}$. El cortisol promedio post 1 mg de dexametasona en tres pacientes fue de 31 $\mu\text{g}/\text{dl}$, en los tres pacientes las cifras de cortisol post-inhibición fueron mayores de 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ tras la prueba (100%). El cortisol urinario promedio en tres pacientes fue de 3073 $\mu\text{g}/\text{dl}$, los tres pacientes presentaron cifras de cortisol urinario mayores de 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (100%). El cortisol nocturno solo se le realizó a un paciente, el resultado fue de 58 $\mu\text{g}/\text{dl}$ el cual se encuentra por arriba de las cifras de 7.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Las cifras de ACTH promedio en 3 pacientes fue de 158 pg/ml, los tres por arriba de 15 pg/ml (100%).

El cortisol promedio tras la prueba con dosis altas de dexametasona fue, en tres pacientes, de 16.58 $\mu\text{g}/\text{dl}$; el promedio de porcentaje de supresión fue de 55.8%; de éstos, un paciente suprimió a más de 68% (33.3%), y dos pacientes suprimieron menos del 68% (66.6%). A ninguno se le realizó prueba de 7 mg de dexametasona intravenosa. A dos se le realizó cateterismo de senos petrosos, los dos exitosos (100%).

En la tabla 6 se resumen los datos previamente comentados

TABLA 6. PRUEBAS BIOQUIMICAS DE LOS PACIENTES CON HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO

	Enfermedad de Cushing	Adenoma suprarrenal	Cushing ectópico
Cortisol basal (µg/dl) (no. pacientes)	27 ± 11.59 (26)	27.75 ± 9.14 (4)	37.33 ± 14.18 (3)
Cortisol post 1 mg dexametasona (µg/dl) (no. pacientes)	15.14 ± 12.08 (23)	26 ± 7.2 (3)	31 ± 16.52 (3)
No. pacientes con Cortisol post 1 mg dexametasona < 1.8 µg/dl	0	0	0
No. pacientes con Cortisol post 1 mg dexametasona > 1.8 µg/dl	23	3	3
Cortisol urinario (µg/24hr) (no. pacientes)	432.47 ± 386.6 (23)	425 ± 54.88 (3)	3073 ± 3594 (3)
No. pacientes con Cortisol urinario < de 100 µg/24 hrs	1	0	0
No. pacientes con Cortisol urinario > de 100 µg/24 hrs	22	3	3
Cortisol nocturno (µg/dl)/(no. pacientes)	20.04 ± 12.35 (12)	25.13 ± 8.62 (3)	58 (1)
No. pacientes con cortisol nocturno < de 1.8 µg/dl	0	0	0
No. pacientes con cortisol nocturno entre 1.8-7.5 µg/dl	0	0	0
No. Pacientes con cortisol nocturno > de 7.5 µg/dl	12	3	1
ACTH (pg/ml)/(no. pacientes)	46.08 ± 41.88 (23)	2.2 (3)	158 ± 68.5 (3)
No. pacientes con ACTH menor de 5 pg/ml	1	3	0
No. pacientes con ACTH entre 5-15 pg/ml	4	0	0
No. pacientes con ACTH mayor de 15 pg/ml	18	0	3
Cortisol post-8mg de dexametasona (µg/dl)/(no.pacientes)	6.45 ± 8.57 (21)	26.23 ± 3.95 (3)	16.58 ± 14.46(3)
Porcentaje de supresión promedio (%) (no. pacientes)	76.5 ± 11.24 (21)	9.16 (3)	55.8 ± 29.37 (3)
No. de pacientes que lograron suprimir a más de 68% (%)	17 (80.9)	0	1 (33)
No. de pacientes que no suprimieron más de 68% (%)	4 (19)	3 (100)	2 (66.6)
Delta de cortisol en prueba I.V.de 7 mg de dexametasona (nmol/L) (no. pacientes)	735 ± 82.6 (4)	-	-
No. pacientes sometidos a cateterismo de senos petrosos	6	-	2
No. de cateterismos exitosos	4	-	2
No. de cateterismos no exitosos	2	-	0

INTERVENCIONES Y COMPLICACIONES

PRIMERA INTERVENCIÓN Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING

En lo que respecta a los pacientes con enfermedad de Cushing se obtuvieron los siguientes resultados.

De los 39 pacientes con enfermedad de Cushing, 37 (94.87%) fueron sometidos a una primera intervención, los otros 2 restantes (5.12%), se encuentran en espera de tratamiento.

De los 37 pacientes sometidos a su primer procedimiento, a 29 se les realizó cirugía transesfenoidal (78.37%), a uno cirugía transcraneal (2.70%), a uno radioterapia (2.70%), a uno radiocirugía (2.70 %) y a cinco suprarrenalectomía unilateral (13.51%).

Trece pacientes lograron cura bioquímica (35.13%) y 24 pacientes no cumplieron criterios de curación (64.86%). Los 13 pacientes curados corresponden al grupo sometido a cirugía transesfenoidal, en el resto de los grupos no hubo pacientes curados. Sin embargo tres pacientes que lograron cura bioquímica (8.10%) recayeron de la enfermedad.

