



**Universidad Nacional Autónoma de
México**



Facultad de Medicina

**Desenlaces de los pacientes con síndrome de Cushing grave
en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán**

Tesis

Para obtener el título de:

Especialista en Endocrinología

Presenta

Dra. María de los Ángeles Guerrero Durán

Director de Tesis

Dra. Paloma Almeda Valdés

Colaborador

Dr. Ramón Guillermo De los Santos Aguilar

Ciudad de México, Enero 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

TÍTULO DE TESIS:

"DESENLACES DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING GRAVE EN EL
INSITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN"

PRESENTA:

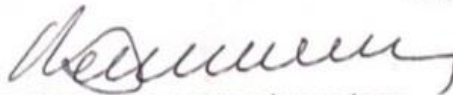
DRA. MARIA DE LOS ANGELES GUERRERO DURAN



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA



DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Lista de Abreviaturas

ACTH	Hormona adrenocorticotropica
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
POMC	Proopiomelanocortina
SCE	Síndrome de Cushing ectópico
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
HAA	Eje hipotálamo- hipófisis- adrenal
11B-HSD2	11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2
P450scc	Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol
CYP11A1	Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol
CYP11B1	11 beta-hidroxilasa esteroidea

Índice

Lista de Abreviaturas	3
Índice	4
Resumen	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Preguntas de Investigación	18
Hipótesis	19
Objetivos	20
Material y métodos	21
- Tipo de estudio	
- Ubicación temporal y espacial	
- Criterios de selección de la muestra	
- Cálculo del tamaño de la muestra	
- Reclutamiento y Procedimiento	
- Definición de las variables	
- Análisis estadístico	
Resultados	30
Discusión	46
Conclusiones	49
Bibliografía	50

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Cushing grave se caracteriza por una elevación de cortisol sérico (mayor a 36 mcg/dl) en cualquier momento, cortisol libre urinario de 24 horas mayor a cuatro veces el límite superior de la normalidad y/o hipokalemia severa, además de manifestaciones clínicas como sepsis, infecciones oportunistas, hipokalemia refractaria, crisis hipertensiva, falla cardíaca, hemorragia gastrointestinal, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo, hiperglucemia descontrolada y cetoacidosis. Los estudios epidemiológicos acerca de las características de estos pacientes son escasos.

Objetivo: Determinar los desenlaces de los pacientes con síndrome de Cushing grave, describir las características clínicas y bioquímicas de estos pacientes, identificar las complicaciones asociadas y determinar las intervenciones terapéuticas y efectividad en los pacientes con síndrome de Cushing grave.

Material y métodos: Estudio transversal, observacional, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con la definición de síndrome de Cushing grave desde 1988 hasta 2020 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Resultados: 23 pacientes cumplieron con la definición de síndrome de Cushing grave, conformado por 7 pacientes con enfermedad de Cushing, 6 pacientes de origen adrenal (un adenoma y 5 carcinomas), 9 pacientes con tumores con secreción ectópica de ACTH y un paciente con origen oculto. La mayoría (78.3%) de género femenino. El cortisol sérico mínimo encontrado al diagnóstico fue de 35.7 mcg/dl y el máximo de 176 mcg/dl, 20 de 23 pacientes tuvieron hipokalemia al

diagnóstico de síndrome de Cushing grave. 21 de 23 pacientes recibieron tanto manejo médico como quirúrgico. Fue necesaria una segunda intervención quirúrgica en 10 de los 21 pacientes que fueron llevados a cirugía. Se alcanzó remisión bioquímica en 15 pacientes, o un 65.2% de los casos. El tiempo mínimo en lograr remisión bioquímica del hipercortisolismo fue 12.8 meses con un máximo de 44 meses, y una media de 28 meses, no se encontró diferencia significativa entre el tipo de tratamiento empleado para alcanzar la remisión bioquímica. 33.3% de los pacientes fallecieron. La presencia de falla cardíaca además de hipokalemia y la glucosa elevada al diagnóstico se asociaron a mortalidad. El tiempo de sobrevida promedio fue de 160 meses.

Conclusiones: En este estudio transversal de pacientes con síndrome de Cushing grave se encontraron algunas características clínicas y demográficas semejantes a las descritas en la literatura médica internacional. No hay diferencias significativas con el tipo de tratamiento empleado para alcanzar la remisión bioquímica por lo que la piedra angular del manejo consiste en la normalización de los niveles séricos de cortisol, que muchas veces requiere tratamiento multidisciplinario que incluye fármacos como ketoconazol, cabergolina, infusión de etomidato, así como la resección quirúrgica dependiendo de la causa y tratamiento adyuvante con radioterapia.

MARCO TEÓRICO

El síndrome de Cushing es producido por la exposición prolongada e inapropiada de concentraciones elevadas de glucocorticoides circulantes. Es un síndrome que implica un reto diagnóstico debido a que existe un espectro variado de manifestaciones clínicas, que va desde una afección subclínica hasta un cuadro florido que compromete la vida.

El cortisol es secretado por la zona fasciculada de la glándula adrenal, bajo estímulo de la hormona adrenocorticotropica (ACTH) de la hipófisis en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina del hipotálamo. El cortisol a su vez ejerce retroalimentación negativa en la liberación de CRH, vasopresina y ACTH. En individuos sanos, el cortisol se secreta en un ritmo circadiano, con un pico matutino entre 07:00 y 08:00 horas con un nadir alrededor de la media noche. La pérdida de este ritmo circadiano y de los mecanismos normales de retroalimentación del eje hipotálamo- hipófisis- adrenal (HHA) conlleva a la exposición crónica de niveles circulantes elevados de cortisol que produce el síndrome de Cushing (1).

La principal causa de síndrome de Cushing es la administración exógena de glucocorticoides por lo que es importante un interrogatorio completo de medicamentos utilizados y posibles interacciones farmacológicas. El síndrome de Cushing endógeno es más frecuente en mujeres y se puede clasificar en dependiente o independiente de ACTH. De las formas dependientes de ACTH (aproximadamente un 80% de los casos), el adenoma corticotropo o enfermedad de Cushing es la

causa más común, seguido de tumores extra hipofisarios o ectópicos que secretan ACTH en un 20% (2).

El síndrome de Cushing ectópico (SCE) es producido por la secreción de ACTH y muy rara vez por la secreción de CRH por tumores no hipofisarios. En el pasado la mayor parte era debido a carcinoma de células claras de pulmón, pero con la mejoría de las técnicas diagnósticas se han incluido otros tumores neuroendocrinos como causa de secreción ectópica de ACTH, principalmente pulmonar, tímico, carcinoide pancreático, cáncer medular de tiorides y feocromocitoma. Sin embargo, virtualmente cualquier tumor puede presentar diferenciación neuroendocrina y producir secreción ectópica de ACTH (3).

La forma independiente de ACTH es causada por adenomas adrenales unilaterales o carcinomas suprarrenales que producen un exceso de cortisol que suprime ACTH en un 20% de los casos. De forma rara, el síndrome de Cushing puede ser causado por hiperplasia adrenal bilateral macronodular o enfermedad adrenocortical micronodular en su variedad pigmentada o no pigmentada (2).

Los signos y síntomas asociados al síndrome de Cushing son múltiples y dependen del tiempo de exposición y la magnitud del exceso de glucocorticoides. Las manifestaciones más comunes son obesidad central, cara redonda con plétora, hirsutismo, debilidad muscular, fragilidad capilar, hipertensión, diabetes mellitus (Tabla 1). Debido al incremento de la incidencia global de diabetes mellitus, sobrepeso y obesidad, es importante considerar todo el espectro clínico y la

progresión de estos síntomas en el tiempo para hacer un diagnóstico de exclusión. El exceso sostenido del cortisol produce muchas complicaciones clínicas como obesidad visceral, esteatosis hepática, enfermedad cardiovascular, infertilidad, osteoporosis, miopatía, mayor probabilidad de infecciones y osteoporosis (4).

Tabla 1: Signos y síntomas asociados a síndrome de Cushing agrupado por sistemas

Sistema	Comentario
<u>General</u>	
Fatiga	En niños existe disminución de percentila de estatura con aumento
Crecimiento	Percentila de peso
<u>Adiposo</u>	
Aumento de peso del basal	Incremento de tejido adiposo temporal, supraclavicular o dorso-
Cambios en distribución de tejido adiposo	cervical puede producir facies de luna llena o adiposidad central
<u>Piel/Cabello</u>	
Estrías	Estrías violáceas >1cm en abdomen, gluteos, porción superior de
Piel delgada	brazos, piernas y mamas.
Hiperpigmentación	La hiperpigmentación puede estar presente en formas
Hirsutismo (Mujeres)	dependientes de ACTH.
Alopecia (Mujeres)	Acné puede ser relacionado a glucocorticoides (rojo) o a
Acné	andrógenos (pustular).
Mala cicatrización de heridas	
Fragilidad capilar	
Eritema facial	
<u>Psiquiátrico/Cognitivo</u>	
Acentuación de algun trastorno psiquiátrico previo	Hasta un 80% tiene diagnóstico previo.
Irritabilidad	Presente hasta en el 86% de los casos.
Desarrollo de un trastorno psiquiátrico nuevo	
Disminución de la memoria	Afectación principalmente de la memoria a corto plazo.
Disminución de habilidad cognitiva	
<u>Infeccioso</u>	
Aumento de infecciones	Infecciones adquiridas en la comunidad así como oportunistas

