

11213

27

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

SUBDIRECCIÓN GENERAL MEDICA
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“Dr. Bernardo Sepúlveda”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

***“FACTORES DETERMINANTES DE LA
MORBIMORTALIDAD Y CURACION EN EL
HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO”***

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA

Dr. Ernesto Alfonso Ovalle Zavala

México, D.F.



Marzo 2002



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.

Jose Halabe
DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

M. Mercado Atri
DR. MOISÉS MERCADO ATRI
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Ana Laura Espinosa de los Monteros
DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
ASESOR DE TESIS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| Resumen | 3 |
| Antecedentes | 4 |
| Justificación | 12 |
| Planteamiento del Problema | 12 |
| Hipótesis | 13 |
| Objetivos | 13 |
| Material y Métodos | 14 |
| Diseño del estudio | 14 |
| Lugar de Investigación | 14 |
| Universo de trabajo | 14 |
| Criterios de selección | 14 |
| Variables | 15 |
| Descripción del estudio | 17 |
| Análisis estadístico | 17 |
| Consideraciones éticas | 18 |
| Factibilidad | 18 |
| Recursos | 18 |
| Resultados | 19 |
| Discusión | 19 |
| Conclusiones | 21 |
| Anexos | 22 |
| Bibliografía | 23 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Introducción. El hipercortisolismo endógeno es causado por la hipersecreción de cortisol por las glándulas suprarrenales a consecuencia del estímulo de la ACTH hipofisaria en el caso de la Enfermedad de Cushing (75% de los casos), por la hipersecreción autónoma de las glándulas suprarrenales a consecuencia de un adenoma (5%-10% de los casos), por hiperplasia micro o macronodular de las mismas (2%), o por cáncer (5%), además de la producción ectópica de ACTH o CRH (10%-15% de los casos). Para todos los casos la primera prioridad diagnóstica es determinar la presencia de hipercortisolismo y posteriormente la localización de la fuente de hipersecreción hormonal. El tratamiento definitivo dependerá de la resección tumoral en cada caso particular. La gran morbilidad que produce esta enfermedad ha conducido a una importante evolución de los métodos diagnósticos y terapéuticos y a implementar criterios estrictos de evaluación también para su diagnóstico y tratamiento.

Objetivo. Identificar los factores que determinan la morbimortalidad así como la curación en el hipercortisolismo endógeno.

Material y Métodos. Se estudiaron los archivos clínicos de 45 casos de hipercortisolismo endógeno, para evaluar su secuencia diagnóstica, evolución clínica previa y después de su tratamiento, así como los criterios utilizados para su curación. Se llevaron a cabo medidas de frecuencias y porcentajes para las variables estudiadas.

Resultados. La etiología del hipercortisolismo correspondió a 27 casos para la Enfermedad de Cushing, 7 casos de adenoma suprarrenal, 5 de Cushing ectópico, 3 de pseudocushing y 2 que todavía no terminan de evaluarse. A todos los casos de Enfermedad de Cushing se les realizó resección transesfenoidal de la tumoración y han curado hasta la fecha sólo 55% de los pacientes, siendo los que presentaron macroadenoma los que menos curaron. A los pacientes con adenoma suprarrenal se les resecó la lesión y hasta la fecha se consideran curados. De los 5 casos de Cushing ectópico se han operado 4 y 3 curaron, uno falleció y el otro persiste activo de su enfermedad. Todos los pacientes cumplieron con la secuencia de procedimientos diagnósticos implementados en el servicio de Endocrinología de nuestro hospital. El principal factor que influye negativamente en todas las variables es el tiempo de evolución de los signos y síntomas que provoca el hipercortisolismo endógeno.

Conclusiones. La secuencia diagnóstica y terapéutica de los casos de hipercortisolismo en nuestro hospital es la ideal. El tiempo de evolución de los casos de hipercortisolismo es el principal factor de influencia negativa.

ANTECEDENTES

El hipercortisolismo endógeno cuya descripción clínica fue realizada por primera vez en 1932 por Harvey Cushing¹ (de allí el nombre de síndrome de Cushing) comprende un grupo de signos y síntomas que resultan de la exposición prolongada a glucocorticoides y su etiología puede ser hipofisaria, suprarrenal o ectópica.²

ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DEL HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO (SINDROME DE CUSHING).

Para lograr un óptimo tratamiento en esta entidad clínica siempre es indispensable establecer la causa del hipercortisolismo, ya que la etiología más frecuente del mismo es la administración exógena de glucocorticoides, etiología que para los fines de este trabajo no será tratada.² Desde la realización de la historia clínica se puede orientar al origen del problema y poder dirigir el protocolo diagnóstico en forma precisa.³

Desde el punto de vista hormonal el hipercortisolismo endógeno comprende la pérdida de los controles de retroalimentación y de pulsatilidad del eje corticotrópico (Hormona Liberadora de Corticotropina o CRH – Hormona Adrenocorticotrópica o ACTH - Cortisol) por la presencia de lesiones con diversos grados de autonomía.⁴ Teniendo presente lo anterior, las causas del hipercortisolismo endógeno se dividen en dependientes e independientes de ACTH.³

Síndrome de Cushing dependiente de ACTH

El hipercortisolismo resultante de un adenoma hipofisario productor de ACTH se denomina *Enfermedad de Cushing* y comprende del 65 al 75% de los casos de síndrome de Cushing en el adulto. En más del 90% de los casos es debido a un microadenoma del corticotropo, aproximadamente un 5% a un macroadenoma cuyas características biológicas son diferentes a los microadenomas debido a su potencial de invasividad y a su comportamiento hormonal; y en un número menor de casos la hipersecreción de ACTH puede ser debida a hiperplasia del corticotropo.⁵⁻⁶

La enfermedad de Cushing se caracteriza por la pérdida del ritmo circadiano de la ACTH teniendo como consecuencia aumento en la amplitud y duración de los pulsos de ésta hormona, provocando una hiperplasia bilateral de la corteza de las glándulas suprarrenales y la hipersecreción resultante de cortisol y también la pérdida de su ritmo circadiano.³⁻⁷ Esta hipercortisolemia se refleja en un aumento en la excreción urinaria de cortisol libre. La misma hipercortisolemia inhibe la secreción hipotalámica de CRH y de ACTH por

los corticotropos normales, causando su atrofia.⁸ Para que se suprima la secreción de ACTH por el tumor mediante retroalimentación negativa, se requieren altas dosis de glucocorticoides, por lo que éstos hallazgos se utilizan como base para el diagnóstico diferencial del paciente con hipercortisolismo endógeno en la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona.³

Otra causa de síndrome de Cushing dependiente de ACTH es la provocada por la *secreción ectópica de ACTH*, que comprende aproximadamente un 10 a 15% de los casos de hipercortisolismo endógeno.⁹ Los tumores que con mayor frecuencia secretan ACTH en forma ectópica son los carcinoides bronquiales, seguidos por los carcinoides del páncreas endocrino y del timo.⁹ Este tipo de tumores producen un síndrome crónico debido a su crecimiento lento y en ocasiones son difíciles de localizar; además, como se consideran lesiones completamente autónomas, 10 a 20% de estos tumores llegan a suprimir su secreción de ACTH después de la administración de dosis altas de dexametasona, lo que complica el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Cushing.³⁻⁹

Hay casos aislados de pacientes con carcinoides bronquiales y pancreáticos cuyos tumores sintetizan CRH y su comportamiento es similar a los síndromes de secreción ectópica de ACTH (*secreción ectópica de CRH*).¹⁰