A continuación en la tabla 7 se describe las complicaciones dependiendo del procedimiento realizado a los 37 pacientes sometidos al primer procedimiento.

PROCEDIMIENTO	COMPLICACIONES	No (%)
- Cirugía TSE	- Panhipopituitarismo - Hipopituitarismo - DI aguda* - Lesión de nervio craneal - Tromboembolia pulmonar - Sangrado - Hemotímpano	2 (15.38) 5 (38.46) 2 (15.38) 1 (7.69) 1 (7.69) 1 (7.69) 1 (7.69)
- Cirugía TC	- Ninguna	0 (0)
- Radioterapia	- Ninguna	0 (0)
- Radiocirugía	- Ninguna	0 (0)
- Suprarrenalectomía unilateral	- Ninguna	0 (0)
TOTAL		13 (100)

*DI = diabetes insípida

De los 27 pacientes no curados después a la primera intervención, uno se encuentra en espera de efecto terapéutico de la radiocirugía (3.7%), dos se encuentran en espera de nuevo procedimiento (radioterapia) (7.40%), uno no aceptó nuevo procedimiento (3.7%) y uno se perdió su seguimiento (3.7%). Por lo que quedaron 22 pacientes (81.48%), los cuales fueron sometidos a una segunda intervención.

SEGUNDA INTERVENCIÓN Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING

De los 22 pacientes sometidos a una segunda intervención, a 14 se les realizó cirugía transesfenoidal (63.63%), a uno cirugía transcraneal (4.54%), a cinco radioterapia (22.72%) y a dos radiocirugía (9.09%).

En esta segunda intervención, 5 pacientes (22.72%) lograron cura bioquímica, 4 de ellos (80%) fue por medio de cirugía transesfenoidal y uno (20%) por medio de radiocirugía.

Por otra parte, 17 pacientes (77.27%) se mantuvieron como no curados. Ningún paciente curado recayó.

A continuación, en la tabla 8 se describe el tipo de procedimiento y sus complicaciones de los 22 pacientes sometidos a una segunda intervención:

PROCEDIMIENTO	COMPLICACIONES	No (%)
- Cirugía TSE	- Panhipopituitarismo - Hipopituitarismo - DI*aguda - DI crónica - Fístula líquido cefalorraquideo	3 (25) 5 (41.66) 1 (8.33) 2 (16.6) 1 (8.33)
- Cirugía TC	- Ninguna	0
- Radioterapia	- Ninguna	0
- Radiocirugía	- Hipopituitarismo	1 (8.33)
TOTAL		12 (100%)

De los 17 pacientes no curados, actualmente se encuentran en espera del efecto terapéutico de la radiación 6 pacientes (35.29%), y uno se encuentra pendiente el inicio de nuevo tratamiento (5.88%) (radioterapia). No hubo pérdida de pacientes por lo que 10 pacientes se sometieron a una tercera intervención (58.82%)

TERCERA INTERVENCIÓN Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING

De estos 10 pacientes sometidos a una tercera intervención, cinco fueron sometidos a cirugía transesfenoidal (50%), uno a cirugía transcraneal (10%), 3 a radioterapia (30%) y uno a suprarrenalectomía bilateral (10%).

Cinco pacientes (50%) cumplieron criterio de cura, dos de los cuales se sometieron a cirugía transesfenoidal (40%) y tres se sometieron a radioterapia (60%).

Un paciente que cumplió criterios de cura por medio de cirugía transesfenoidal tuvo recaída (10%).

Cinco pacientes no curaron inmediatamente (50%), y a largo plazo, al agregarse el que recayó, fueron 6 pacientes los no curados (60%).

En la tabla 9 se desglosan el tipo de intervención y las complicaciones de los 10 pacientes sometidos a una tercera intervención:

PROCEDIMIENTO	COMPLICACIONES	No (%)
- Cirugía TSE	- DI aguda - Fístula líquido cefalorraquídeo	2 (40) 1 (20)
- Cirugía TC	- Ninguna	0
- Radioterapia	- Hipopituitarismo	2 (40)
- Suprarrenalectomía bilateral	- Ninguna	0
TOTAL		5 (100)

De los 6 pacientes que no curaron tras la tercera intervención, uno se encuentra actualmente en espera de iniciar tratamiento a base de radioterapia. Cinco pacientes fueron sometidos a una cuarta intervención .

CUARTA INTERVENCIÓN Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING

De los cinco pacientes sometidos a cuarta intervención, cuatro fueron sometidos a radioterapia (80%) y uno fue sometido a nueva suprarrenalectomía bilateral (20%). Dos pacientes solamente consiguieron cura bioquímica con el uso de radioterapia (40%).