<u>Renal</u>	
Incremento de incidencia de litiasis renal	
<u>Metabólico</u>	
Intolerancia a glucosa/diabetes	
<u>Cardiovascular/trombótico</u>	
Hipertensión	
Aumento de incidencia evento cerebrovascular	
Aumento de incidencia infarto al miocardio	
Coagulopatía	Incremento de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, más frecuente con hipercortisolismo grave
Edema	
<u>Reproductivo</u>	
Disminución de libido	
Pubertad retrasada	
Infertilidad	Causado por anovulación
Hipogonadismo	Causado por supresión del cortisol al eje hipotalámico hipofisario
<u>Oftalmológico</u>	
Coriorretinopatía serosa central	Hallazgo común en Cushing
<u>Musculoesquelético</u>	
Debilidad muscular proximal	
<u>Dolor lumbar</u>	
Disminución de DMO/fractura	
<u>Sueño</u>	
Insomnio	Dificultad en consolidar sueño, despertares frecuentes o temprano
Sueños vívidos	
Apnea obstructiva del sueño	Hasta en un 50% de los pacientes

El diagnóstico de exceso de cortisol es basado en tres principios fisiológicos: la incapacidad de alcanzar el nadir normal del ritmo de cortisol diurno, la pérdida de sensibilidad de los tumores secretores de ACTH a la retroalimentación negativa del cortisol y el aumento de la excreción urinaria de cortisol (1). El exceso sostenido de cortisol produce supresión de CRH y ACTH por lo que el primer paso en el diagnóstico

diferencial de síndrome de Cushing es la medición de ACTH plasmática. Una concentración de ACTH < 10 pg/mL en paciente con hipercortisolismo endógeno usualmente sugiere una causa adrenal. Valores intermedios de ACTH (10-20 pg/mL) son inconclusos, mientras que niveles mayores a 20 pg/mL usualmente sugieren síndrome de Cushing dependiente de ACTH (5). Sin embargo, hay que tomar en consideración que algunos ensayos disponibles en la actualidad son imprecisos en niveles inferiores y deben de interpretarse con cuidado (6).

El síndrome de Cushing grave se define como una elevación de cortisol sérico (mayor a 36 mcg/dl) en cualquier momento, cortisol libre urinario de 24 horas mayor a cuatro veces el límite superior de la normalidad y/o hipokalemia severa, además del inicio reciente de una o más de los siguientes: sepsis, infección oportunista, hipokalemia refractaria, crisis hipertensiva, falla cardíaca, hemorragia gastrointestinal, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo, hiperglucemia descontrolada y cetoacidosis. El hipercortisolismo grave satura la enzima 11B-HSD2 que predispone que el cortisol estimule el receptor mineralocorticoide y este exceso funcional de mineralocorticoide produce edema, hipokalemia e hipertensión, entre otros (7). En la presencia de hipercortisolemia severa, todas las complicaciones del síndrome de Cushing se exacerban.

El síndrome de Cushing ectópico (SCE) puede presentarse con un inicio rápido de manifestaciones graves asociadas al hipercortisolismo en comparación con otras causas. El mecanismo molecular de este comportamiento más severo no está claro.

Se ha descrito en casos de SCE, particularmente por carcinoma de células pequeñas de pulmón, un procesamiento inadecuado de la transcripción del RNA mensajero del gen de proopiomelanocortina (POMC). Esto resulta en la liberación al torrente sanguíneo de precursores de alto peso molecular de la ACTH, como POMC y pro-ACTH (8). Esta secreción anormal no aparenta ser específica ni constante en SCE, ya que la diferenciación alcanzada en tumores carcinoides les permite mantener un procesamiento adecuado de POMC y liberar ACTH intacta (9). Por lo tanto, la secreción de precursores está asociada con tumores pobremente diferenciados de origen hipofisario o extra hipofisario y con mayor agresividad, por lo que la medición del índice POMC/ACTH pudiera ser útil en estos casos (10).

Debido a que el síndrome de Cushing grave se acompaña de complicaciones cardiovasculares, metabólicas e infecciosas, se considera una situación de emergencia que amerita diagnóstico y tratamiento temprano. El tratamiento se basa en el manejo de las alteraciones metabólicas severas, resolución rápida del hipercortisolismo y confirmación subsecuente de la causa.

Para controlar la afección cardiometabólica, muchas veces es necesario la administración de insulina incluso en pacientes sin tratamiento previo para diabetes. No se ha estandarizado el tratamiento para la hipertensión arterial y la combinación de retención hídrica e hipertensión muchas veces se asocia con insuficiencia cardíaca aguda, por lo que debe ser tratada de manera urgente. Para el manejo de la hipokalemia, además de la reposición vía oral o intravenosa, a veces es necesario el uso de ahorradores de potasio como espironolactona, triamtereno o amilorida.

Como el síndrome de Cushing se asocia con riesgo trombótico aumentado, se recomienda la utilización de heparina subcutánea en dosis profilácticas en todos los pacientes hospitalizados y si se confirma el antecedente de trombo embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, se debe utilizar dosis terapéuticas (7).

El tratamiento farmacológico está basado en la inhibición directa de la esteroidogénesis en uno o más pasos enzimáticos. Esto funciona efectivamente para controlar el hipercortisolismo, sin embargo, no restaura el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal normal. Entre estos agentes se encuentra metirapona que bloquea *CYP11B1* (11B hidroxilasa), además de *CYP17A1*, *18CYP11B2* y *19 hidroxilasa* alcanzando el control bioquímico en 83% de los pacientes como monoterapia (11). Otro fármaco utilizado es el ketoconazol, un medicamento tipo imidazol que bloquea las enzimas del citocromo P450, actuando en múltiples niveles sobre todo 17,20 liasa, P450_{scc}, *CYP11A1*, 17,20 desmolasa, 11 B hidroxilasa y 17 alfa hidroxilasa. Este medicamento posee efectos secundarios como elevación de enzimas hepáticas (12) por lo que se ha desarrollado *levo ketoconazol*, un enantiómero purificado con menor toxicidad.

El etomidato es un fármaco que también pertenece a la familia de los imidazoles, desarrollado como un hipnótico intravenoso y agente anestésico no barbitúrico. Inhibe la enzima mitocondrial dependiente de citocromo p450 11B hidroxilasa que cataliza la conversión de deoxicortisol a cortisol y es 95% homóloga a la enzima aldolasa en la vía de síntesis de aldosterona, disminuyendo los niveles de cortisol dentro de 12 horas (13). El etomidato está recomendado como tratamiento en el

síndrome de Cushing cuando se requiere control rápido de los niveles de cortisol con falla o intolerancia a la terapia oral (14). Un monitoreo frecuente es necesario al utilizar etomidato, por los niveles variables de sedación que produce, además de control bioquímico de cortisol frecuente debido a que dependiendo de la dosis se puede alcanzar un bloqueo total o parcial adrenal, por lo que debe utilizarse en una unidad de cuidados intensivos (15).

Otras terapias incluyen mitotano que inhibe la esteroidogénesis en las enzimas del citocromo P450 *CYP11A1*, 11B-hidroxilasa y 18-hidroxilasa y en enzimas no dependientes de citocromo p450 como 3B hidroxisteroide deshidrogenasa. Tiene acción adrenolítica y se considera una alternativa en el tratamiento del síndrome de Cushing grave. Como efectos no deseables tiene una vida media larga, efectos adversos gastrointestinales y neurológicos, hipercolesterolemia, entre otros (16). También se ha estudiado el uso de antagonistas del receptor de glucocorticoides como mifepristona, análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de 11B-hidroxilasa y aldosterona sintasa como osilodrostat así como la terapia combinada con varios de estos agentes (7).

Si el tratamiento médico falla en revertir la emergencia clínica y reducir la hipercortisolemia, la adrenalectomía bilateral provee un control inmediato del hipercortisolismo. A pesar de una técnica laparoscópica correcta, la realización de una cirugía en el contexto de síndrome de Cushing grave no es lo ideal, por lo que se debe intentar normalizar dentro de lo posible los niveles de cortisol de manera pre operatoria (7). Sin embargo, si el tratamiento médico no logra controlar el

hipercortisolismo, se debe de considerar adrenalectomía bilateral incluso en pacientes con riesgo quirúrgico elevado (17).

Se ha estudiado con resultados mixtos si la mortalidad asociada al síndrome de Cushing se afecta al restaurar los niveles de cortisol dentro de la normalidad. Evidencia reciente sugiere que incluso alcanzando remisión del hipercortisolismo, estos pacientes tienen un aumento de la tasa de mortalidad estandarizada. Análisis de pacientes con 10 años de remisión de la enfermedad demostraron un aumento de la mortalidad por todas las causas comparado con la población general, principalmente por enfermedad cardiovascular (18).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Cushing grave es la forma más agresiva de presentación de la enfermedad y amerita un manejo integral con identificación temprana y tratamiento oportuno debido a que se asocia con elevada morbilidad y mortalidad. En nuestra población no se han realizado estudios acerca de las características epidemiológicas, tratamiento y desenlaces de los pacientes con síndrome de Cushing grave, ni se cuentan con guías de práctica clínica sobre el manejo óptimo de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Cushing implica un reto tanto para su diagnóstico como su tratamiento, sobre todo cuando se manifiesta en su forma más grave. A pesar de que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ) es un centro de referencia de enfermedades endocrinológicas, no existe un estudio donde se haya explorado la mortalidad de los pacientes con síndrome de Cushing grave y tampoco en población mexicana. Los resultados de este estudio pudieran servir para estandarizar algoritmos de tratamiento de pacientes con estas características en nuestra población.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing grave del INCMNSZ son semejantes a las reportadas en la literatura médica mundial?
2. ¿Cuál es la intervención terapéutica asociada a mayor remisión del síndrome de Cushing grave del INCMNSZ?