Síndrome de Cushing independiente de ACTH

Las causas del hipercortisolismo endógeno independiente de ACTH son las más raras y comprenden a los adenomas y carcinomas suprarrenales, así como la hiperplasia micro y macronodular bilateral de las suprarrenales.³

El adenoma suprarrenal es la causa de hipercortisolismo endógeno en el adulto en 5 a 10% de los casos.³ Son neoplasias autónomas de ACTH que producen cortisol debido a la sobreexpresión de varias enzimas que intervienen en la esteroidogénesis (CYP21B, CYP17 y CYP11A1).¹¹ La hipersecreción de cortisol inhibe la secreción de CRH y de ACTH por lo que los corticotropos hipofisarios se atrofian, lo mismo que el tejido de la corteza suprarrenal no tumoral.³

Hay casos reportados de mutaciones en los receptores de ACTH que se expresan en forma aberrante y responden a interleucina-1,¹² vasopresina¹³ y péptido inhibidor gástrico.¹⁴

El carcinoma suprarrenal es un tumor agresivo de rápido crecimiento y constituye un 5% de las causas de hipercortisolismo endógeno en el adulto.³ Además de producir cortisol, producen otros esteroides suprarrenales, particularmente andrógenos, pero la producción de aldosterona es deficiente.

La influencia que ejercen sobre la regulación del eje corticotrópico es similar a la de los adenomas.³

La hiperplasia micronodular bilateral, es extremadamente rara y comprende aproximadamente un 1% de los casos de hipercortisolismo endógeno. Tiene la característica de tener nodulaciones pequeñas con pigmentación café, así como de presentarse en forma esporádica como familiar.¹⁵ Esta última se conoce como síndrome o complejo de Carney, cuya herencia es autosómica dominante, y comprende hallazgos como lentiginos pigmentados y nevos azules en cara, labios, conjuntivas, escleras, cuello y tronco, así como tumores múltiples como schwannomas, mixomas auriculares, tumores de las células de Sertoli, tumores tiroideos, suprarrenales o hipofisarios en forma ocasional.¹⁵

La hiperplasia macronodular bilateral, también es una causa rara de hipercortisolismo endógeno, comprendiendo menos de 1% de los casos. Se caracteriza por las múltiples nodulaciones en las glándulas suprarrenales, las cuales pueden crecer en forma importante, además de no poseer la pigmentación característica de la micronodular. Se han encontrado múltiples causas moleculares que condicionan ya sea activación constitutiva del receptor de ACTH, debido a mutaciones somáticas de la subunidad alfa de las proteínas G, así como expresión aberrante del mismo receptor que responde a vasopresina y/o a agonistas beta-adrenérgicos.¹⁶

Las múltiples causas mencionadas anteriormente producen una amplia gama de hallazgos clínicos que separan a cada uno de esos trastornos subyacentes, pero que comparten hallazgos comunes al síndrome que originalmente describió Harvey Cushing.¹ Encontramos por lo tanto, desde las características plétora facial y obesidad centrípeta, hasta miopatía, estrías violáceas, equimosis, hirsutismo, acné, hiperpigmentación, osteoporosis, así como alteraciones psicológicas, hipertensión arterial, intolerancia a carbohidratos, alteraciones menstruales o impotencia.⁴

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO

El principal reto en la evaluación del hipercortisolismo endógeno o síndrome de Cushing después de haber confirmado el hipercortisolismo, es ubicar el origen del problema, realizando antes que nada los estudios bioquímicos y posteriormente los de imagen.⁴

El algoritmo diagnóstico realizado por Mercado y cols.⁴ se presenta en el anexo 1 y comprende primeramente a los estudios de escrutinio:

Cortisol libre urinario. El exceso de cortisol, independientemente de su origen, satura a la globulina transportadora de cortisol (CBG), aumentando su fracción libre plasmática, por lo tanto se excreta en mayor cantidad la fracción libre urinaria.¹⁷ Se realiza una medición de cortisol libre en orina de 24 horas y si es mayor de 100µg en 24 horas (después de dos o tres muestras) se considera hipercortisolismo, sin olvidar que se requiere confirmar una adecuada recolección de orina mediante la medición de la creatinina urinaria en forma simultánea. La prueba tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 98%.¹⁸

Supresión con 1mg de dexametasona. Cuando se administra dexametasona en condiciones normales el eje corticotrópico se suprime,¹⁹ basándose en este hallazgo actualmente se administra una dosis única de dexametasona de 0.5 a 2mg (generalmente 1mg) a las 23:00 horas y se mide el cortisol sérico a la mañana siguiente, sin compararse con un nivel basal previo, ya que en un eje corticotrópico sano los niveles de cortisol sérico deben suprimir por debajo de 5µg/dL. Este examen diagnóstico tiene una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 87.5%.⁴⁻²⁰

Pérdida del ritmo circadiano. Las variaciones circadianas del cortisol se pierden en todos los casos de hipercortisolismo, ya que en condiciones normales la secreción de cortisol comienza a elevarse a las 4:00 horas y alcanza su cenit entre las 7:00 y las 9:00 horas; para disminuir progresivamente durante el resto del día.²¹ Hay diferentes formas de documentar la pérdida del ritmo circadiano y la más usual es la medición del cortisol sérico a las 8:00, 16:00 y 23:00 horas. Su sensibilidad es cercana al 100%, pero la especificidad es del 75%.²¹

Después de los estudios de escrutinio se realizan los de localización, para lo cual se toma en cuenta primeramente la clasificación etiológica que separa a los casos que son dependientes o independientes de ACTH:

Determinación de ACTH. La medición de ACTH (en dos ocasiones) mediante radioinmunoanálisis (RIA) o análisis inmunoradiométrico (IRMA) que sea menor de 10pg/mL o 5pg/mL en forma respectiva para cada técnica, es indicativo de que el hipercortisolismo es de origen suprarrenal.³ Con lo anterior podemos orientar los estudios de imagen (US, TAC o RNM) de suprarrenales. En el síndrome de Cushing ectópico agudo por cáncer de células avenerulares las concentraciones de ACTH se encuentran muy altas, por arriba de 100pg/mL; sin embargo en la producción ectópica crónica de ACTH secundaria a tumores carcinoides, la elevación es más moderada, confundiendo con la enfermedad de Cushing;³ ante esto se requiere realizar la siguiente prueba:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supresión con dosis altas de dexametasona. Esta prueba se realiza para diferenciar Cushing hipofisario de secreción ectópica de ACTH, basándose en el hallazgo de que en la enfermedad de Cushing se conserva la retroalimentación negativa, a niveles elevados de glucocorticoides.³ Recientemente se confirmó una sensibilidad de 71% y especificidad del 100% en la prueba que consiste en administrar 8mg de dexametasona en una dosis única a las 23:00 horas midiéndose el cortisol sérico a la mañana siguiente (9:00), considerándose una supresión del eje la disminución del cortisol sérico en por lo menos 68%. Si hay una adecuada supresión se procede a realizar una RNM de alta resolución para intentar localizar un micro o macroadenoma.²²

Estimulación con CRH. Esta prueba es utilizada en algunas ocasiones para diferenciar también entre enfermedad de Cushing y secreción ectópica de ACTH. La administración intravenosa de CRH recombinante humana en pacientes con enfermedad de Cushing provoca un aumento de la ACTH y del cortisol, respuesta que sólo se observa en forma ocasional en la secreción ectópica de ACTH.²³ Cuando hay un incremento de ACTH mayor o igual al 50% y de cortisol mayor o igual al 20%, en cualquiera de los tiempos del muestreo, hay una sensibilidad del 86% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing.⁴⁻²³