En la tabla 10 se desglosan el tipo de procedimiento y las complicaciones de los 5 pacientes sometidos a la cuarta intervención:

TABLA 10. COMPLICACIONES DE LOS 5 PACIENTES SOMETIDOS A CUARTA INTERVENCIÓN		
PROCEDIMIENTO	COMPLICACIONES	No (%)
- Radioterapia	- Hipopituitarismo	2 (66.6%)
- Suprarrenalectomía bilateral	- Infección herida quirúrgica	1 (33.3%)
TOTAL		3 (100%)

De los tres pacientes que no curaron tras la cuarta intervención, uno de ellos se encuentra en espera de recibir radiocirugía (33.3%). Los otros dos pacientes recibieron una quinta intervención (66.6%)

QUINTA INTERVENCIÓN Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING

De los dos pacientes sometidos a una quinta intervención, uno de ellos fue sometido a radioterapia (50%) y el otro a suprarrenalectomía unilateral (50%). Los dos pacientes cumplen criterio de cura actualmente.

En la tabla 11 se desglosan el tipo de procedimiento y complicaciones de estos dos pacientes quien se les realizó una quinta cirugía:

TABLA 11. COMPLICACIONES DE LOS 2 PACIENTES SOMETIDOS A QUINTA INTERVENCIÓN		
PROCEDIMIENTO	COMPLICACIONES	No (%)
- Radioterapia	- Hipopituitarismo	1 (100)
- Suprarrenalectomía unilateral	- Ninguna	0
TOTAL		1 (100)

En la tabla 12 se resume la cantidad de pacientes sometidos a cada grupo de tratamiento, el número de curación y de recaídas

TABLA 12.									
	1ª INTERVENCIÓN			2ª INTERVENCIÓN			3ª INTERVENCIÓN		
	Pacientes	Curado	Recaída	# Pacientes	Curado	Recaída	# Pacientes	Curado	Recaída
QxTSE	29	13	3	14	4	0	5	2	1
Qx TC	1	0	0	1	0	0	1	0	0
RT	1	0	0	5	0	0	3	3	0
RQx	1	0	0	2	1	0	0	0	0
SU	5	0	0	0	0	0	0	0	0
SB	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Total	37	13	3	22	5	0	10	5	1

TABLA 12. Cont.									
	4ª INTERVENCIÓN			5 INTERVENCIÓN			TOTAL		
	# Pacientes	Curados	Recaída	# Pacientes	Curados	Recaída	# Pacientes	Curado	Recaída
Qx TSE	0	0	0	0	0	0	48	19	4
QxTC	0	0	0	0	0	0	3	0	0
RT	4	2	0	1	1	0	14	6	0
RQX	0	0	0	0	0	0	3	1	0
SU	0	0	0	1	1	0	6	1	0
SB	1	0	0	0	0	0	2	0	0
TOTAL (%)	5	2	0	2	2	0	76	27	4

En la tabla 13 se numeran el total de complicaciones por grupo de intervención de los pacientes con enfermedad de Cushing

TABLA 13. COMPLICACIONES EN ENFERMEDAD DE CUSHING							
	Qx TSE	Qx TC	Radio Tx	Radio Qx	SU	SB	TOTAL (%)
Panhipopituitarismo	5	0	0	0	0	0	5 (14.28)
Hipopituitarismo	12	0	5	1	0	0	18 (51.42)
DI aguda	5	0	0	0	0	0	5 (14.28)
Lesión de nervio craneal	1	0	0	0	0	0	1 (2.85)
Tromboembolia pulmonar	1	0	0	0	0	0	1 (2.85)
Sangrado	1	0	0	0	0	0	1 (2.85)
Hemotímpano	1	0	0	0	0	0	1 (2.85)
Fístula LCR	2	0	0	0	0	0	2 (5.71)
Infección herida quirúrgica	0	0	0	0	0	1	1 (2.85)
TOTAL (%)	28 (80)	0 (0)	5 (14.28)	1 (2.85)	0 (0)	1 (2.85)	35 (100)

En la tabla 14 se enumeran el número de intervenciones y el número de complicaciones, curación y recaída de cada grupo de intervención.

TABLA 14 No. PACIENTES INTERVENIDOS Y EL NUMERO DE COMPLICACIONES, CURADOS Y RECALIDAS				
	No. Pacientes inetervenidos (%)	Complicaciones (%)	Curados (%)	Recaída (%)
Qx TSE	48 (100)	28 (58.33)	19 (39.58)	4 (8.33)
QxTC	3 (100)	0 (0)	0	0
RT	14(100)	5 (35.71)	6 (42.85)	0
RQX	3 (100)	1 (33.3)	1 (33.3)	0
SU	6 (100)	0 (0)	1 (16.6)	0
SB	2 (100)	1 (50)	0 (0)	0
TOTAL	76 (100)	35 (46)	27 (35.52)	4 (5.26)

PRIMERA INTERVENCIÓN Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON ADENOMA SUPRARRENAL

Cuatro pacientes fueron diagnosticados con adenoma suprarrenal. A los cuatro pacientes se les realizó suprarrenalectomía unilateral. Tres de ellos curaron (75%), uno de ellos presentó hemoperitoneo y lesión esplénica como complicación. El paciente restante (25%) no logró cura bioquímica en el postoperatorio inmediato y tardío, además de que falleció 4 semanas después de la cirugía, en un segundo internamiento al presentar choque séptico por absceso en mama e insuficiencia renal aguda.