HIPÓTESIS

Las características clínicas y mortalidad de los pacientes con síndrome de Cushing grave en el INCMNSZ son semejantes a las descritas en otros países.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

1. Determinar los desenlaces de los pacientes con síndrome de Cushing grave en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Objetivos Específicos

1. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con síndrome de Cushing grave en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
2. Identificar las complicaciones en los pacientes con síndrome de Cushing grave en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
3. Determinar las intervenciones terapéuticas y efectividad en los pacientes con síndrome de Cushing grave en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

1. Transversal
2. Observacional.
3. Retrospectivo

Ubicación temporal y espacial

La población del estudio está formada por los pacientes del INCMNSZ quienes cumplieron con los criterios de síndrome de Cushing grave entre 1988 al 2020.

Criterios de selección

Inclusión

Se incluirán a todos los pacientes mayores de 18 años de edad tratados en el INCMNSZ dentro del periodo desde enero 1988 hasta marzo 2020 que cumplan con el diagnóstico de síndrome de Cushing grave de acuerdo a la siguiente definición: elevación de cortisol sérico (mayor a 36 mcg/dl) en cualquier momento o un cortisol libre urinario de 24 horas mayor a cuatro veces el límite superior de normalidad y/o hipokalemia refractaria, crisis hipertensiva, insuficiencia cardíaca, sangrado gastrointestinal, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo, descompensación de hiperglucemia.

Exclusión

1. Pacientes adultos con síndrome de Cushing que no cumplan con criterios de gravedad.
2. Imposibilidad de obtener variables clínicas y bioquímicas del expediente clínico.

Calculo del tamaño de la muestra

No fue necesario determinar un tamaño de muestra debido a que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing grave entre el periodo de enero 1988 hasta marzo 2020.

Reclutamiento y Procedimiento

Se realizó una búsqueda de pacientes en archivo clínico del INCMNSZ de acuerdo a los diagnósticos de egreso de acuerdo al CIE10 que incluyó los diagnósticos “síndrome de Cushing”, “adrenalectomía bilateral”, “síndrome de Nelson”, “carcinoma suprarrenal”, “Cushing ectópico” considerando la definición de síndrome de Cushing grave: elevación de cortisol sérico (mayor a 36 mcg/dl) en cualquier momento o cortisol libre urinario de 24 horas mayor a cuatro veces el límite superior de normalidad y/o hipokalemia refractaria, crisis hipertensiva, insuficiencia cardíaca, sangrado gastrointestinal, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo, descompensación de hiperglucemia. Se revisaron 1923 pacientes con diagnóstico de egreso de “síndrome de Cushing”, 110 pacientes con “adrenalectomía bilateral”, 18 pacientes con diagnóstico de egreso de “Cushing ectópico”, 31 y 16 con diagnósticos de “síndrome de Nelson” y “carcinoma suprarrenal”, respectivamente. Se excluyeron

los pacientes con síndrome de Cushing por administración exógena de glucocorticoides y otras causas de la enfermedad que no cumplieron con la definición de gravedad descrita previamente. Con esta información se realizó una base de datos de todos los pacientes atendidos en el INCMNSZ desde enero 1988 hasta marzo 2020.

La base de datos consideró datos generales de los pacientes como edad, género, peso, talla (con lo que se calculó índice de masa corporal), fecha de inicio de los síntomas, año del diagnóstico, antecedentes personales patológicos relacionados como diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular, definida como la presencia de infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, así como la edad y fecha de presentación de los mismos. Se documentó también la presencia de dislipidemia, definida como la elevación de colesterol total, colesterol LDL o de triglicéridos. Se recolectó información sobre la glucosa al diagnóstico, así como cortisol sérico, urinario de 24 horas, potasio sérico y creatinina urinaria al cumplir con la definición de gravedad de Cushing. Además se consideró la localización del síndrome de Cushing que podía ser hipofisaria, adrenal, ectópico u oculto, la inmunohistoquímica del tumor, características de resonancia magnética en caso de tratarse de enfermedad de Cushing y la presencia de características clínicas definitorias de gravedad como sepsis, infección oportunista, crisis hipertensiva, falla cardíaca, sangrado gastrointestinal, tromboembolismo, descompensación de hiperglucemia, osteopenia o osteoporosis, fracturas osteoporóticas, debilidad muscular. Se recolectó información sobre el tipo de tratamiento realizado en cada paciente, ya sea médico, quirúrgico o ambos. En

caso de realizarse un tratamiento quirúrgico, se especificó si fue necesario una segunda intervención quirúrgica, así como complicaciones asociadas. Se estudió también el tipo, dosis y efectos adversos de la terapia médica cuando aplicara. Finalmente, se buscó en cada paciente si alcanzó remisión bioquímica definida como la evidencia clínica y bioquímica de normalización de niveles de cortisol posterior al tratamiento definitivo, además de documentarse la presencia de recurrencia o de la enfermedad, así como muerte.

Definición de las variables

Tabla 2

Definición operacional de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de Medición	Prueba	Fuente
Cushing severo	Síndrome de Cushing de cualquier etiología que se presenta con hipercortisolismo extremo con complicaciones metabólicas, trombóticas e infecciosas que compromete la vida.	Síndrome de Cushing con elevación de cortisol sérico (mayor a 36 mcg/dl) en cualquier momento o un cortisol libre urinario de 24 horas mayor a cuatro veces el límite superior de la normalidad y/o hipokalemia severa con además del inicio reciente de una o más de los siguientes: sepsis, infección oportunista, hipokalemia intratable, hipertensión descontrolada, falla cardíaca, hemorragia gastrointestinal, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo, hiperglucemia descontrolada y cetocacidosis.		Cualitativa dicotómica		Expediente Clínico
Edad	Años que un ser ha vivido desde su nacimiento.	Años transcurridos desde el nacimiento del sujeto al diagnóstico de enfermedad de Cushing	Escala	Cuantitativa discreta	Media $\pm$ DE	Expediente Clínico
Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los individuos de una especie.	Características biológicas y fenotípicas de los pacientes incluidos en el estudio.	Nominal	Cualitativa Dicotómica 1= Mujer 2=Hombre	N (%) X ²	Expediente Clínico
Glucemia diagnóstico	Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo, cuyos niveles normales en ayuno oscilan entre 70 y 100 mg/dl.	Concentración de glucosa en sangre registrada al inicio de las manifestaciones clínicas y bioquímicas de síndrome de Cushing.	Nominal	Cuantitativa discreta	Media $\pm$ DE	Expediente Clínico
Diabetes	Enfermedad crónica irreversible del metabolismo producida por	Diagnóstico de diabetes por los criterios de la ADA: glucemia en ayunas mayor a 126 mg/dl, glucemia a las 2 horas	Nominal	Cualitativa Dicotómica 1= Si 2=No		Expediente Clínico

	déficit o resistencia de insulina.	de una prueba de tolerancia oral con 75g de glucosa igual o mayor a 200 mg/dl, glucemia al azar igual o mayor a 200 mg/dl con síntomas de hiperglucemia y Hba1c 6.5%				
Año de diagnóstico de diabetes	Año que un ser ha vivido desde su nacimiento	Años transcurridos desde el nacimiento del sujeto al diagnóstico de enfermedad de Cushing	Ordinal	Cualitativa ordinal		Expediente Clínico
Localización	Signos y síntomas producidos por la producción endógena excesiva de cortisol	Localización de acuerdo a pruebas bioquímica y de imagen del exceso de producción endógena de cortisol	Nominal	Cualitativa nominal 1=Enfermedad de Cushing, 2=Adrenal, 3=Ectópico, 4=Oculto	N (%) Anova	Expediente Clínico
Cortisol sérico al diagnóstico	Medición en sangre de hormona esteroides producida por la glándula suprarrenal tomada a las 8 de la mañana cuyos valores normales comprenden entre 5 y 25 mcg/dl	Niveles séricos de cortisol en los pacientes con síndrome de Cushing al diagnóstico de la enfermedad.	Escala de razón	Cuantitativa continua.		Expediente Clínico, Labsis
Cortisol urinario 24 horas al diagnóstico	Índice valido de la secreción de glucocorticoide secretada desde las glándulas suprarrenales en respuesta a la corticotropina en una recolección de orina de 24 horas.	Niveles de cortisol ajustados para edad y sexo en una recolección de orina de 24 horas medido por radioinmunoanálisis.	Escala de razón	Cuantitativa continua.		Expediente Clínico, Labsis
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	Hormona polipeptídica producida por la hipófisis que estimula las glándulas suprarrenales que estimula esteroidogénesis, el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de corticosteroides.	Niveles de hormona adrenocorticotropa en sangre medidos a las 8 am, siguiendo una cadena de frío.	Escala de razón	Cuantitativa continua.		Expediente Clínico, Labsis
Tipo de tratamiento	Intervención realizada para la resolución de la enfermedad	Tipo de tratamiento ofrecido para la resolución del hipercortisolismo pudiendo ser tratamiento médico, quirúrgico o ambos	Nominal	Cualitativa nominal 1=Quirúrgico 2=Médico, 3=Ambos, 4=Ninguno	N (%) Anova	Expediente Clínico
Tratamiento quirúrgico	Plan terapéutico que objetivamente requiere el uso de cirugía para curar o	Modalidad quirúrgica empleada para resolver el	Nominal	Cualitativa nominal 1=RTE 2=RTC, 3=Adrenalectomía bilateral, 4=Cirugía hipofisaria		