Estimulación con desmopresina. Al igual que en la prueba anterior, sirve para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Cushing, ya que la vasopresina es un secretagogo de la ACTH, así como potenciador del efecto de la CRH,²³ cuando se utiliza en forma intravenosa a razón de 5 a 10 µg. Se considera positivo para enfermedad de Cushing cuando aumenta la ACTH un 35% y el cortisol un 20% respecto a sus niveles basales.²³ Utilizándose el cortisol como criterio, la prueba tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 83%.²³

Muestreo bilateral del seno petroso inferior. Esta prueba se realiza por personal experto en cateterismo, ya que se tienen que obtener muestras de sangre de los senos petrosos, cuyo drenaje venoso proviene de la adenohipófisis.²⁴ De las muestras obtenidas de los dos senos, se mide la ACTH para determinar si el origen de la misma es hipofisario, comparándose las mediciones con muestras periféricas, antes y después de la administración intravenosa de CRH o desmopresina.²⁴⁻²⁵ Se establece posteriormente un gradiente de ACTH entre las muestras del seno petroso y las periféricas, y si es mayor o igual a 2 antes de la CRH o bien, mayor o igual a 3 después de la administración de la misma, es indicativo de enfermedad de Cushing con una sensibilidad y especificidad del 100%.²⁴

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Métodos de imagen. Se mencionó anteriormente que los estudios de imagen no se deben llevar a cabo hasta que la evidencia bioquímica de la enfermedad esté establecida, ya que hay reportes de hasta un 26% en estudios postmortem de incidentalomas hipofisarios,²⁶ así como de masas adrenales encontradas en forma incidental en 1% a 4% de las tomografías abdominales.²⁷

Como la enfermedad de Cushing es la causa de la mayoría de los casos de hipercortisolismo endógeno, las técnicas de imagen de mayor utilidad para la localización de los adenomas hipofisarios son la TAC y la RNM de alta resolución. Esta última correlaciona con los hallazgos quirúrgicos en el 75% a 98% de los casos.⁴⁻²⁸

La TAC y RNM, así como el US son útiles también en la identificación de masas suprarrenales después de la evidencia bioquímica del hipercortisolismo.²⁷⁻²⁹

Otros métodos de imagen utilizan isótopos radiactivos, como la centellografía con norcolecsterol (¹³¹I-NP59) para evaluar adenomas y carcinomas suprarrenales.²⁹ El octreótido marcado con ¹¹¹In se utiliza en la localización de los casos de ACTH ectópica por tumores carcinoides.³⁰

Como se ha visto, la secuencia armónica que se debe llevar a cabo para el diagnóstico diferencial del hipercortisolismo endógeno (como se muestra en el algoritmo diagnóstico) no es nada fácil, por lo que una falla en la misma condiciona además de una prolongada e infructuosa inversión de tiempo, un tratamiento difícil de establecer, por lo tanto, un incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes con esta afección.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO DEL HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO.

¿Se debe considerar una mejoría clínica o bioquímica como cura?

Desde el principio se mencionó que para lograr un óptimo tratamiento siempre es indispensable establecer adecuadamente la causa del hipercortisolismo endógeno, ya que la terapia establecida siempre deberá ser lo más etiológica posible.⁴ Se deberá tener como objetivos en el manejo: la desaparición de las manifestaciones clínicas, la erradicación de los tumores, evitar la dependencia a los medicamentos, así como evitar la deficiencia permanente de hormonas.⁴ Se supone entonces que el restablecimiento de la secreción normal de cortisol deberá tener como consecuencia la mejoría clínica en todos los casos, sin embargo, para lograrlo deben tomarse en cuenta múltiples factores que determinarán en última instancia la curación definitiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el caso de la enfermedad de Cushing el tratamiento ideal es la resección transesfenoidal del microadenoma o en el peor de los casos del macroadenoma. Para lo anterior se requiere de neurocirujanos con experiencia y de un amplio conocimiento de los resultados publicados por los grupos de los grandes centros de concentración de estos casos, en donde se reportan tasas de curación inicial de hasta 80% para microadenomas³¹ y de 50% para macroadenomas.³² Debido a que el cortisol es un determinante importante en la respuesta al stress quirúrgico, es muy difícil comprender la amplia gama de complicaciones potenciales que los casos de hipercortisolismo endógeno pueden presentar, así como también las consecuencias del hipocortisolismo agudo postquirúrgico, por lo que siempre se recomendará la administración de hidrocortisona durante la cirugía y en el primer día postoperatorio, a razón de 100mg c/8hrs. Posteriormente debe seguir administrándose con una disminución paulatina hasta dejar una dosis sustitutiva de 20mg de hidrocortisona o 5mg de prednisona hasta por 12 meses.⁴ El hipocortisolismo agudo se debe a que los corticotropos normales se encuentran atróficos y al resecarse los corticotropos tumorales se produce una hiposecreción aguda de ACTH y la consecuente insuficiencia suprarrenal.³⁻⁴

Basados en lo anterior, un día después de la última dosis de hidrocortisona en el periodo postoperatorio se miden las concentraciones de cortisol sérico y si el nivel es indetectable ($<1-5\mu\text{g/L}$, según el ensayo) se considera como cura,³³⁻³⁴ pero si los niveles postquirúrgicos de cortisol son normales el paciente recurrirá aunque mejore clínicamente.³³⁻³⁴ Sin embargo, y debido a que estos pacientes siempre deben ser vigilados durante toda su vida, se han establecido tasas de curación a largo plazo de 60%³⁵⁻³⁶⁻³⁷ a pesar de los porcentajes de curación inicial.

Se deberá tomar en cuenta también las posibles complicaciones que condiciona este tipo de intervención quirúrgica como son la diabetes insípida transitoria o permanente (40% y 25% respectivamente), así como el hipopituitarismo (10%-20%), y el hipotiroidismo e hipogonadismo como los más frecuentes,³⁷ sin olvidar las lesiones a estructuras adyacentes (carótida, nervios craneales).

Los pacientes que no pueden ser reintervenidos por un remanente tumoral se pueden someter a radioterapia (ya sea convencional o estereotáctica) y/o a adrenalectomía médica o quirúrgica.⁴ El porcentaje de curación de la radioterapia varía entre el 15% al 50%, siendo muy larga la espera para la primera, ya que pueden pasar meses o años antes de cumplirse el objetivo, además del riesgo de panhipopituitarismo que es muy alto.³⁸ La otra alternativa es la adrenalectomía médica, la cual se limita siempre por la toxicidad de los tratamientos empleados.⁴ El ketoconazol es el medicamento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

más utilizado, con resultados de mejoría clínica en muchos casos.³⁹ La última alternativa es la adrenalectomía bilateral con radioterapia previa a hipófisis para evitar el síndrome de Nelson (hipersecreción de ACTH que resulta de la hiperplasia de los corticotropos tumorales al eliminarse con la adrenalectomía la retroalimentación negativa que ejercía el hipercortisolismo, manifestándose con hiperpigmentación y alteraciones campimétricas).⁴⁰⁻⁴¹