Hasta la actualidad los pacientes curados no han presentado recaída y no han sido reintervenidos.

PRIMERA INTERVENCIÓN Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON SINDROME DE CUSHING ECTÓPICO

De los cuatro pacientes con Cushing ectópico, tres fueron sometidos a suprarrenalectomía bilateral (75%) como primer procedimiento terapéutico y el restante fue sometido a cirugía transesfenoidal (25%). Un paciente de los sometidos a suprarrenalectomía bilateral (33.3%) murió en el postoperatorio tardío de ese mismo internamiento, en la Unidad de Terapia Intensiva; los otros dos pacientes (66.6%) lograron cura bioquímica tras la primera intervención, uno de ellos se complicó con trombosis venosa profunda de miembros pélvicos y tromboembolia pulmonar en el postoperatorio. En la tabla 15 se resumen estos datos.

TABLA 15. PROCEDIMIENTO, COMPLICACIONES Y CURACIÓN DE PACIENTES CON DX DE CUSHING ECTÓPICO				
	No Pacientes	Complicaciones	No (%)	Curados
Suprarrenalectomía bilateral	3	Tromboembolia pulmonar Lesión esplénica Hemoperitoneo Muerte	1 (25) 1 (25) 1 (25) 1 (25)	2
QxTSE	1	1	1	0

SEGUNDA INTERVENCIÓN Y COMPLICACIONES DE PACIENTES CON SINDROME DE CUSHING ECTÓPICO

El paciente que no logró cura bioquímica, tras la resección transesfenoidal; como segunda intervención se le realizó suprarrenalectomía bilateral tras lo cual logró cura bioquímica. Cabe mencionar que en ningún paciente con síndrome de Cushing ectópico se encontró la fuente ectópica productora de ACTH.

DISCUSION

El síndrome de Cushing es una enfermedad rara, con una incidencia anual calculada para la enfermedad de Cushing dependiente de hipófisis de 0.1 - 1 nuevo caso por 100,000 personas. En varias series se reporta que la enfermedad de Cushing acontece en el 70% de todos los casos de síndrome de Cushing, con una relación mujer:hombre que va de 1:3 a 1:8 aproximadamente. El síndrome de Cushing ectópico representa cerca del 12% de todos los casos, y las causas independientes de ACTH representan el 10% por adenoma adrenal y 8% por carcinoma adrenal.⁽⁸⁾ En nuestra serie obtuvimos resultados similares, con un porcentaje discretamente mayor para enfermedad de Cushing (83%), un porcentaje menor para síndrome de Cushing ectópico (8.5%) y un porcentaje similar para causas ACTH independientes en lo que respecta al adenoma suprarrenal, el cual en nuestra serie fue de 8.5%, sin embargo no encontramos casos de carcinoma suprarrenal. De los 4 pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing ectópico, en ninguno de ellos fue posible encontrar la causa de producción ectópica de ACTH.

Observamos un marcado predominio por el sexo femenino de aproximadamente 8:1 con respecto al hombre, similar a algunas series reportadas internacionalmente. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 39 ± 11 años de edad, lo cual también coincide con la literatura reportada.⁽⁸⁾ En lo que respecta al IMC, el grupo con síndrome de Cushing ectópico, mostró un menor IMC (25.6 ± 5), comparado con el grupo de enfermedad de Cushing y adenoma suprarrenal (31 ± 12 y 30 ± 3 , respectivamente), similar a series de otros autores.⁽¹⁵⁾

Las co-morbilidades evaluadas en nuestra serie fueron diabetes ó intolerancia a carbohidratos, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, osteoporosis y fracturas, las cuales se encontraron en el 24%, 72 %, 40%, 34% y 15% respectivamente. Difiriendo con lo reportado en la literatura principalmente en lo que respecta a diabetes e intolerancia a carbohidratos, ya que existen datos que estas puede presentarse hasta en un 80% de los pacientes.⁽²⁾ Sin embargo si sólo se tomaran en cuenta los pacientes con formas graves de hipercortisolismo, como lo es el ectópico, la asociación con diabetes alcanzaría hasta el 50%. En lo que respecta a la hipertensión arterial y osteoporosis nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura.⁽²⁾⁽⁸⁾ Vale la pena mencionar el mayor porcentaje de osteoporosis (hasta el 75%) en el grupo con Cushing de origen ectópico y un porcentaje mayor de fracturas.

Por el diseño de este trabajo es difícil establecer con precisión los datos clínicos más frecuentes al momento del diagnóstico de síndrome de Cushing. Sin embargo al igual que en la mayoría de las series, los datos más frecuentemente reportados en los expedientes fueron el aumento de peso y la facies característica de luna llena (95% y 61% respectivamente). Un porcentaje

similar a lo reportado en la literatura fue para la presencia de hirsutismo y la aparición de estrías violáceas (51% y 44 % respectivamente). Sin embargo porcentajes de signos y síntomas tales como irregularidades menstruales, disminución de la libido, alteraciones psiquiátricas, plétora facial, acné, atrofia de extremidades se encuentran muy por debajo de lo reportado internacionalmente, seguramente como se comentó por el tipo de diseño de este estudio.