	aliviar una enfermedad	hipercortisolismo endógeno		+adrenalectomía bilateral, 5- No aplica,		
Complicaciones de tratamiento quirúrgico	Situación adversa provocada de forma directa por intervención quirúrgica	Efecto no deseado producido como consecuencia de cirugía hipofisaria o adrenalectomía bilateral.	Nominal	Cualitativa nominal 0=Ninguno, 1= Síndrome de Nelson, 2= Hipopituitarismo, 3= Diabetes insípida, 4= Lesión de nervio óptico, 5=Muerte, 6=No aplica		Expediente Clínico
Tratamiento médico	Intervención no quirúrgica ofrecida con la finalidad de resolver o curar una enfermedad	Terapia farmacológica o no farmacológica empleada para disminuir la secreción hormonal o el efecto biológico del hipercortisolismo.	Nominal	Cualitativa nominal 1=Farmacológico, 2=Radioterapia, 3=Ambos, 4=No aplica.	N (%) X2	Expediente Clínico
Tratamiento farmacológico	Medicamento empleado para resolver o controlar una enfermedad	Terapia farmacológica empleada para disminuir la secreción hormonal o el efecto biológico del hipercortisolismo	Nominal	Cualitativa nominal 1=Ketoconazol, 2=Fluconazol, 3=Cabergolina, 4=Ketoconazol+Cabergolina, 5=Etomidato, 6=Etomidato + Ketoconazol, 7=3 o más, 8= Ninguno	N (%) X2	Expediente Clínico
Efecto adverso a tratamiento farmacológico	Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento	Efecto secundario deletéreo atribuido a un medicamento utilizada para el tratamiento del hipercortisolismo	Nominal	Cualitativa nominal 0=ninguno, 1=Hepatotoxicidad, 2=Gastrointestinal, 3=Alergia, 4=Ninguno, 5= No aplica.	N (%) X2	Expediente Clínico
Tipo de radioterapia	Uso de radiación de energía alta de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para reducir el tamaño de los tumores.	Modalidad de radioterapia empleada para el control o curación del síndrome de Cushing	Nominal	Cualitativa nominal 1=Convencional, 2= Acelerador lineal, 3= Gamma Knife, 4= Desconoce tipo, 5= No aplica	N (%) X2	Expediente Clínico
Efecto adverso de radioterapia	Cualquier respuesta nociva, no intencionada asociada al tratamiento con radioterapia	Efectos secundarios deletéreos a nivel hipofisario atribuido al tratamiento con radioterapia para el manejo del hipercortisolismo	Nominal	Cualitativa nominal 0=Ninguno, 1=Hipopituitarismo post radioterapia, 2=Lesión vía óptica, 3=EVC, 4=Otros, 5= No aplica	N (%) X2	Expediente Clínico
Remisión	Atenuación o desaparición completa en el paciente de los signos y síntomas de su enfermedad	Evidencia bioquímica de normalización de niveles de cortisol posterior al tratamiento definitivo con ausencia de manifestaciones clínicas o bioquímicas	Nominal	Cualitativa nominal 1=Si, 2=No	N (%) X2	Expediente Clínico

		asociadas a síndrome de Cushing.				
Recidiva	Reaparición de la enfermedad tras la convalecencia y recuperación de la misma	Evidencia clínica y bioquímica de hipercortisolismo posterior a periodo de recuperación de síndrome de Cushing	Nominal	Cualitativa nominal 1=Si, 2=No	N (%) X2	Expediente Clínico
Persistencia	Mantener datos clínicos y bioquímicos de enfermedad a pesar de recibir tratamiento definitivo	Continuar con hipercortisolismo endógeno posterior a tratamiento, documentado con niveles elevados para edad y sexo de cortisol sérico o urinario de 24 horas.	Nominal	Cualitativa nominal 1=Si, 2=No	N (%) X2	Expediente Clínico
Causa de muerte	Determinación oficial de las circunstancias que provocan la muerte de un ser humano, que pueden registrarse en un certificado de defunción	Motivo de defunción de los pacientes con síndrome de Cushing	Nominal	Cualitativa nominal 1=Cardiovascular, 2=Infecciones, 3=Insuficiencia adrenal, 4=Causas trombóticas, 5=Cáncer, 6=Otras, 7=No aplica	N (%) X2	Expediente Clínico

Análisis Estadístico

1. Se realizaron pruebas de normalidad de Kolmogrov-Smirnov y Shapiro Wilk para determinar la distribución de la población, definida como normal si fuese menor a 0.05.
2. En las medidas de resumen se realizaron media, mediana y moda para las variables cuantitativas, razón y proporciones para las variables cualitativas.
3. Para las medidas de dispersión se determinaron desviaciones estándar y varianza para las variables cuantitativas, intervalo de confianza de 95% para las variables cualitativas.

El análisis se realizó utilizando el software de análisis estadístico y de datos SPSS Statistics versión 25.

RESULTADOS

Características generales de la población

Se incluyeron 23 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio, conformado por 7 pacientes con enfermedad de Cushing, 6 pacientes de origen adrenal (un adenoma y 5 carcinomas), 9 pacientes con tumores con secreción ectópica de ACTH y un paciente con origen oculto. De estos, 18 fueron mujeres que corresponde al 78.3% y 5 hombres o un 21.7%. La edad media del diagnóstico de síndrome de Cushing grave fue 39.7 años. Dependiendo de las distintas etiologías del síndrome de Cushing, se encontró diferencia significativa con respecto a la edad, encontrándose una mayor edad al diagnóstico de secreción ectópica de ACTH y causas adrenales en comparación con enfermedad de Cushing.

De las características antropométricas de la población de estudio, el peso mínimo encontrado fue 33 kilos, en comparación con el peso máximo 106 kilos, con un índice de masa corporal promedio de $28.8 \pm 6.5 \text{ kg/m}^2$. Al subdividir el índice de masa corporal por etiología del síndrome de Cushing grave (Tabla 1), los pacientes con enfermedad de Cushing tuvieron un índice de masa corporal mayor, con una media de 35 kg/m^2 , mientras que el origen adrenal y ectópico 26.4 y 26.3%, respectivamente ($p 0.07$), asociándose índices menores a etiologías de malignidad del síndrome de Cushing

Variable	Enfermedad de Cushing N= 7	Adrenal N= 6	Ectópico N= 9	Oculto N= 1	Total N= 23
Sexo					
Hombre	N=1 (14.3%)	N=0	N=3 (33.3%)	N=1 (100%)	5 (21.7%)
Mujer	N= 6 (85.7%)	N=6 (100%)	N=6 (66.7%)	N=0	18 (78.3%)
Edad (años)	25 (23,34)	45.5 (38,69)	45 (25,67)	27	39 (23,69)
Peso (kg)	87 (57,106)	64.5 (33.4, 75)	70 (45,104.5)	75	71.82 (33.4, 106)
Talla (m)	1.56 (1.45, 1.79)	1.54 (1.23, 1.67)	1.63 (1.46, 1.68)	1.75	1.57 (1.23, 1.79)
IMC (kg/m2)	34.4 (27.1,44.3)	25.95 (21.8,31.6)	26.4 (16.5,37.4)	24.5	27.2 (16.5,44.3)

Tabla 1: Características generales de pacientes con síndrome de Cushing grave

Un 87% de los pacientes tuvieron antecedente de hipertensión arterial sistémica, con una mediana de diagnóstico de 37 años (25 ± 43 años). Por otro lado, 20 pacientes que equivale a un 87% de los casos, tenían antecedente de diabetes mellitus, con una edad promedio de diagnóstico de 40.3 años (Tabla 2).

Se interrogó el antecedente de enfermedad cardiovascular previo al diagnóstico de síndrome de Cushing, y únicamente 2 pacientes tuvieron antecedente de infarto agudo al miocardio previo, 17 de ellos no contaban con antecedente de enfermedad cardiovascular y no se conoció ese antecedente en 4 pacientes. 78.3% de los pacientes tenían algún tipo de dislipidemia al diagnóstico de la enfermedad, ya sea elevación de colesterol total, colesterol LDL o hipertrigliceridemia.

	Frecuencia	Porcentaje	Media de edad al diagnóstico (años)
Diabetes mellitus	20	87%	40.3
Hipertensión arterial sistémica	20	87%	37.1
Infarto agudo al miocardio	2	8.7%	43.5

Tabla 2: Antecedentes personales patológicos de los pacientes al diagnóstico de síndrome de Cushing grave.