En los casos de secreción ectópica de ACTH y CRH se siguen los mismos criterios de manejo perioperatorio, así como de curación que en la enfermedad de Cushing, sin embargo la mayoría de los tumores productores son difíciles de localizar y más aún de resear, reportándose menos del 10% de los tumores carcinoides como operables;⁴² peor aún, en los casos de tumores malignos con síndrome de secreción aguda de ACTH el tratamiento es solamente paliativo con ketoconazol o aminoglutetimida, ya que generalmente la neoplasia primaria condiciona el pronóstico del paciente.⁴²

La curación de los adenomas suprarrenales es del 100% con la adrenalectomía mediante cirugía abierta o por laparoscopia, pero el carcinoma suprarrenal tiene un porcentaje de recurrencia de hasta 90% después de la resección completa del tumor y su tiempo de sobrevida después del diagnóstico es de 6 a 12 meses, siendo muy resistentes a radioterapia y quimioterapia, por lo que solamente tienen como alternativa el tratamiento paliativo con ketoconazol o aminoglutetimida.⁴⁻⁴³

Los casos de hiperplasia suprarrenal macro y micronodular se tratan con adrenalectomía bilateral y requieren también de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides aunque en estos casos los mineralocorticoides también requieren ser sustituidos.⁴⁴

Cuando el tratamiento ha sido efectivo, los signos y síntomas del síndrome de Cushing de causa endógena desaparecen gradualmente en el transcurso de dos a 12 meses,⁴ sin embargo el hipercortisolismo endógeno no tratado es fatal, siendo las complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas así como la sepsis, las principales causas de muerte.⁴

Es imprescindible entonces identificar todo aquel factor que determinará siempre un diagnóstico diferencial eficaz y oportuno, así como un adecuado tratamiento, y definir los criterios de curación que permitirán establecer el mejor pronóstico posible durante el seguimiento permanente que requieren este tipo de pacientes y el seguimiento inicial de los nuevos casos.

JUSTIFICACION

A pesar de que el hipercortisolismo endógeno independientemente de su origen es una entidad rara, el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN S-XXI concentra un importante número de casos, por ser un centro de referencia de patología neuroendocrina. El hipercortisolismo endógeno es una enfermedad fatal si no se establece un diagnóstico y tratamiento oportunos, y si no se identifican aquellos factores que influyen en los anteriores, así como en la morbimortalidad, por lo que la atención de estos pacientes requiere de un equipo humano y técnico altamente especializado que integre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para la resolución definitiva de la enfermedad.

El protocolo diagnóstico que identifica los casos de hipercortisolismo endógeno y que se utiliza en el servicio de Endocrinología, integra los procedimientos más avanzados basados en la experiencia mundial y de nuestro hospital. No obstante, el hablar de tratamiento y curación resulta aún muy controvertido para los especialistas que tienen experiencia en este tipo de pacientes. Por lo anterior, las razones principales que justifican la realización de este trabajo son precisamente la inquietud de describir la ruta diagnóstica que se llevó a cabo con nuestros pacientes, basados en el algoritmo diagnóstico de nuestro servicio⁴, con el fin de identificar si se siguió en forma adecuada, para que sirva de base a estudios futuros en donde sí se evalúe la eficacia de las pruebas con sus comparaciones debidas. Además, es imprescindible describir los tratamientos empleados para identificar los factores que influyeron en la curación definitiva, describiendo los resultados clínicos y bioquímicos antes y después de la conducta terapéutica utilizada y compararlos posteriormente con los resultados de series a nivel mundial, con el objetivo de establecer criterios propios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En base a lo mencionado anteriormente, mediante la descripción del protocolo diagnóstico y tratamiento empleado en cada uno de los pacientes, así como la descripción de los resultados clínicos y bioquímicos, nos formulamos las siguientes interrogantes:

1.-¿El protocolo diagnóstico utilizado en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI en los casos de hipercortisolismo endógeno influye en la morbimortalidad, el tratamiento y curación en éste tipo de pacientes?

JUSTIFICACION

A pesar de que el hipercortisolismo endógeno independientemente de su origen es una entidad rara, el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN S-XXI concentra un importante número de casos, por ser un centro de referencia de patología neuroendocrina. El hipercortisolismo endógeno es una enfermedad fatal si no se establece un diagnóstico y tratamiento oportunos, y si no se identifican aquellos factores que influyen en los anteriores, así como en la morbimortalidad, por lo que la atención de estos pacientes requiere de un equipo humano y técnico altamente especializado que integre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para la resolución definitiva de la enfermedad.

El protocolo diagnóstico que identifica los casos de hipercortisolismo endógeno y que se utiliza en el servicio de Endocrinología, integra los procedimientos más avanzados basados en la experiencia mundial y de nuestro hospital. No obstante, el hablar de tratamiento y curación resulta aún muy controvertido para los especialistas que tienen experiencia en este tipo de pacientes. Por lo anterior, las razones principales que justifican la realización de este trabajo son precisamente la inquietud de describir la ruta diagnóstica que se llevó a cabo con nuestros pacientes, basados en el algoritmo diagnóstico de nuestro servicio⁴, con el fin de identificar si se siguió en forma adecuada, para que sirva de base a estudios futuros en donde sí se evalúe la eficacia de las pruebas con sus comparaciones debidas. Además, es imprescindible describir los tratamientos empleados para identificar los factores que influyeron en la curación definitiva, describiendo los resultados clínicos y bioquímicos antes y después de la conducta terapéutica utilizada y compararlos posteriormente con los resultados de series a nivel mundial, con el objetivo de establecer criterios propios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En base a lo mencionado anteriormente, mediante la descripción del protocolo diagnóstico y tratamiento empleado en cada uno de los pacientes, así como la descripción de los resultados clínicos y bioquímicos, nos formulamos las siguientes interrogantes:

1.-¿El protocolo diagnóstico utilizado en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI en los casos de hipercortisolismo endógeno influye en la morbimortalidad, el tratamiento y curación en éste tipo de pacientes?

2.-¿El esquema terapéutico utilizado influye en la curación y/o en las complicaciones de los pacientes o existen otros factores que determinan lo anterior?

3.-¿Se puede definir como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno cuando mejora clínicamente o bioquímicamente?

HIPOTESIS

Debido a que se trata de un **estudio descriptivo** no se formulan hipótesis para esta investigación,⁴⁵ sin embargo al intentar contestar las preguntas anteriores y considerando a los estudios descriptivos como un paso previo para el planteamiento de hipótesis sobre factores causales, las mismas se podrían formular de la siguiente manera en posteriores estudios:

1.- El protocolo diagnóstico utilizado en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI influye en forma negativa en la morbimortalidad y en forma positiva en el tratamiento y curación en los pacientes con hipercortisolismo endógeno.

2.- El esquema de tratamiento utilizado, así como otros factores*, influyen en la curación y las complicaciones de los pacientes con hipercortisolismo endógeno.

3.- a) La mejoría clínica define como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno.

b) La mejoría bioquímica define como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno.

* Ver Definición de las Variables

OBJETIVOS

1.- Revisar todos los casos de hipercortisolismo endógeno en la base de datos de los mismos y mediante sus archivos clínicos, los cuales han sido evaluados en el servicio de Endocrinología del CMN S-XXI desde 1994 al mes de septiembre del 2001.

2.-¿El esquema terapéutico utilizado influye en la curación y/o en las complicaciones de los pacientes o existen otros factores que determinan lo anterior?

3.-¿Se puede definir como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno cuando mejora clínicamente o bioquímicamente?