La cifra promedio de cortisol sérico matutino basal fue de 27 µg/dl, tanto para el grupo de enfermedad de Cushing como para el grupo de adenoma suprarrenal, lo que apoya la poca utilidad de esta determinación para el diagnóstico de síndrome de Cushing. Sólo el grupo con Cushing ectópico mostró cifras considerablemente más elevada de las cifras normales con un promedio de 37.3 ±14 µg/dl.

De las pruebas de escrutinio, como lo es el cortisol libre de orina de 24 hrs, se comenta en la literatura que hasta en un 10 – 15 % de los pacientes con síndrome de Cushing puede encontrarse en valores normales ⁽¹⁾. En nuestra serie existió un paciente con cifras menores de 100 µg de cortisol en orina de 24 hrs, lo que representa el 3.44%, y éste correspondió al grupo de pacientes con enfermedad de Cushing. Impresionan las cifras de cortisol urinario en el grupo con Cushing ectópico, cuyo promedio fue de 3073 ± 3594 µg/24 hrs, comparadas con las de los grupos de enfermedad de Cushing y adenoma suprarrenal, las cuales fueron en promedio de 432 ± 386 µg/24hrs y 425 ± 54 µg/24 hrs respectivamente.

Se describe en la literatura una tasa de 12.5% de falsos positivos y menor de 2% de falsos negativos para la prueba con dosis bajas de dexametasona (1mg) con una sensibilidad que alcanza hasta el 93-96%. Sin embargo hasta un 3% de los pacientes con síndrome de Cushing muestran supresión, en probable relación con actividad cíclica. ⁽⁹⁾ En nuestros resultados el 100% de los pacientes fueron incapaces de suprimir a menos de 1.8 µg/dl tras la administración de dexametasona, independientemente de que se tratara de enfermedad de Cushing, adenoma suprarrenal o Cushing ectópico, lo que habla de la elevada sensibilidad de la prueba.

De manera semejante, el 100% de los pacientes a quienes se les realizó cortisol nocturno, tuvieron cifras de cortisol mayor de 7.5 µg/dl a las 23:00 hrs. independientemente del grupo al que pertenecieran. Se reporta en la literatura una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de confirmación de síndrome de Cushing, cifras similares a las de nuestra serie. ⁽⁹⁾

En general se reporta una sensibilidad entre 60% y 80% para las pruebas con dosis altas de dexametasona como prueba de localización. En nuestro estudio encontramos que hasta el 19% de los pacientes con enfermedad de Cushing no lograron suprimir a más del 68%, lo que habla de la poca sensibilidad

comentada previamente, por lo que coincidimos en que los resultados de esta prueba deben de tomarse con cautela, y repetir o realizar una segunda prueba en caso de que la sospecha de enfermedad de Cushing sea elevada. Contrasta el grupo de los pacientes con adenoma suprarrenal, en los cuales el 100% tuvieron una supresión menor de 68%, e incluso en dos de ellos (66%) se encontró una respuesta paradójica. En nuestra serie dos pacientes con síndrome de Cushing ectópico (66%) no lograron suprimir a más de 68% como era de esperarse, y un paciente (33%) logró suprimir. Con respecto a este último paciente, se comenta en la literatura que hasta un 10% de los pacientes con síndrome de Cushing ectópico logran suprimir a más de 68% con esta prueba. ⁽⁴⁾ Sin embargo no estamos convencidos del diagnóstico correcto de este paciente y es muy probable de que se trate de enfermedad de Cushing, más que de origen ectópico.

Se ha publicado que con la prueba de 7 mg de dexametasona intravenosa por 7 horas, hasta el 94% de los pacientes con enfermedad de Cushing logran suprimir con una diferencia de cortisol (delta) mayor o igual a 190 nmol/L a las 7 horas con respecto a la basal. ⁽⁹⁾ ⁽¹²⁾ En nuestro estudio, los 4 pacientes (100%) con enfermedad de Cushing a quienes se les realizó dicha prueba, lograron suprimir con un delta mayor de 190 nmol/L.

En nuestra serie, 8 pacientes fueron sometidos a cateterismo de senos petrosos, sin embargo en 4 de ellos (50%), no se lograron cateterizar adecuadamente, por lo que el porcentaje de éxito en nuestro centro de atención es de 50%.

En nuestra serie, se realizaron en total 48 cirugías transesfenoidales a los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing. De estos, 19 pacientes lograron cura bioquímica, lo que corresponde a un 39.5 % de efectividad. En la literatura internacional existe una variedad amplia, en lo que respecta los reportes de porcentaje de curación, algunos tan bajos como de 20% ⁽⁴⁾ y otros tan altos como el 97%.⁽¹⁰⁾, en lo que respecta el éxito de la primer cirugía transesfenoidal. En realidad, en nuestra serie el porcentaje promedio de curación se encuentra en un punto intermedio entre dichas cifras. Sin embargo las series que toman en cuenta sólo microadenomas constantemente reportan porcentajes de cura mayor al 70% ⁽¹¹⁾, muy fuera de lo reportado en nuestra serie en la cual la gran mayoría son microadenomas.