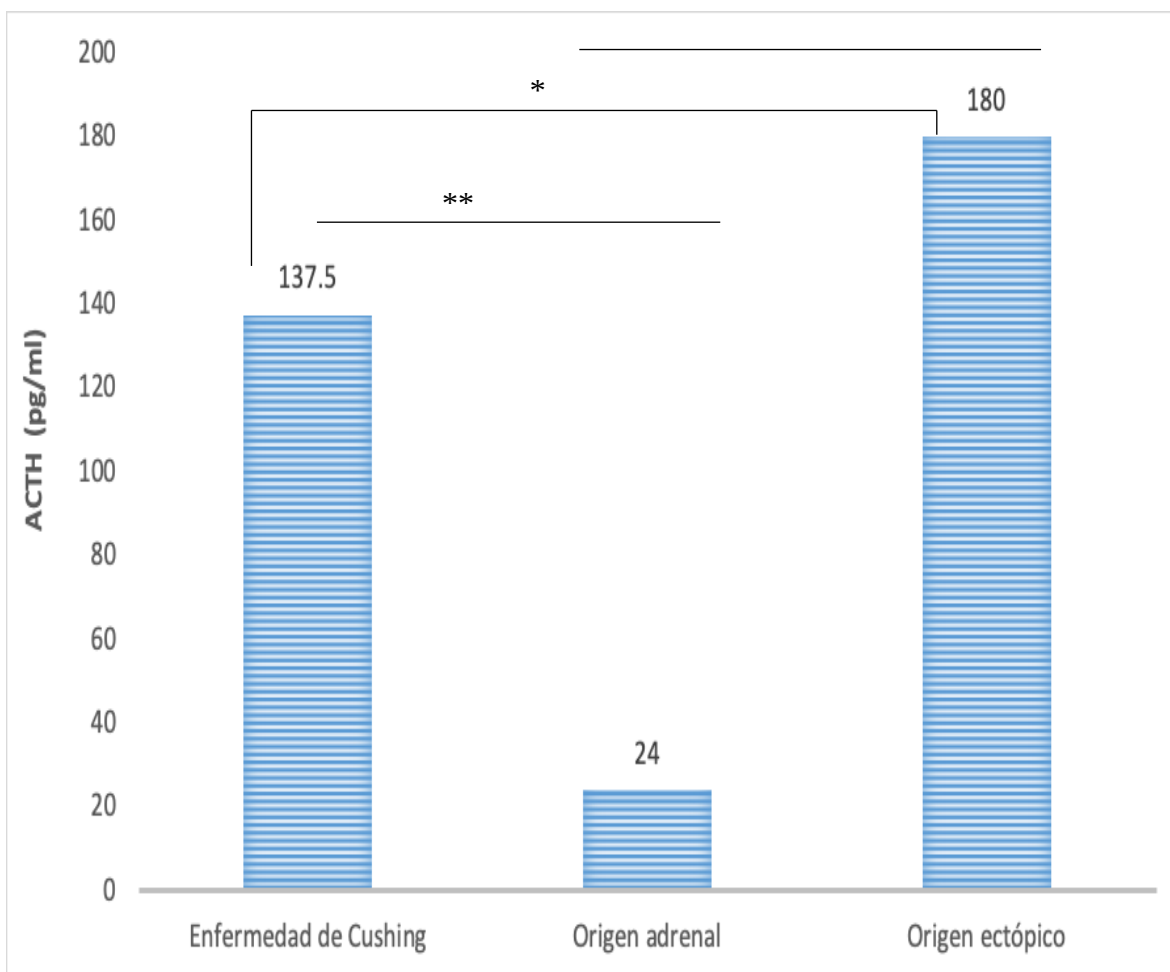
Características bioquímicas y clínicas

El cortisol sérico mínimo encontrado fue de 35.7 mcg/dl y el máximo de 176 mcg/dl, con una distribución no normal (< 0.001), teniendo una mediana de cortisol sérico de 51.9 mcg/dl. De los 17 pacientes que contaban con determinación de cortisol urinario de 24 horas, el mínimo encontrado fue 63 mcg/día con un máximo de 4,761 mcg/día (Tabla 3). Al comparar con la creatinina urinaria por kilogramo de peso en 9 de éstos pacientes, se encontró una creatinuria mínima 2.98 mg//kg/24hr y máxima de 12.97 mg/kg/24hr, obteniéndose una recolección adecuada únicamente en 5 casos y asociándose esto en algunos casos a los niveles bajos de cortisol urinario encontrados.

Con respecto a los niveles de ACTH, se encontraron niveles mínimos de 13 pg/ml y máximo de 1070 pg/ml. Al categorizar por etiología del síndrome de Cushing grave, la mediana del origen ectópico fue 180 pg/ml, de enfermedad de Cushing 137.5 pg/ml y origen adrenal 24 pg/ml. Al realizar la prueba de *U Mann Whitney*, no se encontró diferencias significativas en los niveles de ACTH para discriminar síndrome de Cushing de origen ectópico en comparación con enfermedad de Cushing (Gráfica

**

1). Se definió hipokalemia como un potasio sérico menor a 3.5 mEq/L la cual fue encontrada en 20 de 23 pacientes al diagnóstico de síndrome de Cushing grave. De estos, 39.1% presentaron hipokalemia grave, definida como niveles de potasio menor a 2.5 mEq/L, con un nivel mínimo encontrado de 1.9 mEq/L.



Gráfica 1: Niveles de ACTH de acuerdo a localización de síndrome de Cushing grave. * sin significancia estadística, ** $p < 0.05$. Comparación de enfermedad de Cushing con origen adrenal $Z = -2.745$, $p = 0.006$, origen ectópico comparado con origen adrenal $Z = -2.60$, $p = 0.009$, niveles de ACTH en enfermedad de Cushing con origen ectópico, sin significancia estadística $Z = -1.95$, $p = 0.289$.

	Mediana	Rango
Cortisol sérico	51.9 mcg/dl	(35.7- 176 mcg/dl)
Cortisol urinario	1333.2 mcg/24hr	(63.2- 4771 mcg/24hr)
ACTH	140 pg/ml	(13-1070 pg/ml)
Potasio sérico	2.64 mEq/L	(1.9-4.4 mEq/L)
Glucosa sérica	179 mg/dl	(87-580 mg/dl)

Tabla 3: Hallazgos bioquímicos al diagnóstico de síndrome de Cushing grave.

De las características clínicas definitorias de gravedad (Tabla 4), el síndrome de Cushing grave se asoció a debilidad muscular en el 82.6% de los casos. 43.5% pacientes desarrollaron crisis hipertensiva ya sea de tipo urgencia o emergencia, y 5 pacientes, o el 21.7% de los casos, debutaron con insuficiencia cardiaca congestiva aguda. 26.1% de los pacientes con síndrome de cushing tuvieron descompensación glucémica de tipo cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar. 3 pacientes (13%) desarrollaron sangrado gastrointestinal como manifestación del síndrome de Cushing y asimismo, se encontró psicosis en el 13%. 10 pacientes presentaron algún tipo de evento tromboembólico, donde el más común registrado fue la trombosis venosa profunda en 6 pacientes, que equivale al 26.1%. De los 23 pacientes con síndrome de Cushing grave, 15 tuvieron alguna alteración en su densidad mineral ósea, 11 de ellos (47.8%) presentaron osteoporosis y 17.4% osteopenia. El 60.9% de los pacientes tuvieron sepsis y 21.7% infección oportunista, siendo más frecuente esta última en los pacientes con síndrome de cushing ectópico.

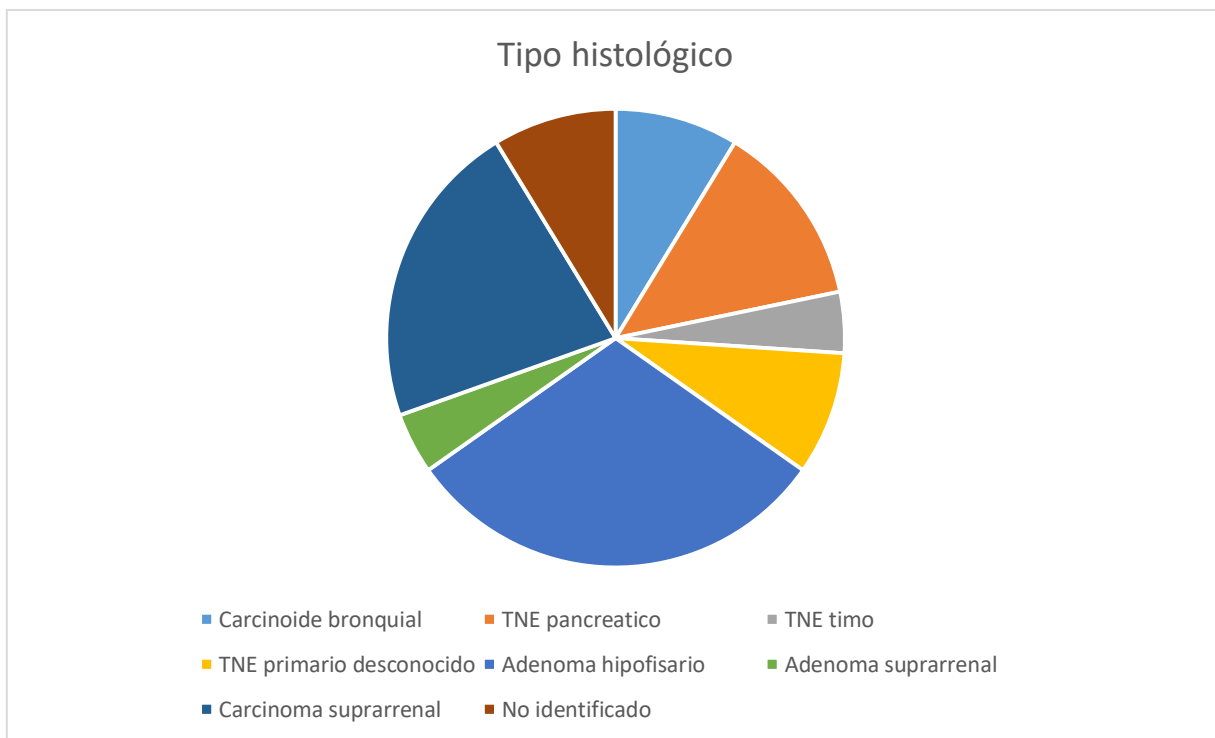
Variable	Enfermedad de Cushing N= 7	Adrenal N= 6	Ectópico N= 9	Oculto N= 1	Total N= 23	p
Crisis hipertensiva N (%)	5 (71.4%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	0	10 (43.5%)	0.342
Insuficiencia cardiaca descompensada N (%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	0	5 (21.7%)	0.923
Sangrado gastrointestinal	1 (14.3%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	3 (13%)	0.974
Psicosis	1 (14.3%)	1 (16.7%)	0	1 (100%)	3 (13%)	0.038
Trombosis						0.629
TEP	2 (28.6%)	0	1 (11.1%)	0	3 (13%)	
TVP	1 (14.3%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (100%)	6 (26.1%)	
				0	1 (4.3%)	