HIPOTESIS

Debido a que se trata de un **estudio descriptivo** no se formulan hipótesis para esta investigación,⁴⁵ sin embargo al intentar contestar las preguntas anteriores y considerando a los estudios descriptivos como un paso previo para el planteamiento de hipótesis sobre factores causales, las mismas se podrían formular de la siguiente manera en posteriores estudios:

1.- El protocolo diagnóstico utilizado en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI influye en forma negativa en la morbimortalidad y en forma positiva en el tratamiento y curación en los pacientes con hipercortisolismo endógeno.

2.- El esquema de tratamiento utilizado, así como otros factores*, influyen en la curación y las complicaciones de los pacientes con hipercortisolismo endógeno.

3.- a) La mejoría clínica define como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno.

b) La mejoría bioquímica define como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno.

* Ver Definición de las Variables

OBJETIVOS

1.- Revisar todos los casos de hipercortisolismo endógeno en la base de datos de los mismos y mediante sus archivos clínicos, los cuales han sido evaluados en el servicio de Endocrinología del CMN S-XXI desde 1994 al mes de septiembre del 2001.

2.-¿El esquema terapéutico utilizado influye en la curación y/o en las complicaciones de los pacientes o existen otros factores que determinan lo anterior?

3.-¿Se puede definir como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno cuando mejora clínicamente o bioquímicamente?

HIPOTESIS

Debido a que se trata de un **estudio descriptivo** no se formulan hipótesis para esta investigación,⁴⁵ sin embargo al intentar contestar las preguntas anteriores y considerando a los estudios descriptivos como un paso previo para el planteamiento de hipótesis sobre factores causales, las mismas se podrían formular de la siguiente manera en posteriores estudios:

1.- El protocolo diagnóstico utilizado en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI influye en forma negativa en la morbimortalidad y en forma positiva en el tratamiento y curación en los pacientes con hipercortisolismo endógeno.

2.- El esquema de tratamiento utilizado, así como otros factores*, influyen en la curación y las complicaciones de los pacientes con hipercortisolismo endógeno.

3.- a) La mejoría clínica define como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno.

b) La mejoría bioquímica define como curado a un paciente tratado por hipercortisolismo endógeno.

* Ver Definición de las Variables

OBJETIVOS

1.- Revisar todos los casos de hipercortisolismo endógeno en la base de datos de los mismos y mediante sus archivos clínicos, los cuales han sido evaluados en el servicio de Endocrinología del CMN S-XXI desde 1994 al mes de septiembre del 2001.

2.- Describir el protocolo diagnóstico empleado en cada uno de los pacientes con hipercortisolismo endógeno en el mismo servicio.

3.- Investigar qué factores influyen en las complicaciones de éste tipo de pacientes, así como el esquema terapéutico empleado y los resultados del mismo.

4.- Determinar en base a los datos recopilados cuáles han sido los resultados bioquímicos obtenidos después de cada esquema terapéutico utilizado para intentar definir curación en cada uno de los pacientes.

5.- Describir los resultados clínicos de cada paciente después del tratamiento específico para inferir si existe curación.

6.- Integrar los resultados de cada uno de los objetivos para intentar establecer esquemas pronósticos en la evaluación individual de nuevos casos de hipercortisolismo endógeno en estudios futuros.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Estudio descriptivo de una cohorte en forma retrospectiva.

LUGAR DE INVESTIGACION

Servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI, así como el Archivo Clínico del mismo Hospital.

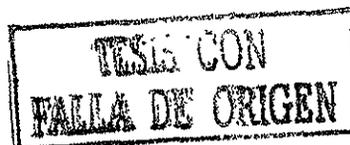
UNIVERSO DE TRABAJO

Base de datos, archivos y expedientes de pacientes con hipercortisolismo endógeno (síndrome de Cushing) del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional S-XXI.

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de Inclusión

- Todos los expedientes, archivos y base de datos de los pacientes adultos que han sido estudiados por hipercortisolismo endógeno (síndrome de Cushing endógeno) en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI en el periodo de enero de 1994 a septiembre del 2000.



2.- Describir el protocolo diagnóstico empleado en cada uno de los pacientes con hipercortisolismo endógeno en el mismo servicio.

3.- Investigar qué factores influyen en las complicaciones de éste tipo de pacientes, así como el esquema terapéutico empleado y los resultados del mismo.

4.- Determinar en base a los datos recopilados cuáles han sido los resultados bioquímicos obtenidos después de cada esquema terapéutico utilizado para intentar definir curación en cada uno de los pacientes.

5.- Describir los resultados clínicos de cada paciente después del tratamiento específico para inferir si existe curación.

6.- Integrar los resultados de cada uno de los objetivos para intentar establecer esquemas pronósticos en la evaluación individual de nuevos casos de hipercortisolismo endógeno en estudios futuros.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Estudio descriptivo de una cohorte en forma retrospectiva.

LUGAR DE INVESTIGACION

Servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI, así como el Archivo Clínico del mismo Hospital.

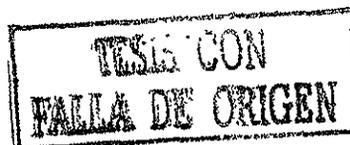
UNIVERSO DE TRABAJO

Base de datos, archivos y expedientes de pacientes con hipercortisolismo endógeno (síndrome de Cushing) del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional S-XXI.

CRITERIOS DE SELECCION

Crterios de Inclusión

- Todos los expedientes, archivos y base de datos de los pacientes adultos que han sido estudiados por hipercortisolismo endógeno (síndrome de Cushing endógeno) en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI en el periodo de enero de 1994 a septiembre del 2000.



- Todos los pacientes adultos con hipercortisolismo endógeno que tienen estudios completos, así como plan de tratamiento establecido con los criterios del servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI.

Criterios de No Inclusión

- Todos los casos de hipercortisolismo exógeno (por administración de glucocorticoides)

Criterios de Eliminación

- Todos los casos de pacientes en que se haya comprobado que su hipercortisolismo endógeno resultó ser un pseudocushing independientemente de su etiología.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Hipercortisolismo endógeno (Síndrome de Cushing endógeno)

Definición conceptual: El síndrome de Cushing endógeno es un grupo de signos y síntomas que resulta de la exposición prolongada a glucocorticoides cuyo origen no es exógeno, siendo sus principales causas la hipofisaria (Enfermedad de Cushing), la producción ectópica de ACTH o CRH (tumores), los adenomas y carcinomas suprarrenales y la hiperplasia micro o macronodular de las mismas glándulas.

Definición operacional: grupo de signos y síntomas que resulta de la exposición prolongada a glucocorticoides de origen endógeno comprobado y clasificado mediante los procedimientos diagnósticos empleados en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI

Protocolo diagnóstico

Definición conceptual: Es el sistema o proceso metodológico que se sigue para llegar a determinar la enfermedad que se padece y el origen de la misma mediante la aplicación de conocimientos médicos y técnicos.

Definición operacional: El proceso metodológico llevado a cabo en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI para determinar la presencia y el origen del hipercortisolismo endógeno (ver Anexo 1).

Esquema de tratamiento

Definición conceptual: Aplicación de los conocimientos médicos en el área farmacológica y quirúrgica para llevar a cabo en forma metódica una terapia



con propósitos de curación o paliación de acuerdo con el diagnóstico preciso de la enfermedad.

Definición operativa: Método de tratamiento empleado: farmacológico, quirúrgico o por radioterapia para paliar o curar el hipercortisolismo endógeno en los pacientes del servicio de Endocrinología del HE, CMN S-XXI

Mejoría Clínica

Definición conceptual: Estado de salud que indica la disminución o desaparición de los signos y síntomas de una enfermedad en particular que se traduce de manera integral en la calidad de vida al mejorarla.