La recurrencia promedio en este tipo de intervención, reportada en la literatura, es de 5-10% en los primeros cinco años de cirugía, y de un 10-20% a los 10 años. ⁽⁷⁾ En nuestra serie de los 19 pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal, y que lograron cura bioquímica, cuatro de ellos sufrieron recaída de la enfermedad, lo que corresponde a un 21%, con un tiempo promedio de 6.25 ± 4.27 años. Una recaída se presentó antes de los 5 años posterior a la curación (5.2%), otros dos entre los 5-10 años (10.5%) y uno más después de

más de 10 años de estar curada (5.2%). Dichas cifras muy similares a las reportadas previamente. De ahí que algunos autores consideren que se puede hablar de una cura casi segura, hasta después de 10 años libre de enfermedad. ⁽¹⁴⁾

Impresiona el porcentaje de curación (34%), relativamente bajo de los pacientes con enfermedad de Cushing sometidos a una primer intervención. Esta fue debida probablemente a un mal abordaje diagnóstico realizado en su hospital de su ciudad de origen, lo que conllevó a procedimientos mal indicados como primera opción, como lo es el caso de los 5 pacientes (13.5%) con diagnóstico de enfermedad de Cushing, a quienes se les realizó como primer intervención suprarrenalectomía unilateral. Sucede lo mismo en los pacientes con enfermedad de Cushing a los que se les realizó radioterapia y radiocirugía, evitándose la cirugía, por múltiples co-morbilidades en uno de ellos y en el otro en su lugar de origen se decidió tal tratamiento.

Es difícil comparar nuestros resultados con la literatura, en lo que respecta el porcentaje de procedimientos y tipo de procedimiento a seguir en caso de no cura. Sin embargo no hay duda que el abordaje transesfenoidal es el de primera elección, y en caso de no existir buenos resultados, la re intervención transesfenoidal, radioterapia ó suprarrenalectomía bilateral son procedimientos que pueden llevarse a cabo.

En nuestros resultados, 14 pacientes fueron sometidos a radioterapia, sólo uno de ellos como primer tratamiento (7%), comparado con los otros 13, en los que el tratamiento fue de segunda (35.7%), tercera (21.4%), cuarta (28.5%) e incluso quinta opción (7%). El número total de pacientes curados actualmente es de 6 pacientes, lo que corresponde a un 42% de efectividad de este tipo de tratamiento (incluso mayor al del grupo con cirugía transesfenoidal), y con un porcentaje de complicaciones principalmente postoperatorias tardías de hasta 35%, siendo la única encontrada el hipopituitarismo, sin reporte de alteraciones cerebrovasculares o neurocognitivas. Nuestro porcentaje de cura es aceptable ya que se encuentra discretamente por debajo a lo reportado por la literatura internacional, la cual comenta porcentajes de cura de 50-60% aproximadamente. ⁽⁷⁾ En este grupo de pacientes no existió recaídas, sin embargo la literatura sugiere realizar un seguimiento a largo plazo.

Lo mismo sucede en el grupo sometido a radiocirugía, en el que 3 pacientes la han recibido, y actualmente sólo uno de ellos se encuentra curado (33%), los otros dos se encuentran aún en espera, del efecto terapéutico, de este procedimiento. El único paciente curado de este grupo, presentó como complicación, hipopituitarismo (33%).

Los tres pacientes sometidos a cirugía transcraneal, no lograron cura bioquímica, seguramente, por que se trataban de macroadenomas, en los que

está bien descrito, el menor porcentaje de éxito, que puede ser en el mejor de los casos menor de 50% ⁽⁷⁾ .

Es de llamar la atención el porcentaje de curación con la suprarrenalectomía bilateral en el grupo de enfermedad de Cushing, la cual fue de 0%. Contrastando con los reportes de la literatura, en la cual el porcentaje de cura es de prácticamente 100%. Tales resultados en nuestra serie son ajenos al grupo de endocrinología, y parece corresponder a la técnica quirúrgica llevada a cabo.