Otra	1 (14.3%)	0	0	0	13	
Ninguna	3 (42.9%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)		(56.5%)	
Descompensación hiperglucemia	3 (42.9%)	2 (33.3%)	1 (11.1%)	0	6 (26.1%)	0.508
Osteoporosis	3 (42.9%)	3 (50%)	4 (44.4%)	1 (100%)	11 (47.8%)	0.74
Fracturas osteoporóticas	2 (28.6%)	3 (50%)	2 (22.2%)	1 (100%)	8 (34.8%)	0.71
Columna	2 (28.7%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (100%)	7 (87.5%)	
Cadera	0	1 (16.7%)	0	0	1 (12.5%)	
Debilidad muscular	5 (71.4%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	1 (100%)	19 (82.6%)	0.81
Sepsis	3 (42.9%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)	1 (100%)	14 (60.9%)	0.66
Infección oportunistas	1 (14.3%)	0	3 (33.3%)	1 (100%)	5 (21.7%)	0.106

Tabla 4: Manifestaciones clínicas asociadas con gravedad en síndrome de Cushing.

Etiología del síndrome de Cushing grave

El síndrome de Cushing grave estuvo causado en su mayoría por secreción ectópica de ACTH, seguido de enfermedad de Cushing, origen adrenal (principalmente carcinoma de corteza suprarrenal en 5 pacientes y un paciente con adenoma suprarrenal) y se describió únicamente un caso de síndrome de Cushing de origen oculto. Los diagnósticos histopatológicos de los tumores con secreción ectópica de ACTH encontrados fueron carcinoide bronquial, tumor neuroendocrino pancreático, tumor neuroendocrino tímico y tumor neuroendocrino de origen desconocido (Gráfica 2). Se contó con inmunohistoquímica en 14 de los 23 casos de síndrome de Cushing grave, cuyos hallazgos se muestran en la tabla 5.



Gráfica 2: Tipo histológico encontrado en los pacientes con síndrome de Cushing grave.

7 pacientes se catalogaron con enfermedad de Cushing, con tamaño variable registrándose el menor tamaño de 3.7 mm a un tamaño máximo de 18 mm, con una mediana de 7 mm. El 85% de los casos se clasificó como microadenoma hipofisario y un 14% que correspondió a un solo paciente, macroadenoma. Sobre las características de resonancia magnética de estos adenomas hipofisarios, ninguno de ellos se presentó con compresión del quiasma óptico, la mayoría sin desviación del tallo hipofisario (observándose sólo en 2 pacientes) y únicamente 3 pacientes con extensión al seno cavernoso.

	ACTH	Cromogranina A	Sinpatofisina	Ki-67
Adenoma hipofisario				

	+	-	-	-
	+	-	-	-
	-	-	-	-
TNE pancreático				
	-	+	-	15%
	-	-	+	<2%
	-	+	+	-
Carcinoide bronquial				
	+	+	-	<2%
	-	-	-	<2%
TNE primario desconocido				
	+	+	-	-
	-	+	-	20%
TNE timo	+	-	+	-
Carcinoma suprarrenal				
	-	-	-	70%
	-	-	-	10%
No identificado	-	-	-	-

Tabla 5: Hallazgos de inmunohistoquímica en 14 pacientes con síndrome de Cushing grave.

Características de imagen	Frecuencia	Porcentaje
Microadenoma	6	26.1%
Macroadenoma	1	4.3%
Compresión quiasma óptico	2	8.7%
Desviación del tallo hipofisario	0	0%
Extensión al seno cavernoso	3	13%

Tabla 6: Características de resonancia magnética de los 7 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing.

Tratamiento recibido

21 de 23 pacientes recibieron tanto manejo médico como quirúrgico, un paciente fue tratado únicamente con tratamiento médico y un paciente falleció antes de recibir cualquier modalidad de tratamiento. El tratamiento quirúrgico recibido más comunmente fue adrenalectomía bilateral, seguido de hipofisectomía en un 21.7%, adrenalectomía unilateral en un 17.4%, resección del tumor ectópico en un 13% y de tratarse de lesión maligna, se llevó a cabo citoreducción tumoral en un 8.7% de los casos.

El 52.2% de los pacientes llevados a intervención quirúrgica no presentaron ninguna complicación asociada. La complicación quirúrgica más común fue la crisis suprarrenal en un 13% de los pacientes, seguida de infección en el 8.7% de los casos, además de síndrome de Nelson y diabetes insípida, ambas en un 4.3%. De los 21 pacientes llevados a cirugía para resolución de la enfermedad, 10 ameritaron una segunda intervención quirúrgica, siendo la más común cirugía hipofisaria en un 13%, seguida de adrenalectomía bilateral en un 8.7%. 5 de estos pacientes no presentaron ninguna complicación asociada a la segunda intervención quirúrgica, mientras que 2 pacientes desarrollaron síndrome de Nelson y 2 crisis adrenal asociada. La edad media para recibir tratamiento definitivo fue de 40.3 años (± 13.1). Se tardó un mínimo de 0 a un máximo de 7 años en recibir el tratamiento definitivo.

Con respecto al tratamiento médico, la modalidad más común fue el tratamiento farmacológico en 15 pacientes (Tabla 7), seguido de 6 pacientes que recibieron tanto tratamiento farmacológico como radioterapia en sus distintas modalidades. El

principal efecto adverso asociado a la administración de ketoconazol, la terapia farmacológica más común, fue hepatotoxicidad en 4 pacientes, seguido de efectos gastrointestinales, y un único paciente reportó taquicardia como efecto secundario asociado a la administración de etomidato. No se documentaron efectos asociados a los efectos hipnóticos del etomidato, debido a la monitorización estrecha y el aumento escalonado de dosis. 2 pacientes desarrollaron hipopituitarismo debido al tratamiento con radioterapia.

Tratamiento farmacológico	Frecuencia	Porcentaje
Ketoconazol	11	47.8%
Ketoconazol + Cabergolina	4	17.4%
Etomidato	1	4.3%
Etomidato + Ketoconazol	4	17.4%
Tres o más fármacos	1	4.3%
Ninguno	2	8.7%

Tabla 7: Tipo de tratamiento farmacológico empleado para controlar el hipercortisolismo en pacientes con síndrome de Cushing grave.

Remisión

Se alcanzó remisión bioquímica en 15 pacientes, o un 65.2% de los casos (Tabla 8). 14 pacientes fueron manejados con tratamiento tanto médico como quirúrgico. En relación al tipo de tratamiento y la remisión, 3 de los 4 pacientes que se manejaron con adrenalectomía unilateral tuvieron remisión bioquímica, así como 5 pacientes manejados con adrenalectomía bilateral, el 66.7% de los que fueron tratados con resección del tumor ectópico, el 80% de los manejados con cirugía hipofisaria y un paciente con citorreducción (Tabla 9). Independientemente del procedimiento quirúrgico recibido, no se encontró diferencias entre las distintas modalidades para llegar a remisión bioquímica. Asimismo, no se encontró diferencia significativa entre el tipo de tratamiento empleado para alcanzar la remisión bioquímica.