Definición operativa: Erradicación o paliación de la enfermedad subyacente al hipercortisolismo endógeno, además de la disminución o desaparición de los signos y síntomas del síndrome de Cushing posterior al tratamiento establecido que condicionan la disminución de complicaciones relacionadas con la misma enfermedad y su asociación con otros trastornos sistémicos.

Mejoría Bioquímica

Definición conceptual: Disminución (hasta el límite establecido como normal o hasta la no detección por su respectivo método de medición) de las concentraciones séricas o en cualquier muestra biológica de la sustancia que provoca el estado de morbilidad en cualquier enfermedad.

Definición operativa: Disminución hasta el límite inferior establecido o hasta el grado de ser indetectable de las concentraciones de cortisol, ya sea en muestra de sangre o en orina mediante el ensayo correspondiente para cada prueba. Criterio establecido: cortisol sérico postoperatorio indetectable y/o hipocortisolemia con normalización de cortisol urinario y supresión con 1mg de dexametasona.⁴

Otros factores:

- Etiología del hipercortisolismo endógeno

Definición conceptual: Causa que provocó el hipercortisolismo endógeno, siendo ésta de origen hipofisario, ectópico o suprarrenal.

Definición operativa: Causa que provocó el hipercortisolismo endógeno determinada por el protocolo diagnóstico del servicio de Endocrinología del HE del CMN-SXXI en los pacientes del mismo lugar.

- Duración, Gravedad y complicaciones del hipercortisolismo y de la enfermedad subyacente

Definición conceptual y operativa: Manifestaciones clínicas tanto locales como sistémicas que ponen en riesgo a órganos blanco, así como la vida del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

paciente causadas por la elevación de las concentraciones séricas de cortisol y por el proceso neoplásico que le dio origen al mismo, en donde se incluye el tiempo de evolución de ambos.

- Morbilidad asociada

Definición conceptual y operativa: Enfermedades o trastornos localizados o sistémicos que no resultaron de la exposición de prolongada a glucocorticoides (hipercortisolismo) pero que condicionan empeoramiento de las manifestaciones clínicas producidas por ésta última.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

De la base de datos y los expedientes de los pacientes se recopilarán y describirán las características de cada uno de ellos en base a lo siguiente:

Antecedentes, edad, sexo, tiempo transcurrido desde el inicio de los signos y síntomas hasta que se realizó el diagnóstico, métodos de diagnóstico utilizados para la identificación del hipercortisolismo (de escrutinio) y para localizar el origen del mismo (de localización), descripción de los hallazgos de laboratorio y gabinete desde el diagnóstico y posterior al tratamiento empleado (ej: concentraciones de cortisol antes y después del tratamiento para intentar definir curación). Se describirá también el tipo de tratamiento empleado, las complicaciones del mismo, quién o quienes lo realizaron y la variabilidad entre cada uno de ellos, descripción de los estados de morbilidad y complicaciones asociadas, así como los cambios clínicos producidos después de la terapia implementada.

El objetivo final de la obtención de la información será la integración de la misma para intentar describir nuestros propios criterios de diagnóstico, tratamiento y curación en el servicio de Endocrinología del HE del CMN S-XXI y compararlos con los de las series publicadas a nivel mundial.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizarán mediciones estadísticas descriptivas como medidas de frecuencia y porcentajes.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio no requirió de intervenciones o procedimientos de ningún tipo a realizarse en los pacientes, por lo que no se elaboró carta de consentimiento, sin embargo requirió de la aprobación del Comité de Etica del HE del CMN S-XXI por la utilización de la información clínica de cada uno de los pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTIBILIDAD

No se requirió de recursos que no estuvieran a nuestra disposición, ya que se posee una base de datos completa de todos los pacientes, así como los archivos clínicos de los mismos, por lo que se utilizaron dichos datos para llevar a cabo las inferencias que se obtuvieron. El protocolo diagnóstico empleado desde 1994 a la fecha y los recursos técnicos en el área diagnóstica, así como terapéutica son los mismos y no se requirió de procedimientos o recursos adicionales.

RECURSOS

- Se requirió la base de datos y los archivos clínicos de los pacientes, los cuales se encuentran en el servicio de Endocrinología y en el departamento de Archivo Clínico del HE del CMN S-XXI.

- En el procesamiento de los datos se utilizó como únicos recursos material de papelería, computadora personal.

- Los datos recolectados sobre el historial clínico de cada paciente requirieron de los recursos técnicos, tanto el área de diagnóstico y tratamiento, así como en el personal capacitado para realizarlo, sin embargo, por ser un estudio retrospectivo no requirió de recursos adicionales a falta de algún procedimiento.

- Personal: La base de datos y los archivos clínicos se llevaron a cabo por los médicos adscritos y residentes del servicio de Endocrinología así como de los servicios involucrados en cada caso, además del personal del área de laboratorio, radiología y medicina nuclear.

El procesamiento de los datos se llevó a cabo por los dos investigadores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de los expedientes de 45 pacientes que se estudiaron por hipercortisolismo endógeno cuyos diagnósticos finales se muestran en la tabla 1.

Para el primer problema planteado, se revisaron todos los procedimientos diagnósticos que se realizaron, comprobándose que todos cumplieron con la secuencia de estudios diagnósticos llevados a cabo en el servicio de Endocrinología hasta la etapa en que tuvieron que llegar en cada caso en particular, a excepción de dos casos en que todavía no se tiene el origen del hipercortisolismo.

El tratamiento utilizado en cada uno de los casos varió como era de esperarse, para cada caso en particular debido a la etiología del hipercortisolismo, así como también los resultados de la cirugía como se menciona en los antecedentes y como se describe en la tabla 2.

Respecto a los resultados de la resección hipofisaria en los casos de enfermedad de Cushing, la curación y el número de complicaciones fueron nulas y mayores respectivamente para los casos de macroadenomas (tumores de más de 1cm.).

La Diabetes Insípida fue transitoria en 7 de 9 casos y definitiva en 2, por lo que actualmente esos pacientes se mantienen en tratamiento sustitutivo con desmopresina inhalada.

El hipotiroidismo postquirúrgico se presentó en 4 casos y actualmente se encuentran también en tratamiento sustitutivo.

Una defunción se debió a sepsis posterior a infección intrahospitalaria, las otras dos presentaron complicaciones diversas pero al final la causa de muerte no se logró determinar.

Con respecto a la curación posterior a la cirugía transesfenoidal (en los casos de Enfermedad de Cushing) tomando en cuenta los criterios de las distintas series internacionales, se determinó que la curación bioquímica es decir, la demostración mediante criterios de laboratorio (ver definición de variables), es indispensable en forma definitiva ya que 6 pacientes que ya habían mejorado en forma clínica posteriormente presentaron recaída de la enfermedad demostrada bioquímicamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los casos de Cushing ectópico fueron los que presentaron mayor problema para llegar al diagnóstico. En cuatro casos se pudo determinar el origen de la producción ectópica de ACTH (3) y CRH (1). Lo anterior contesta otra de las preguntas planteadas al principio respecto a la etiología del Cushing, siendo la de los casos ectópicos (un tumor carcinoide) la que influye en la dificultad diagnóstica y la gravedad de los síntomas y signos que el hipercortisolismo provoca.