En el grupo de los pacientes con diagnóstico de adenoma suprarrenal se alcanzaron cifras de curación de 75% ya que tres de los cuatro pacientes con dicho diagnóstico lograron cura bioquímica tras la resección del adenoma, de estos tres ninguno ha recaído. El paciente restante (25%) presentó complicaciones postquirúrgicas, por proceso infeccioso lo que lo llevó a la muerte. En la literatura se comenta una morbi-mortalidad considerable en este tipo de pacientes, cuando son sometidos a su tratamiento quirúrgico (suprarrenalectomía), la cual llegar a ser mayor de 10%, siendo las complicaciones más frecuentes infecciones, hemorragias, embolismo pulmonar y complicaciones respiratorias. ⁽¹³⁾

De los 4 pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing de origen ectópico, a tres se les realizó como primera intervención suprarrenalectomía bilateral (75%). Se presentó un evento de tromboembolia pulmonar (25%) y un paciente falleció (25%). Como se comentó previamente no fue posible encontrar el origen de producción ectópica de ACTH, de ahí que el 75% de los pacientes se les realizara suprarrenalctomía bilateral, como primer procedimiento. Nuestros resultados contrastan con series de casos de otros autores, quienes han logrado determinar como fuente primaria ectópica de secreción de ACTH a los tumores carcinoides, principalmente de origen bronquial, además de cáncer pulmonar de células pequeñas, feocromocitoma, entre otros. Reportando estos autores un bajo porcentaje de casos en los que desconocieron la fuente ectópica (< 15%). ^{(15) (16)}

En nuestra serie, hasta casi el 60% de los pacientes con enfermedad de Cushing, sometidos a cirugía transesfenoidal presentaron algún tipo de complicación postoperatoria, ya sea inmediata o tardía. Cifra considerablemente más elevada a la reportada en la literatura, la cual se comenta que es hasta de un 40% en caso de cirugías en las que se lleva a cabo hipofisectomía. ⁽¹⁷⁾ De las complicaciones que encontramos fueron las siguientes: hipopituitarismo 42.8%, panhipotuitarismo 17%, diabetes insípida aguda 17% (literatura internacional 3-9%), fístula de líquido cefalorraquídeo 7% (literatura internacional 0-8%), tromboembolia pulmonar 3.5% (literatura internacional 0-4%), lesión nerviosa 3.5% (literatura internacional 0-2%), sangrado 3.5% (literatura internacional 0-6%) y hemotímpano 3.5%. Por lo que

fuera del hipopituitarismo, el resto de las complicaciones que nosotros reportamos concuerdan muy bien, con lo reportado con otros autores. ⁽¹⁷⁾ Vale la pena mencionar, la nula mortalidad que encontramos en este grupo de pacientes, lo que corrobora el muy bajo porcentaje de mortalidad a nivel mundial.

En lo que respecta la radioterapia hasta el 35% de los pacientes sometidos a este procedimiento, presentaron algún tipo de complicación, siendo las más frecuente reportada el hipopituitarismo, al igual que aquellos sometidos a radiocirugía (33%). Los pocos pacientes sometidos a cirugía transcraneal no presentaron complicaciones, así como aquellos sometidos a suprarrenalectomía bilateral.

Del total de 76 intervenidos, dos de ellas se complicaron con tromboembolia pulmonar, es decir el 2.6%. Esta complicación esta reportada que puede suceder hasta en el 7% de los pacientes con síndrome de Cushing sometidos a cirugía ⁽¹⁸⁾

CONCLUSIONES

El estudio y tratamiento de pacientes con síndrome de Cushing endógeno, es multidisciplinario, en lo que respecta a la parte médica, el endocrinólogo forma parte medular del equipo, apoyado por un grupo neuro-quirúrgico, radio-intervencionista y de radio-oncólogos principalmente. Todos deberán de contar con el máximo conocimiento y habilidad para el reconocimiento, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Por lo que de preferencia todo este abordaje se deberá de llevar a cabo en centros especializados, que cuenten con la máxima experiencia y recursos necesarios. Todo esto con el fin de alcanzar el mayor porcentaje de curación, acompañado del menor porcentaje de complicaciones, evitando procedimientos o intervenciones mayores innecesarias, que aumentan riesgos, complicaciones y gastos a los pacientes e instituciones.

La etiología del síndrome de Cushing endógeno, en el C.M.N 20 de Noviembre, es similar a la reportada internacionalmente, donde la enfermedad de Cushing es la principal causa, seguida por adenoma suprarrenal y el de origen ectópico.

Los datos clínicos más comunes de los pacientes con síndrome de Cushing endógeno del C.M.N 20 de Noviembre, concuerdan con lo reportado en la literatura internacional.

El porcentaje de co-morbilidades de los pacientes con síndrome de Cushing del C.M.N 20 de Noviembre, es similar a lo reportado en la literatura, con la excepción de una menor frecuencia de trastornos de la glucosa, en los pacientes con Enfermedad de Cushing.

Los estudios bioquímicos de escrutinio, de confirmación y de localización para el abordaje de hipercortisolismo endógeno, realizados en el C.M.N 20 de Noviembre, tienen una sensibilidad y especificidad, similar a la reportada a la literatura.

Los pacientes con síndrome de Cushing de origen ectópico, se comportan de una manera peculiar. Con un índice de masa corporal menor, mayor porcentaje de co-morbilidades y cifras de cortisol sérico o urinario (en los distintas pruebas dinámicas) mucho más elevados, que los pacientes con enfermedad de Cushing y adenoma suprarrenal.