Modalidad tratamiento	Frecuencia remisión	Porcentaje
Tratamiento quirúrgico	1	100%
Tratamiento médico	0	-
Ambos	14	70%
Ninguno	0	-

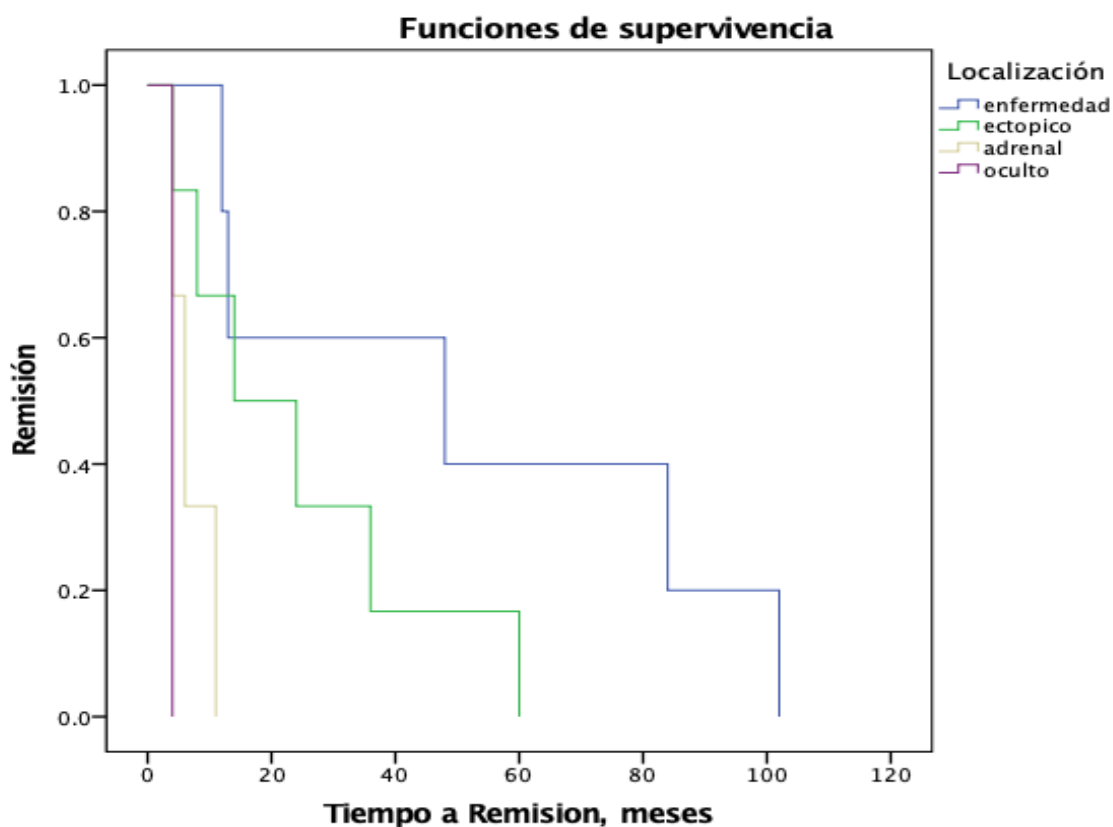
Tabla 8: Remisión por modalidad de tratamiento recibido.

Tratamiento quirúrgico primario	Frecuencia remisión	Total	Porcentaje
Adrenalectomía unilateral	3	4	75%
Adrenalectomía bilateral	5	7	71.4%
Cirugía hipofisaria	4	5	80%
Resección de tumor ectópico	2	3	66.7%
Citorreducción	1	2	50%

Ninguno	0	2	0
---------	---	---	---

Tabla 9: Porcentaje de remisión por tipo de cirugía primaria recibida.

El tiempo mínimo en lograr remisión bioquímica del hipercortisolismo fue 12.8 meses con un máximo de 44 meses, y una media de 28 meses. Al analizar el tiempo de remisión por localización de la enfermedad (Gráfica 3), el paciente con síndrome de Cushing oculto logró remisión en 4 meses, las causas adrenales en una media de 7 meses, secreción ectópica de ACTH y enfermedad de Cushing 24.3 y 51 meses, respectivamente. Un paciente presentó recidiva de la enfermedad posterior a alcanzar remisión bioquímica durante su seguimiento.



Gráfica 3: Tiempo en alcanzar remisión en meses de acuerdo a la localización del síndrome de Cushing grave.

Mortalidad

Un total de 9 pacientes o un 39.1% de los pacientes fallecieron, de los cuales el 89.9% eran mujeres y un 11.1% hombres (Tabla 10), teniendo como principal causa de mortalidad las complicaciones infecciosas en 4 del total de defunciones. La mediana de edad de los pacientes que fallecieron fue de 45.5 años (38-54 años), comparados con los pacientes que no murieron de 31.5 años (24.5-45 años), con un valor de p 0.051, observándose una mayor edad al diagnóstico de manera general en los pacientes que fallecieron.

77.8% de los pacientes fallecidos tenía antecedente de hipertensión arterial sistémica y un 44.4% de estos presentó crisis hipertensiva. El 100% de los pacientes que fallecieron tenía antecedente de diabetes mellitus tipo 2 ya sea conocido previamente o diagnosticado simultáneamente con el síndrome de Cushing, así como 10 de los 14 pacientes que no murieron.

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Mujer	8	89.9%
Hombre	1	11.1%
Hipokalemia al diagnóstico	9	100%*
Diabetes mellitus	9	100%
Hipertensión arterial sistémica	7	77.8%
Antecedente de enfermedad cardiovascular	1	11.1%
Dislipidemia	5	55.6%
Crisis hipertensiva	4	44.4%
Insuficiencia cardiaca congestiva	3	33.3%*
Sangrado gastrointestinal	1	11.1%
Psicosis	1	11.1%
Trombosis		
TEP	1	11.1%
TVP	4	44.4%
Descompensación hiperglucémica	3	33.3%
Debilidad muscular	8	88.9%
Sepsis	6	66.7%
Infección oportunista	1	11.1%

Tabla 10: Características clínicas de los 9 pacientes que fallecieron por síndrome de Cushing grave. *Chi cuadrado de Pearson, $p \leq 0.05$.

La glucosa al diagnóstico tuvo una correlación significativa con la muerte por síndrome de Cushing grave ($p 0.036$) con una media de 246 mg/dl en los pacientes que fallecieron en comparación con 135 mg/dl en los pacientes que no murieron y un intervalo intercuartilar 160-400 mg/dl. Se observó una tendencia al desarrollo de descompensación hiperglucémica en el 33.3% de los pacientes que murieron versus un 15.4 % de los que no murieron, sin significancia estadística ($p 0.145$).

La hipokalemia al diagnóstico se asoció a mortalidad, debido a que el 100% de los pacientes que murieron tuvieron hipokalemia al diagnóstico de síndrome de Cushing grave (Tabla 10), en contraste con el 84.6% de los pacientes que sobrevivieron, con

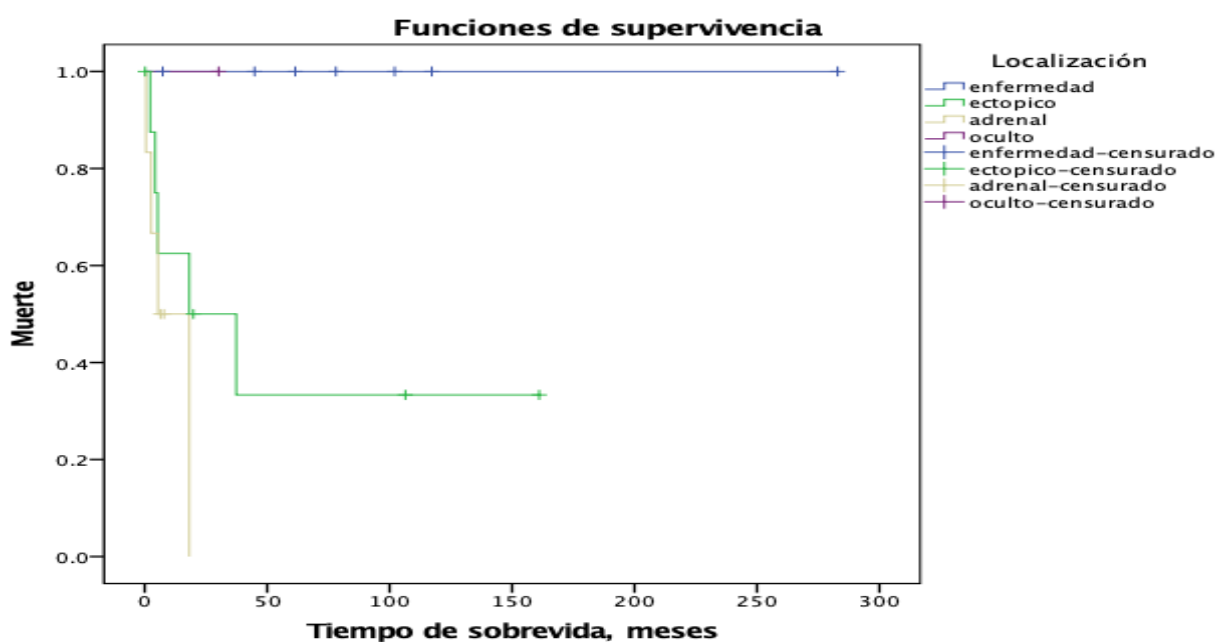
significancia estadística (p 0.018). Un 55.6% de las defunciones presentaron niveles séricos de potasio que se catalogó como hipokalemia grave. Se encontró niveles más bajos de potasio en causas de origen adrenal y ectópico con una p 0.048.