Otros factores que fueron evaluados y que influyeron desde el diagnóstico hasta el tratamiento y curación fueron: la edad, como en todo padecimiento, mientras más edad mayor la gravedad. El tiempo de duración fue y sigue siendo determinante, ya que los pacientes refieren historia de inicio de los síntomas de años de evolución antes de la primera consulta o el inicio del protocolo diagnóstico.

DISCUSION

Los resultados descriptivos de los casos de hipercortisolismo endógeno analizados hasta la fecha son imprescindibles para identificar si se está llevando a cabo una adecuada evaluación diagnóstica de los pacientes acorde con los estudios internacionales, además de identificar qué factores son potencialmente identificables en el tratamiento y seguimiento de los pacientes. Debido a que se han tomado criterios estrictos para evaluar a cada caso en particular (ver antecedentes y variables) y a que se tienen los recursos disponibles, la recopilación de los datos de los expedientes son importantes para evaluar el protocolo diagnóstico y terapéutico que por consenso se realizó en el departamento de Endocrinología de nuestro hospital. Lo discutible de esta descripción es la dificultad que representa tener datos no disponibles en algunos casos, por situaciones administrativas o del deficiente manejo de los expedientes; por lo que se está llevando a cabo una recopilación electrónica para formar una base de datos definitiva de los casos de hipercortisolismo así como de todas las entidades endocrinológicas de baja frecuencia y que se concentran en centros especializados como el nuestro para facilitar la búsqueda de información para aplicarla en casos futuros.

Los casos de Cushing ectópico fueron los que presentaron mayor problema para llegar al diagnóstico. En cuatro casos se pudo determinar el origen de la producción ectópica de ACTH (3) y CRH (1). Lo anterior contesta otra de las preguntas planteadas al principio respecto a la etiología del Cushing, siendo la de los casos ectópicos (un tumor carcinoide) la que influye en la dificultad diagnóstica y la gravedad de los síntomas y signos que el hipercortisolismo provoca.

Otros factores que fueron evaluados y que influyeron desde el diagnóstico hasta el tratamiento y curación fueron: la edad, como en todo padecimiento, mientras más edad mayor la gravedad. El tiempo de duración fue y sigue siendo determinante, ya que los pacientes refieren historia de inicio de los síntomas de años de evolución antes de la primera consulta o el inicio del protocolo diagnóstico.

DISCUSION

Los resultados descriptivos de los casos de hipercortisolismo endógeno analizados hasta la fecha son imprescindibles para identificar si se está llevando a cabo una adecuada evaluación diagnóstica de los pacientes acorde con los estudios internacionales, además de identificar qué factores son potencialmente identificables en el tratamiento y seguimiento de los pacientes. Debido a que se han tomado criterios estrictos para evaluar a cada caso en particular (ver antecedentes y variables) y a que se tienen los recursos disponibles, la recopilación de los datos de los expedientes son importantes para evaluar el protocolo diagnóstico y terapéutico que por consenso se realizó en el departamento de Endocrinología de nuestro hospital. Lo discutible de esta descripción es la dificultad que representa tener datos no disponibles en algunos casos, por situaciones administrativas o del deficiente manejo de los expedientes; por lo que se está llevando a cabo una recopilación electrónica para formar una base de datos definitiva de los casos de hipercortisolismo así como de todas las entidades endocrinológicas de baja frecuencia y que se concentran en centros especializados como el nuestro para facilitar la búsqueda de información para aplicarla en casos futuros.

CONCLUSIONES

El hipercortisolismo endógeno sigue dando enormes retos al clínico que se enfrenta a su evaluación. Sin embargo, cada vez es mayor la certeza diagnóstica y mejores los resultados terapéuticos en los centros especializados que concentran este tipo de enfermedad. Lo anterior se debe a la evolución y disponibilidad de cada vez mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas, así como a la utilización de las mismas por personal calificado y constantemente actualizado.

Es indispensable hacer notar que lamentablemente la ignorancia o falta de información de la población general expuesta es la responsable en la mayoría de los casos a una evaluación tardía del problema; ya que los pacientes en su mayoría se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad debido en parte a que no acuden a evaluación temprana de sus signos y síntomas o porque en el primer nivel de atención no se identifica oportunamente la enfermedad, lo que conlleva al principal factor determinante en la morbimortalidad y curación en el hipercortisolismo endógeno: la exposición prolongada al mismo.

Tabla 1. Causas de Hiper cortisolismo Endógeno

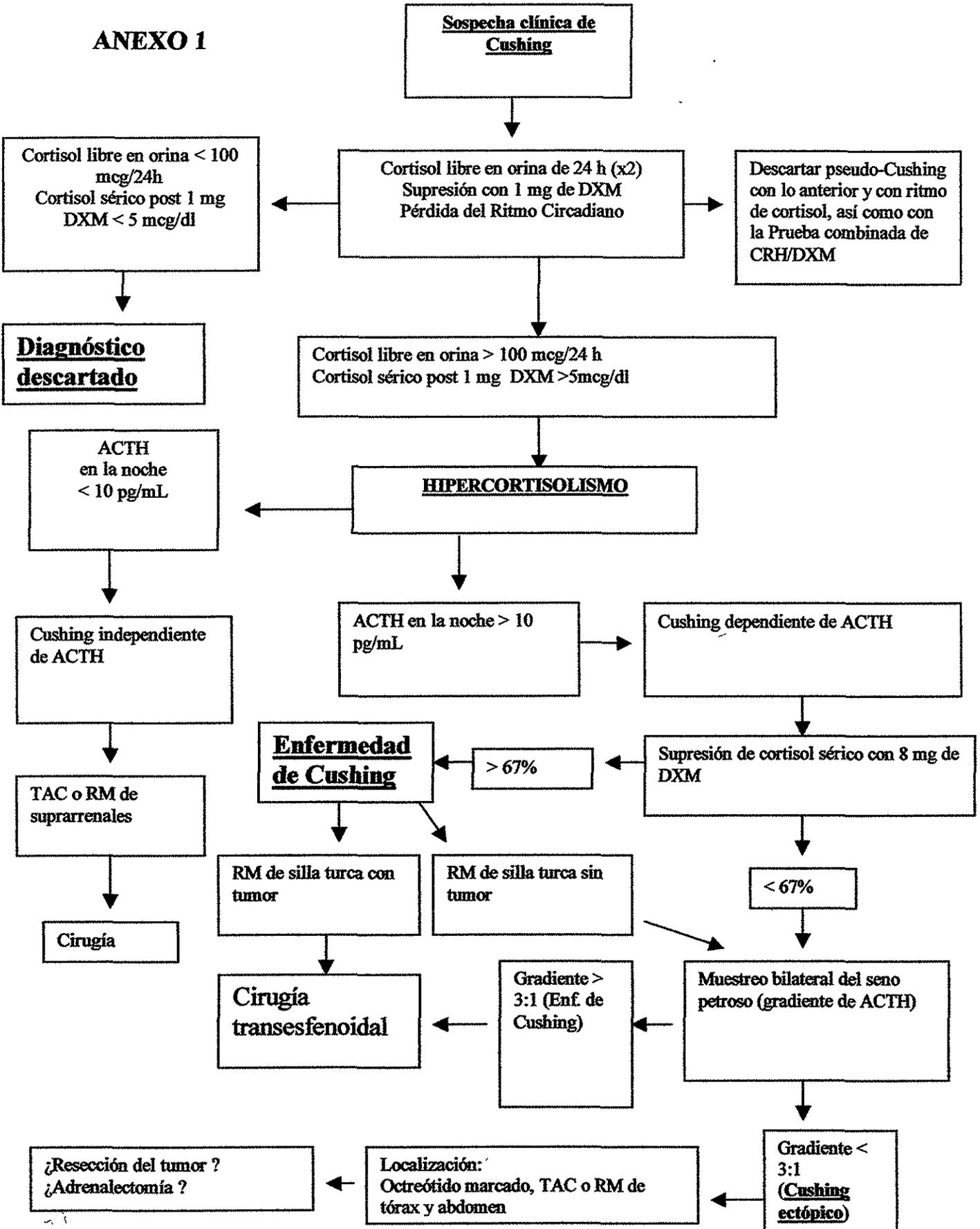
| Causa del Hiper cortisolismo | Número de casos |
|-------------------------------------|-----------------|
| Enfermedad de Cushing (Hipofisario) | 28 |
| Adenoma suprarrenal | 7 |
| Cushing ectópico | 5 |
| Pseudocushing | 3 |
| Sin confirmación | 2 |
| Total | 45 |