El porcentaje de cura de los pacientes con enfermedad de Cushing, sometidos a cirugía transesfenoidal en el C.M.N. 20 de Noviembre, es apenas aceptable. Sin embargo ésta deberá mejorar en los próximos años, con la mayor experiencia por parte del equipo quirúrgico, como ha sucedido con el cateterismo de senos petrosos, en el que el mayor porcentaje de éxito, ha sido en los últimos años.

La radioterapia o radiocirugía, como segunda línea de tratamiento, es una medida eficaz a largo plazo para la cura de los pacientes con enfermedad de Cushing.

La frecuencia y tipo de complicaciones trans y post-operatorias de los pacientes del C.M.N 20 de Noviembre, son similares a las reportadas en la literatura internacional.

Los pacientes con síndrome de Cushing que han logrado cura de su enfermedad, deberán de llevar un seguimiento por lo menos de 10 años a partir de su curación, con el objetivo identificar una recaída de la enfermedad.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. De Caso: _____ Nombre: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Peso: _____ kg Estatura: _____ cm

IMC _____ kg/m²

Presión arterial: _____ FC _____

1. Fecha de diagnóstico de Cushing: _____
2. Datos clínicos al diagnóstico de la enfermedad:
 - a. Obesidad central: Sí No IMC _____
 - b. Facies redonda: Sí No
 - c. Plétora facial: Sí No
 - d. Disminución de la libido: Sí No
 - e. Estrías violáceas: Sí No
 - f. Irregularidades menstruales: Sí No
 - g. Hirsutismo: Sí No
 - h. Hipertensión arterial sistémica: Sí No
 - i. Depósito de grasa en cuello: Sí No
 - j. Osteopenia/osteoporosis: Sí No
 - k. Labilidad emocional: Sí No
 - l. Cefalea: Sí No
 - m. Acné: Sí No
3. Cushing ACTH dependiente
 - a. Tumor Hipofisario Sí _____ No _____ Tamaño _____ cm
 - b. Tumor no hipofisario: Sí _____ No _____ Localización _____ -
4. Cushing No ACTH dependiente (suprarrenal) Sí _____ No _____
5. Tratamiento recibido
 - a. Tratamiento quirúrgico de Cushing: Si No Fecha: _____
 - a. Resección transesfenoidal: Sí No Fecha: _____
 - b. Resección transcraneal: Sí No Fecha: _____
 - c. Radioterapia: Si No Fecha: _____
 - d. Farmacológico: Sí No Fecha: _____
 - e. Suprarrenalectomía: Sí No Fecha: _____
 - b. Curación posquirúrgica: Si No Fecha de cortisol: _____
 - c. Curación posradioterapia: Si No Fecha de cortisol _____
 - d. Tratamiento con Ketoconazol: Si No Fecha de inicio: _____
 - e. Control bioquímico con ketoconazol en los últimos 3 meses: Si No _____

BIBLIOGRAFIA

- 1) Stewart PM. La corteza suprarrenal. En Kronenberg HM, Melhmed S, Polonsky K, Larse PR, editores. Williams Tratado de Endocrinología. Barcelona: Elseiver; 2009. p. 468-86
- 2) Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37: 135-49.
- 3) Newell-Price J, Bertagna J, Grossman A, et al. Cushing's síndrome. Lancet 2006; 367: 1605-17.
- 4) Espinosa de los Monteros A, Valdivia J, Méndozza V, Vergara A, et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15 (4): S3 - S12
- 5) Newell P, Trainer P, Perry L, et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol 1995; 43:545-50.
- 6) Findling J, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's síndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34: 385-409.
- 7) Biller B, Grossman A, Stewart B, et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A consensus statement. J Clin Endocrin Metab 2008; 93: 2454-2462
- 8) Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. Lancet 2001;357: 783-91
- 9) Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del Síndrome de Cushing. Endocrinol Nutr 2009; 56 (2):71-84
- 10) Batista D, Oldfield E, Keil M, Stratakis C. Postoperative testing to predict recurrent Cushing disease in children. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2757-65
- 11) Reitmeyer M, Vance ML, Laws E. The neurosurgical management of Cushing's disease. Molecular and Cellular Endocrinology 2002; 197:73-79
- 12) Biemond P, De Jong FH, Lambert SWJ. Continous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing syndrome. Ann Intern Med 1990; 112:738-42
- 13) Rodriguez J, Roig J, Ortuño P, Recasens M, Planellas P, Codina A. Adrenal Cushing syndrome. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 788-89

- 14) Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Tauchmanova L, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Cushing Syndrome: aftermath of the cure. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 1381-91
- 15) Bhansali A, Walia R, Ranna S, Dutta P, Radrota BD, Khandelwa N, Bhadada SK. Ectopic Cushing's syndrome: Experience from tertiary care center. *Indian J Med Res* 2009; 129: 33-41
- 16) Ilias L, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. Twenty year's experience at National Institute of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955-62
- 17) Kelly DF. Cushing's disease: surgical management. En: Swearingen B, Biller BMK, editores. *Diagnosis and management of pituitary disorders*. Boston: Humana Press; 2008. p. 203-21
- 18) Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al. Hipercoagulable state in Cushing's syndrome: a systemic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2743-50