Por otra parte de los 9 pacientes que murieron, 3 (33.3% de los casos) presentaron insuficiencia cardiaca congestiva asociada al hipercortisolismo, comparado con el 7.7% de los pacientes que sobrevivieron con insuficiencia cardiaca congestiva, con una p 0.055. No se encontró diferencias significativas con la presencia de sangrado gastrointestinal, psicosis o evento trombótico con respecto a mortalidad (Tabla 10). Interesantemente, el desarrollo de sepsis e infecciones oportunistas fue mayor en los pacientes que no fallecieron.

De los 15 pacientes que tuvieron remisión bioquímica, un 26.7% falleció, en comparación con el 71.4% que fallecieron en los pacientes que no tuvieron remisión, asociándose la falta de remisión bioquímica con mayor mortalidad. Con respecto a la localización del síndrome de Cushing, la mortalidad fue menor en pacientes con enfermedad de Cushing comparado con origen adrenal y ectópico. 7 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico primario adrenalectomía bilateral y de éstos, 2 fallecieron que corresponde a un 28.6% de los casos, comparados con ninguna mortalidad encontrada en los 5 pacientes que recibieron cirugía hipofisaria, aunque sin significancia estadística (p 0.140).

Fue necesaria una segunda intervención quirúrgica en 10 de los 21 pacientes que fueron llevados a cirugía. Fallecieron 4 de estos pacientes, comparados con 5

defunciones en los pacientes que no recibieron una segunda cirugía, con un valor de p no significativo. El tiempo de sobrevida promedio fue de 160 meses y de los pacientes que sobrevivieron se mantuvo un seguimiento promedio en nuestra clínica de 12 años. Como se comentó previamente, los pacientes con enfermedad de Cushing tardaron más que el resto de las etiologías de Cushing grave en remitir, sin embargo todos estos pacientes sobrevivieron (Gráfica 4).



Gráfica 4: Tiempo de sobrevida en meses de acuerdo a la localización del síndrome de Cushing.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing grave se caracteriza por una elevación del cortisol sérico mayor a 36 mcg/dl, un cortisol libre urinario de 24 horas mayor a cuatro veces el límite superior de la normalidad y/o hipokalemia severa, además de manifestaciones clínicas como sepsis, infección oportunista, hipokalemia refractaria, crisis hipertensiva, insuficiencia cardíaca, sangrado gastrointestinal, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo y descompensación hiperglucémica.

En esta serie se encontró que el síndrome de Cushing grave fue mas frecuente en mujeres, concordante con lo reportado en la literatura de mayor prevalencia en mujeres. La mayoría de los casos de gravedad del síndrome de Cushing fueron causados por secreción ectópica de ACTH, seguida de 7 casos de enfermedad de Cushing. Este último hallazgo difiere con lo descrito sobre las manifestaciones severas asociada al hipercortisolismo grave, debido a que se describe que la enfermedad de Cushing se caracteriza por un curso más indolente en comparación con algunas causas de síndrome de Cushing ectópico (8) y carcinoma suprarrenal (19). Estos pacientes tuvieron un tiempo mayor de sintomatología antes del diagnóstico de la enfermedad, por lo que probablemente duraron un mayor tiempo con síntomas que pasaron desapercibidos. Al igual con lo reportado en series internacionales, la causa más común de secreción ectópica de ACTH fue los carcinoides bronquiales (20).

Todos los pacientes que fallecieron por síndrome de Cushing grave tenían diabetes mellitus y la glucosa al diagnóstico tuvo una correlación significativa con mortalidad. Hallazgos similares fueron encontrados por Clayton y colaboradores, donde la presencia de diabetes y no de hipertensión, se consideró un riesgo independiente de mortalidad (18). 20 de 23 pacientes presentaron hipokalemia y esta tuvo una correlación significativa con mayor mortalidad en los pacientes con síndrome de Cushing. De la misma forma, se ha descrito en cohortes de síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH que niveles más elevados de cortisol, hipokalemia, diabetes mellitus y metástasis a distancia son factores predictivos negativos de supervivencia (21).

Se ha postulado en el síndrome de Cushing que debido a disminución de la conversión renal de cortisol a cortisona existe un aumento en la acción mineralocorticoide y que el exceso de los niveles de cortisol saturan a la enzima 11B-HSD2 produciendo un exceso funcional de mineralocorticoide (22). Esto conlleva a hipokalemia, aumento en la reabsorción tubular renal de sodio, expansión del volumen intravascular e hipertensión, que fue encontrada en nuestra serie en un 87% de los casos. Se encontró que el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva se asoció con mortalidad.

El tratamiento quirúrgico primario empleado con mayor frecuencia fue la adrenalectomía bilateral, y de los pacientes que recibieron este tratamiento 12 (52.2%) no presentaron ninguna complicación, un paciente falleció y otro paciente tuvo crisis suprarrenal como complicación. Menos del 2% de los casos con síndrome de Cushing presentan recurrencia del hipercortisolismo posterior a la realización de adrenalectomía bilateral, y esta complicación muchas veces se asocia a resección quirúrgica incompleta o restos celulares de origen embriológico (23).

No se encontró diferencias significativas entre el tipo de tratamiento tanto médico como quirúrgico empleado y lograr remisión bioquímica de la enfermedad, esto probablemente atribuible a que es una serie con un número limitado de pacientes. Sin embargo, estos resultados sugieren que más que la modalidad de tratamiento utilizado, es de mayor importancia la rapidez en normalizar los niveles de cortisol en los pacientes. Estudios han demostrado una disminución en la supervivencia con

aumento en el número de tratamientos por lo que es de suma importancia el tratamiento oportuno (18).

CONCLUSIONES

El síndrome de Cushing grave es una enfermedad poco frecuente caracterizada por ser la forma más florida de las manifestaciones clínicas de asociadas al hipercortisolismo marcado y que condiciona una alta morbilidad y mortalidad por lo que es de suma importancia el diagnóstico y tratamiento adecuado y de manera oportuna.

Algunos factores como la hipokalemia, glucosa elevada al diagnóstico y la presencia de falla cardíaca se asocian con mayor mortalidad. La prioridad del manejo de estos casos es tratar las complicaciones metabólicas asociadas como diabetes,

hipokalemia, crisis hipertensiva, falla cardíaca y tromboembolismo, así como estabilizar complicaciones infecciosas y neuropsiquiátricas asociadas.

No hay diferencias significativas con el tipo de tratamiento empleado para alcanzar la remisión bioquímica por lo que la piedra angular del manejo consiste en la normalización de los niveles séricos de cortisol, que muchas veces requiere tratamiento multidisciplinario que incluye fármacos como ketoconazol, cabergolina, infusión de etomidato, así como la resección quirúrgica dependiendo de la causa de la enfermedad y tratamiendo adyuvante con radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-672
- 2) Lacroix, A., Feelders, R. A., Stratakis, C. A., & Nieman, L. K. (2015). *Cushing's syndrome. The Lancet*, 386(9996), 913–927.
- 3) Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(8):1217–25.
- 4) Pivonello, R., Isidori, A. M., De Martino, M. C., Newell-Price, J., Biller, B. M. K., & Colao, A. (2016). *Complications of Cushing's syndrome: state of the art. The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(7), 611–629.
- 5) Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593–602.
- 6) Pecori Giraldi F, Saccani A, Cavagnini F, and the Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 505–12.
- 7) Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-672
- 8) Araujo Castro, M., & Marazuela Azpiroz, M. (2018). *Two types of ectopic Cushing syndrome or a continuum? Review. Pituitary*.
- 9) Terzolo, M., Reimondo, G., Ali, A., Bovio, S., Daffara, F., Paccotti, P., & Angeli, A. (2001). *Ectopic ACTH Syndrome: Molecular bases and clinical heterogeneity. Annals of Oncology*, 12(suppl 2), S83–S87.
- 10) Raffin-Sanson, M. L., Massias, J. F., Dumont, C., Raux-Demay, M. C., Proeschel, M. F., Luton, J. P., & Bertagna, X. (1996). *High plasma proopiomelanocortin in aggressive adrenocorticotropin-secreting tumors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(12), 4272–4277.
- 11) Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of metyrapone in the treatment of Cushing's Syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4146–54.
- 12) Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1623–30.
- 13) Schulte HM, Benker G, Reinwein D, Sippell WG & Allolio B. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 70 1426–1430.
- 14) Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A,

- Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA & Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropindependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 2454–2462.
- 15) Preda, V. A., Sen, J., Karavitaki, N., & Grossman, A. B. (2012). *THERAPY IN ENDOCRINE DISEASE: Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. European Journal of Endocrinology*, 167(2), 137–143.
 - 16) Alexandraki KI, Grossman AB. Medical therapy for Cushing's disease: past and future modes of treatment. *Eur Endocrinol.* 2009;4:74–80.
 - 17) Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2807–31.
 - 18) Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicenter, multinational, retrospective cohort study. *Lancet diabetes endocrinol.* 2016 Jul;4(7):569-76.
 - 19) Duan K, Hernandez KG, Mete O. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Pathology* 2015; 68:175-186.
 - 20) Ilias I, Torpy D, Pacak K. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4955-4962, 2005.
 - 21) Davi M, Cosaro E, Piacentini S, Francia G. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *European Journal of Endocrinology* (2017) 176, 451-459.
 - 22) Singh Y, Kotwal N, Menon AS. Endocrine hypertension-Cushing's syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(Suppl 4): S313-6.
 - 23) Ritzel K, Beushchlein F, Mickish A, Osswald A, (2013). Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3939-3948.