Tabla 2. Tipo de Tratamiento, Curación y Complicaciones

| Etiología | Cirugía | No. Cirugías | Curación | Complicación |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|----------|--|
| Enf. Cushing | Resección Transesfenoidal | 20 con 1 Qx | 60% | 60% (D. Insípida, Hipotiroid.) 2 Defunciones |
| | | 6 con 2 Qx | 25% | |
| | | 2 con 3 Qx | | |
| Adenoma Suprarrenal | Resección de Adenoma | 7 con 1 Qx | 100% | Ninguna |
| Cushing Ectópico | Resección del Carcinoide | 4 con 1 Qx 1 con 2 Qx | 60% | 1 Defunción |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Cushing HW.** The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932;50:137-195.
- 2.- **Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A.** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing syndrome and pseudo-Cushing states. Endocr Rev 1998;19:647-72.
- 3.- **Orth DN.** Cushing's syndrome. N Engl J Med 1995;332:791-803.
- 4.- **Mercado M, Espinosa de los Monteros AL.** Síndrome de Cushing. Desafíos diagnósticos y terapéuticos. Gac Med Mex 2000;136:123-138.
- 5.- **Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB.** Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a report of 216 cases. Ann Intern Med 1988;109:487-93.
- 6.- **Dahia PLM, Grossman A.** The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. Endocr Rev 1999;20:136-55.
- 7.- **Boyar RM, Witkin M, Carruth A, Ramsey J.** Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:760-5.
- 8.- **Stewart PM, Penn R, Gibson R, et al.** Hypothalamic abnormalities in patients with pituitary-dependent Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;36:453-8.
- 9.- **Wajchenberg BL, Mendonea BB, Liberman B, et al.** Ectopic adrenocorticotropin hormone syndrome. Endocr Rev 1994;15:752-87.
- 10.- **Carey RM, Varma SK, Drake CR, et al.** Ectopic secretion of corticotropin releasing factor as a cause of Cushing's syndrome. A clinical, morphologic and biochemical study. N Engl J med 1984;311:11-20
- 11.- **Beauschlein F, Schulze E, Mora P, et al.** Steroid 21-hydroxylase mutations and 21-hydroxylase mRNA expression in human adrenocortical tumors. J clin Endocrinol Metab 1998;83:2585-8.
- 12.- **Willenberg HS, Stratakis CA, Marx C, et al.** Aberrant interleukin-1 receptors in a cortisol secreting adenoma causing Cushing's syndrome. N Engl J Med 1998;339:27-31.
- 13.- **Chabre O, Liakos P, Vivier J, et al.** Cushing's syndrome due to a GIP-dependent adrenal adenoma: Insight into hormonal control of adrenocortical tumorigenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3134-43.
- 14.- **Arnaldi G, Gase JM, de Koyer Y, et al.** Variable expression of the VI vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid secreting adrecortical tumors. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:29-35.
- 15.- **Carney JA, Young WF.** Primary pigmented nodular adrecortical disease and its associated conditions. The Endocrinologist 1992;2:6-14.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 16.- Findlay JC, Sheeler LR, Engeland WC, Aron DC. Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:189-91.
- 17.- Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:317-30.
- 18.- Contreras LN, Hane S, Tyrrell JB. Urinary cortisol in the assesment of pituitary-adrenal function: utility of 24 hour and spot determinations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:965-9.
- 19.- Liddle GW. Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:1539-60.
- 20.- Cronin L, Igoe D, Duffy MJ, et al. The overnight dexamethasone suppression test is a worthwhile screening procedure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:296-8.
- 21.- Boyar RM, Witkin M, Carruth A, Ramsey J. Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol metab* 1979;48:760-5.
- 22.- Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990;112:434-44.
- 23.- Malerbi DA, Mendonca BB, Libennan B, et al. The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:463-72.
- 24.- Landolt AM, Schubiger O, Maurer R, Girard J. The value of inferior petrosal sinus sampling in diagnosis and treatment of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:485-92.
- 25.- Oldfield EH, Chrousos GP, Schuttle HM, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:897-905.
- 26.- Molitch NM. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1997;26:725-40.
- 27.- Herrera MF, Grant CS, et al: Incidentally discovered adrenal tumors: An institutional perspective. *Surgery* 1991;110:1014-1021.
- 28.- De Herder WW, Uitterlinden P, Pieterman U, et al. Pituitary tumor localization in patients with Cushing's disease by magnetic resonance imaging. Is there a place for petrosal sinus sampling? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:87-92.
- 29.- Fig LM, Gross NO, Shapiro B, et al. Adrenal localization in the adrenocorticotropin hormone-independent Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1988;109:547-53.
- 30.- Phlipponneau M, Nocaudle M, Epelbaum J, et al. Somatostatin analogues for the localization and preoperative treatment of an

adrenocorticotropin secreting bronchial carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:20-4.

31.- **Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB.** Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988;109:487-93.

32.- **Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, et al.** Cushing's syndrome: problems in management. *Endocr Rev* 1982;3:229-44.

33.- **McCance DR, Besser M, Atkinson AB.** Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:1-6.

34.- **Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, et al.** Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:73-8.

35.- **Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, et al.** Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long-term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1056-64.

36.- **Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M.** The European Cushing's Disease Survey Study Group. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3114-20.

37.- **Invitti C, Pecori-Giraldi F, De Martin M, Cavagnini M.** Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440-8.

38.- **Estrada J, Boronat M, Mielgo M.** The long-term outcome of pituitary radiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997;336:172-7.

39.- **McCance DR, Hadden D, Kennedy L, et al.** Clinical experience with ketoconazol as a therapy for patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:593-8.

40.- **Kemink SAG, Smaais AGH, Hermus ARMM, et al.** Nelson's syndrome: a review. *The endocrinologist* 1997;7:5-9.

41.- **Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, et al.** The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiation in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:165-71.

42.- **Miller CA, Ellison EC.** Therapeutic alternatives in metastatic neuroendocrine tumors. *Sur Oncol Clin North Amer* 1998;863-70.

43.- **Pommier RF, Brennan W.** An 11-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992;112:963-70.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 44.- Malchoff CD, McGilvary D, Malchoff DM.** Adrenocortical hormone-independent adrenal hyperplasia. *The endocrinologist* 1996;6:79-85.
- 45.- Moreno Altamirano, Cano Valle, García Romero, et al.** *Epidemiología Clínica*. 2ª. ed. México: McGraw-Hill – Interamericana, 1994. pp 19-22.
- 46.- Dawson-Saunders B, Trapp RG.** *Bioestadística Médica*. 2ª. ed. México: Manual Moderno, 1997. pp 49-75.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN